

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.29

Цукровий діабет, дисліпопротеїнемії та статици

**В.О. Сергієнко,
О.О. Сергієнко**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП). Ефективне лікування ДЛП і артеріальної гіпертензії супроводжуються зниженням частоти макросудинних ускладнень. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД вимагає багатофакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників і, у першу чергу, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Використання інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази вважається первинною ланкою у фармакологічній стратегії лікування атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах численних клінічних випробувань. Важливим аспектом є плейотропні ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, зокрема, покращення функції ендотелію, підвищення стабільності атеросклеротичних бляшок, зниження оксидативного стресу (ОС), запалення, а також порушень функціонального стану тромбоцитів. Однак використання статинів асоційоване з розвитком нових випадків ЦД. Механізми, за допомогою яких статини можуть сприяти розвитку ЦД 2-го типу (ЦД2), не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацильові ефекти. Серед них, вплив на мевалонатний шлях, активацію глюконеогенезу, сигнальні шляхи інсуліну та транспортер глюкози типу 4 (GLUT-4). Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні викликати статин-індуковану інсулінорезистентність, зміни у вільних жирних кислотах (ВЖК), що циркулюють, адипонектині, лептині, функціонально-структурному стані β-клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів і механізмах епігенетичної регуляції, опосередкованої специфічними мікроРНК. Численними обсерваційними дослідженнями встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоч і впливає на приєднання ЦД2, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Таким чином, з метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, приймання статинів слід продовжувати пацієнтам із ЦД із високим або дуже високим ризиком ССЗ, а перед початком призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, дисліпопротеїнемії, серцево-судинні захворювання, статици.

ЦД вважається еквівалентом хронічного коронарного синдрому (ХКС) та чинником ризику гострих коронарних синдромів (ГКС). Інтенсивний контроль глікемії при ЦД 1-го типу (ЦД1) і ЦД2 сприяє значному зниженню

рівня мікросудинних ускладнень, частоти ГКС і смертності внаслідок ускладнень ССЗ [1, 2]. Однак результати досліджень ACCORD і ADVANCE свідчать, що агресивний інтенсивний контроль глікемії, досягнення і підтримання довготривалої жорсткої нормоглікемії

Огляди

чинять потенційно-шкідливі ефекти на перебіг ССЗ у пацієнтів із ЦД [3, 4].

Основні порушення ліпідного обміну при ЦД. Відомо, що провідна роль у патогенезі ССЗ при ЦД належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) ДЛП (гіпертриацилглицеринемією), низьким рівнем ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), збільшенням концентрації малих і щільних частинок ХС ЛПНЩ [5]. Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП та артеріальної гіпертензії супроводжуються зниженням частоти макросудинних ускладнень [6]. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД вимагає багатофакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників.

Збільшення рівня ХС ЛПНЩ відповідає за відносний ризик ССЗ у більш ніж 50% населення [7]. Однак ХС ЛПНЩ є не єдиним представником ліпідів, який визначає цей ризик. Зокрема в пацієнтів із ЦД2, метаболічним синдромом (МС) і/або верифікованими ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним вмістом аполіпопротеїну (апо) В, «атерогенного» ХС і низьким вмістом ХС ЛПВЩ та апоА-I [7].

До інших, асоційованих чинників ризику необхідно віднести збільшення концентрації постпрандіальних ТГ, числа часток ЛПНЩ та апоС-III [8]. Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і/або МС часто знаходиться в межах фізіологічної норми або дещо підвищений, а вміст апоВ може бути збільшеним [9]. Не дивно, що зміни концентрації апоВ є кращим індикатором ризику ХКС, ніж ХС ЛПНЩ, оскільки більш тісно пов'язані з компонентами МС.

Маленькі щільні частки ЛПНЩ зі зниженим вмістом ХС, як правило, асоціюються з МС і водночас не виступають незалежним предиктором ХКС (за виключенням ТГ, ХС ЛПВЩ або апоВ) [8, 10]. Провідні аполіпопротеїни ЛПВЩ, апоА-I й апоА-II володіють потенційними атеропротективними властивостями та сприяють зменшенню ризику ССЗ [9].

Разом із тим, апоС-III, що входить до складу деяких ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ЛПНЩ, збагачених ТГ, також є сильним незалежним предиктором ССЗ [8].

Зокрема, апоС-III може належати патофізіологічна роль при ЦД: причетність до дисфункції β -клітин і розвитку мікросудинних ускладнень, безпосередньої активації прозапальних і атерогенних механізмів в ендотеліоцитах і моноцитах [9, 10]. Повідомляється, що в пацієнтів з атерогенною ДЛП, гіпертриацилглицеринемією, МС, інсуліновою резистентністю (ІР) та ЦД2 спостерігається збільшення концентрації апоС-III в крові [11].

Атерогенні ДЛП також пов'язані з прозапальним статусом, який своєю чергою вносить вагому частку щодо ризику розвитку ССЗ [12]. Зокрема, частки ЛПДНЩ, збагачені ТГ, активують ядерний фактор каппа-В, якому належить ключова роль в активації спектра прозапальних генів, що сприяє ендотеліальній дисфункції та ОС.

ЛПДНЩ і ЛПНЩ при ЦД характеризуються підвищеною сприйнятливістю до ліполізу, що супроводжується збільшенням концентрації неетерифікованих жирних кислот і лізофосфатидилхоліну в ліпопротеїнах, а також розвитком прозапального статусу [13].

Збільшення рівня системних маркерів хронічного запалення, зокрема високочутливого С-реактивного протеїну і запальних цитокінів, які також беруть участь у розвитку якісних змін ЛПВЩ, призводить до пригнічення атеропротективної функції, включаючи захист від окиснювальної модифікації ЛПНЩ [14, 15].

Підвищений рівень ТГ також пов'язаний з активацією каскаду коагуляційних процесів і пригніченням фібринолізу; зокрема постпрандіальні ліпопротеїни, збагачені ТГ, активують фактор VII, який є чинником ризику ХКС [16].

Крім того, зміни концентрації інгібітора активатора плазміногену-1, одного з чинників ризику ГКС, позитивно корелюють із рівнем ЛПДНЩ, збагачених ТГ; зокрема ЛПДНЩ збільшують продукцію і секрецію інгібітора активатора плазміногену-1 шляхом стимулювання експресії генів і синтезу білків інгібітора в судинах [17].

Основні шляхи зниження ризику приєднання і/або прогресування ДЛП при ЦД2. Одними з основних шляхів зниження ризику приєднання і/або прогресування ДЛП при ЦД2 є дієта, фізична активність, корекція специфічних метаболічних порушень

(гіперглікемії та порушень ліпідного обміну), симптоматична терапія супутніх захворювань і синдромів [18-20].

Система фармакологічного впливу при ДЛП включає використання статинів, інгібіторів абсорбції ХС із кишківника (езетиміб), інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину/кексін типу 9, похідних фіброєвої кислоти, ніотинової кислоти (ніацину), секвестрантів жовчних кислот (аніонообмінних смол), комбінованих препаратів, інгібітора мікросомального білка-переносника ТГ, анти-смыслового олігонуклеотиду, який запобігає синтезу апоВ, і довголанцюгових ω -3 поліненасичених жирних кислот (ЖК) [18-21].

Фармакологічні підходи до профілактики та лікування ДЛП. Кардіопротекторні ефекти гіполіпідемічних препаратів у першу чергу пояснюються їх впливом на метаболізм ліпідів крові [18]. Однак, гіполіпідемічні препарати також модулюють синтез і секрецію адипокінів, впливають на енергетичний гомеостаз, обмін речовин та функцію серцево-судинної системи, а також процеси запального каскаду в судинах, зокрема, сприяють покращенню функціонального стану ендотелію, зниженню ОС, адгезії тромбоцитів і збільшенню стабільності атеросклеротичних бляшок [22].

Повідомляється, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л відповідає зниженню ризику ССЗ приблизно на 22%, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ на 0,1 ммоль/л – приблизно на 15%, тоді як дані про ТГ остаточно не з'ясовані [22]. Отже, першочерговим завданням при ЦД є зниження концентрації ХС ЛПНЩ, як більш чутливого предиктора ризику ССЗ, ніж гіпертриацилгліцеринемія або зміни вмісту ХС ЛПВЩ.

Статини. Використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту синтезу ХС, і активаторів рецепторів ЛПНЩ у печінці вважається первинною ланкою у фармакологічній стратегії лікування атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах численних клінічних випробувань, зокрема позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ [23, 24].

Залежно від дози, статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20-55%, викликають м'яке зниження рівня ТГ (7-30%) і незначне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (5-10%) [25].

Зокрема, показано, що призначення симвастатину супроводжується зниженням рівня загального ХС у крові пацієнтів із ЦД із ХКС або ГКС в анамнезі, зменшенням ризику основних серцево-судинних (СС) подій на 55% порівняно з плацебо; використання аторвастатину в дозі 10 мг/добу сприяє зменшенню рівня ХС ЛПНЩ у крові пацієнтів із ЦД2 приблизно на 40%, зниженню відносного ризику ССЗ на 37%, інсульту – на 48% [26], а в іншому дослідженні встановлено, що аторвастатин (10 мг/добу) зменшує ризик ССЗ >20% [27].

Однак повідомляється, що статини (аторвастатин) не сприяють ефективності гіполіпідемічного лікування, профілактиці ХКС і зниженню ризику ССЗ у хворих на ЦД із ДЛП [8]. Водночас використання симвастатину (80 мг/добу) у пацієнтів із ГКС дозволяє зменшити рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 30%, що супроводжується значним зниженням смертності. Високі дози статинів (80 мг/добу аторвастатину або 40 мг/добу симвастатину) є безпечними та не пов'язані зі значним збільшенням побічних ефектів [5].

Результати численних досліджень свідчать про ефективність статинів щодо профілактики захворювань серцево-судинної системи та зниження серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД [28]. Згідно з метааналізом у 18686 пацієнтів із ЦД зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) при прийманні статинів асоційоване зі зменшенням загальної смертності на 9% і частоти виникнення несприятливих серцево-судинних подій [5]. Подібні сприятливі ефекти відзначались при ЦД1 і ЦД2 [1].

Плейотропні ефекти статинів. Важливим аспектом є плейотропні ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, зокрема, гіполіпідемічні ефекти статинів супроводжуються також покращенням функції ендотелію, підвищенням стабільності атеросклеротичних бляшок, зниженням ОС і запалення, а також покращенням функціонального стану тромбоцитів [25, 28]. Ймовірно, що плейотропні ефекти статинів можуть віддзеркалювати зміни мембрани ХС, щільності ліпопротеїнів, а також динаміку їх взаємозв'язків із функціональними та структурними змінами клітин [29].

Метааналіз 13 клінічних досліджень ефективності та безпеки призначення статинів

Огляди

91140 пацієнтам із ДЛП виявив, що терапія статинами пов'язана з небезпекою розвитку, у низці випадків, ЦД, однак, в абсолютному значенні та порівняно із відсотком зниження ССЗ ризик виявився низьким [1].

Зведені дані щодо основних ефектів статинів на судинну стінку представлено в **таблиці 1** [23, 30].

Однак необхідно зауважити, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази асоційоване з розвитком нових випадків ЦД: зниження рівня ХС ЛПНЩ при прийманні статинів на кожні 40 мг/дл супроводжується збільшенням ймовірності розвитку ЦД на 10% [30, 31].

Управління з продовольства і медикаментів США (United States Food and Drug Administration) повідомляє про можливий ризик погіршення глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД2, а також небезпеку нових випадків ЦД2 на фоні терапії статинами [31]. Однак результати випробування PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) продемонстрували, що деякий дисбаланс глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД2 на тлі застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази компенсується значним позитивним ефектом, що сприяє запобіганню фатальних серцево-судинних подій [32].

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику ЦД2 на 9%, зокрема, діагностуванням вперше виявленого випадку ЦД2 серед 255 пацієнтів, що отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази протягом 4-річного періоду. Однак абсолютний ризик становив лише один випадок на 1000 пацієнто-років лікування [33].

Що стосується нових випадків розвитку ЦД, то Управління з продовольства і медикаментів США спирається на дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в якому використання розувастатину як засобу первинної профілактики, порівняно з плацебо виявило збільшення відносного ризику розвитку нових випадків ЦД2 на 27% [34].

Інший метааналіз результатів 5 рандомізованих контрольованих досліджень (близько 40 тисяч хворих) показав, що ризик розвитку

Таблиця 1. Основні ефекти статинів на судинну стінку [23, 30]
Table 1. The basic effects of statins on the vascular wall [23, 30]

Ефекти Effects	Наслідки Consequences
Покращення функції ендотелію	↑ експресія та активність ендотеліальної NO-синтази ↑ ангиогенез ↑ циркулюючі ендотеліальні клітини-попередники ↓ синтез та експресія ендотеліна-1 ↓ активні форми кисню
Improving of endothelial function	↑ expression and activity of endothelial NO synthase ↑ angiogenesis ↑ circulating endothelial progenitor cells ↓ synthesis and expression of endothelin-1 ↓ reactive oxygen species
Пригнічення локального внутрішньосудинного запального процесу	↓ високочутливий С-реактивний протеїн ↓ експресія рецепторів ангіотензину II 1-го типу ↓ адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин ↓ експресія індукційної NO-синтази ↓ експресія протизапальних цитокінів (фактора некрозу тканини-α, інтерлейкінів 1 і 6) ↓ моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 ↓ інтерлейкін-8
Suppression of local intravascular inflammatory process	↓ high-sensitive C-reactive protein ↓ expression of type 1 angiotensin II receptors ↓ adhesion of leukocytes to endothelial cells ↓ expression of inducible NO synthase ↓ expression of anti-inflammatory cytokines (tissue necrosis factor-α, interleukins 1 and 6) ↓ monocyte chemoattractant protein-1 ↓ interleukin-8
Стабілізація атеросклеротичної бляшки	↓ ріст макрофагів ↓ експресія і секреція металопротеїназ 1, 8 і 13 ↓ експресія і активність тканинного фактора ↓ експресія антигенів головного комплексу гістосумісності II-го типу ↓ експресія скавенджер-рецепторів
Stabilization of atherosclerotic plaque	↓ growth of macrophages ↓ expression and secretion of metalloproteinases 1, 8 and 13 ↓ expression and activity of tissue factor ↓ expression of major histocompatibility complex class II antigens ↓ expression of scavenger receptors
Зменшення ризику тромбозу	↑ експресія тканинного активатора плазміногену ↓ експресія інгібітора активатора плазміногену I типу ↓ активність тромбоцитів ↓ біосинтез тромбоксана A2
Reducing of thrombosis risk	↑ expression of tissue plasminogen activator ↓ expression of plasminogen activator inhibitor type I ↓ platelet activity ↓ thromboxane A2 biosynthesis
Інші ефекти	↓ гіпертрофія кардіоміоцитів ↑ темпи формування кісток ↓ ріст пухлини
Other effects	↓ cardiomyocyte hypertrophy ↑ bone formation rate ↓ tumor growth

Примітки: ↑ — збільшення або активування; ↓ — зменшення або пригнічення.

Notes: ↑ — increase or activation; ↓ — reduction or suppression.

ЦД у пацієнтів із ХКС, які нещодавно перенесли ГКС і отримували терапію статинами, становив приблизно 12% [35].

Результати випробування CARDS (Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial) продемонстрували значне зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД2 на фоні застосування лише 10 мг аторвастатину, однак це супроводжувалось статистично значущим погіршенням глікемічного контролю, зокрема підвищенням рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 0,14% [36].

Наявні докази, загалом, базуються на *post hoc* аналізі (рандомізованих контрольованих досліджень або результатах метааналізу).

Ймовірні механізми розвитку статин-індукованого ЦД2. Механізми, за допомогою яких статини можуть сприяти розвитку ЦД2, не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацильові ефекти. Серед них, вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням кількох шляхів клітинного біосинтезу [37].

Довготривале лікування статинами активує процеси глюконеогенезу, посилюючи експресію генів ключових ферментів, які збільшують продукцію глюкози в печінці [38, 39]. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть порушувати сигнальні шляхи інсуліну, а також функціонування GLUT-4, який відповідає за поглинання глюкози периферичними клітинами.

Статини здатні викликати зміни в ВЖК, що циркулюють, гормонах (зокрема, адипонектині й лептині), функціонально-структурному стані β -клітин і дозріванні/диференціюванні адипоцитів [31, 40]. Додаткові механізми, зокрема епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодувальних молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також залучена до процесів зменшення секреції інсуліну [39].

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази і β -клітини підшлункової залози. Ймовірно, існує кілька механізмів приєднання та утримання гіперглікемії на фоні терапії статинами. Вважається, що реалізація ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може здійснюватися на рівні β -клітин підшлункової залози, тобто

порушення синтезу та секреції інсуліну, а також внаслідок розвитку ІР [31]. Затримувальна дія статинів на білок-переносник глюкози GLUT-2 (основний переносник глюкози між печінкою та кров'ю) уповільнює надходження глюкози до β -клітин підшлункової залози, і, як наслідок, викликає зниження секреції інсуліну. Надмірне надходження ЛПНЩ у β -клітини гальмує активність глюкокінази, яка бере участь у фосфорилуванні глюкози [31, 41].

Ймовірним важливим механізмом діабетогенного впливу статинів є пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази. Зокрема, генетичні варіанти ГМГ-КоА-редуктази та лікування статинами пов'язані з надмірною масою тіла та вищим ризиком розвитку ЦД2. Отже, ці ефекти, ймовірно, є результатом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази [41]. Крім того, у деяких незалежних дослідженнях повідомлялося, що низькі рівні ХС ЛПНЩ асоціюються з підвищеною небезпекою приєднання ЦД. Разом із тим, збільшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові поєднується з нижчим ризиком ЦД, що продемонстровано за допомогою тесту, відомого як SNP-аналіз — «секвенування геному бідняка» (генів, пов'язаних із ліпідним обміном) [41, 42].

Секреція інсуліну в β -клітинах підшлункової залози ініціюється глюкозо-індукованим надходженням Ca^{2+} , що контролюється потенціал-залежними Ca^{2+} -каналами. Внутрішньоклітинний гомеостаз Ca^{2+} чітко регулюється, забезпечує належну секрецію інсуліну та підтримує фізіологічну цілісність β -клітин [41]. Поглинання глюкози активує гліколіз у β -клітинах, і, таким чином, підвищує співвідношення [АТФ]/[АДФ], що сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих каналів і деполяризації плазматичної мембрани з подальшою активацією потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, надходженням позаклітинного Ca^{2+} та екзоцитозом інсуліну [43].

Взаємозв'язок між статин-індукованим пригніченням синтезу ХС та порушенням активності Ca^{2+} -каналів L-типу залишається нез'ясованими. *In vitro* симвастатин може безпосередньо інгібувати Ca^{2+} -канали L-типу в β -клітинах острівців підшлункової залози. Зокрема, симвастатин гальмує активність Ca^{2+} -каналів L-типу, отже, ймовірно, існує

Огляди

пряма взаємодія між статином і Ca^{2+} -каналом L-типу [43]. Навпаки, правастатин не володіє здатністю пригнічувати Ca^{2+} -канали L-типу, можливо, внаслідок його ліпофільності [44]. Крім того, тривале статин-опосередковане зниження рівня ХС може призвести до неправильного сортування мембранних білків, зв'язаних із ліпідним бішаром, або до конформаційних змін субодиниць Ca^{2+} -каналів [44].

Ймовірно, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні знижувати мембранний потенціал, пригнічувати активність мітохондріального комплексу II, що зумовлює ОС [45]. Ці нецільові ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази підтверджені експериментально, зокрема, показано, що симвастатин змінює функцію β -клітин, принаймні, через два механізми: (1) шляхом прямого інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і (2) шляхом втручання в мітохондріальне дихання — внаслідок зниження рівня цитозольного АТФ і пригнічення активності Ca^{2+} -каналів L-типу [46].

NLRP3, член підродини NLRP, що входить у сімейство Nod-подібних рецепторів (NLR), відіграє ключову роль у запальних процесах у тканинах із надмірним вмістом ліпідів. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні про-інтерлейкіну-1 β до інтерлейкіну-1 β . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 при метаболічних розладах, є ВЖК і гіперглікемія [47]. Стимулювання цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну) активує каспазу-1 — фермент, за участю якого утворюється активна форма інтерлейкіну-1 β . При цьому залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, які запускають каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів у вогнище запалення й виділення зрілих форм прозапальних білків [47].

Крім того, порушення регуляції інфламасоми NLRP3 і регуляції інтерлейкіну-1 β призводять до зниження активності серин/треонінових кіназ (протеїнкіназ В, Akt), що беруть участь в окисному фосфорилуванні рецептора інсуліна та його субстрата. Наслідком цих патофізіологічних процесів є розвиток IP позапечінкових клітин, переважно адипоцитів [31, 41].

Статин-індукована інсулінорезистентність. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні впливати на глікемічний контроль шляхом

зменшення синтезу проміжних метаболітів мевалонової кислоти, таких як ізопреноїди, фарнезилпірофосфат, геранілгераніл-пірофосфат і коензим Q10 (убіхінон, CoQ10) [48]. Пряме пригнічення мевалонатного шляху статинами знижує внутрішньоклітинну концентрацію ізопреноїдів, необхідних для посттрансляційної модифікації G-білків, що важливо для екзоцитозу гранул інсуліну. Порушення синтезу ізопреноїдів призводить до зменшення експресії GLUT-4 та зниження надходження глюкози до адипоцитів, в яких глюкоза перетворюється на ЖК та зберігається у вигляді ТГ.

ХС-незалежні ефекти статинів можна пояснити тим фактом, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази не тільки регулюють синтез ХС у печінці, а й забезпечують клітини організму ізопреноїдами [49]. Ізопреноїди, зокрема фарнезилпірофосфат і геранілгераніл-пірофосфат — це коротколанцюгові ЖК, які пов'язані зі сімейством клітинних сигнальних білків, «малих» G-білків (білків, що зв'язують гуанілові нуклеотиди) і належать до суперродини Ras-малих гуанозинтрифосфатаз — Ras, Rho, Arf, G-білка Rab і Ran [50-52]. Ізопреноїдна група необхідна для функціонування Ras-малих гуанозинтрифосфатаз, деякі з них є молекулярними «перемикачами», інші беруть участь у процесах внутрішньоклітинного мембранного транспорту. Відповідно, позитивні ефекти терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази обґрунтовують стимулювальну роль цих сигнальних молекул щодо клітинної проліферації, ОС, а також їх пригнічувальний вплив на ендотеліальний синтез оксиду азоту.

Адипоцити. Нещодавно було продемонстровано, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази погіршує процес передачі сигналу інсуліну в адипоцитах, включаючи рецептор інсуліна — білок, який кодується геном *INSR* [53]. Результати численних досліджень показали, що аторвастатин і ловастатин знижують експресію GLUT-4 на плазматичній мембрані адипоцитів лінії 3T3L1. Подібні зміни при застосуванні аторвастатину описані в білій жировій тканині в діабетичних мишей лінії NSY, які, відповідно, порушують толерантність до глюкози.

Статини також порушують процеси утворення кавеол і мікродоменів плазматичної мембрани, на яких після інсулін-стимульованої

транслокації закріплюється GLUT-4 [53]. Припускається, що кавеолін-1, діючи як молекулярний шаперон, стабілізує *INSR*, що необхідно для адекватної передачі сигналу інсуліну в адипоцитах. Відомо, що набуття кавеолами характерної форми залежить від вмісту ХС [54].

Динаміка кавеол жорстко регулюється кавеоліном і кавіновими білками, тому зменшення концентрації ХС може змінити цю регуляцію. Несприятливі ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в кавеолах, ймовірно, частково опосередковані стехіометричним зв'язуванням кавеоліну-1 із ХС і кавінами, що демонструє суттєву залежність структури кавеол від ХС [54]. Статин-індуковане зниження ХС призводить до протеасомної деградації кавеоліну-2 і переміщення кавеоліну-1 у цитозоль, що супроводжується змінами структури кавеол [55].

На додаток, статин-опосередковане порушення формування характерної форми кавеол, ймовірно, зменшує секрецію високомолекулярних олігомерних форм адипонектину, що знижує чутливість до інсуліну [56, 57]. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази також впливають на процеси диференціації преадипоцитів до адипоцитів.

Скелетні м'язи. GLUT-4 опосередковує транспорт глюкози в клітини скелетних м'язів, що є ключовим чинником контролю рівня глюкози в крові [58]. Зв'язування інсуліну з *INSR* викликає активацію протеїнкінази В (Akt) і транслокацію везикул, які містять GLUT-4, на плазматичну мембрану, полегшуючи, таким чином, транспорт глюкози [59].

Результати досліджень *in vivo* та *in vitro* свідчать про патофізіологічні зміни в скелетних м'язах, які можуть сприяти розвитку статин-індукованого ЦД2 [41]. Деякі з цих механізмів включають статин-опосередковане інгібування інсулін-стимульованого поглинання глюкози, порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів *INSR* і, відповідно, внутрішньоклітинного сигнального шляху (центральними компонентами якого є фосфоінозитид-3-кіназа, Akt та серин-треонінова протеїнкіназа (mTOR)), або надмірне накопичення ВЖК в скелетних м'язах і, як наслідок, пригнічення активності ГМК-КоА-редуктази.

Послідовність подій, які призводять до симвастатин-індукованого зниження поглинання

глюкози починається з порушення фосфорилювання *INSR*, зокрема β -ланцюга [60]. Це супроводжується недостатнім фосфорилюванням Akt, якій, щоб стати активною, необхідне фосфорилювання за залишками Тре308 (через сигнальний шлях інсуліну) і Сер473 (за допомогою mTORC2). Симвастатин, внаслідок дизрегуляції фосфорилювання mTOR (одного з компонентів mTORC2) значно погіршує фосфорилювання Akt за залишками Сер473.

Зменшення внутрішньоклітинної концентрації ХС також вважається одним із провідних механізмів порушення транслокації GLUT-4 [61]. Симвастатин-індуковане блокування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може призвести до акумулювання ацетил-КоА (попередника синтезу ЖК) і сприяти їх внутрішньоклітинному накопиченню. Надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах супроводжується зменшенням транслокації GLUT, пригніченням поглинання глюкози та ймовірним розвитком ІР.

Печінка. Порушення чутливості печінки до інсуліну швидко відбивається на гомеостазі глюкози та рівнях ТГ. Продемонстровано, що лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази пов'язане з погіршенням глікемічного контролю в печінці.

Механізми, які, ймовірно, пов'язані з впливом статинів на метаболізм глюкози в печінці [62-65]:

- терапія статинами пов'язана з незначним підвищенням рівня глюкози в крові натщесерце;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні стимулювати ендогенне вироблення глюкози шляхом активації фосфоенолпіруваткарбоксикінази та глюкозо-6-фосфатази (основних ферментів, що обмежують швидкість глюконеогенезу в гепатоцитах людини);
- активація процесів глюконеогенезу в печінці сприяє характерній для ІР та ЦД2 гіперглікемії;
- накопичення ВЖК у гепатоцитах може супроводжуватись розвитком ЦД2.

Статини й мікроРНК. МікроРНК — це невеликі (22 нуклеотиди) некодувальні регуляторні РНК, які функціонують як посттранскрипційні регулятори експресії генів [66]. МікроРНК залучені до багатьох біологічних процесів, а саме — експресії інсуліну, адаптації

Огляди

скелетних м'язів до підвищення рівня глюкози, чутливості до інсуліну та глюкозо-стимульованої секреції інсуліну. Встановлено, що лікування статинами впливає на експресію кількох мікроРНК, що відіграють центральну роль у регуляції метаболізму ліпідів і глюкози, а також пов'язані з розвитком ЦД2 [66].

МікроРНК-33 також негативно модулює експресію субстрата рецептора інсуліна 2, тим самим впливає на передачу сигналу інсуліну [67]. МікроРНК-33а та мікроРНК-33b — це інтронічні міРНК, що знаходяться в межах генів білка, який зв'язує регуляторні елементи стеролу 2 та 1 відповідно. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b беруть участь у регуляції метаболізму ЖК, ліпідів і глюкози, а також залучені до регуляції метаболічних шляхів, які впливають на основні чинники ризику ІР. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b, разом із регуляторними елементами стеролу 2 та 1, модулюють внутрішньоклітинний гомеостаз ХС і ЖК.

МікроРНК-33а/б регулюють гомеостаз ХС/ліпідів шляхом зв'язування в 3'UTR генів (3'-кінцевих ділянок, що не трансклюються, і особливих ділянок мікроРНК, які не слугують матрицею для синтезу білків), що беруть участь у транспорті ХС, таких як транспортери АТФ-зв'язувальної касети 1 (ABCA1) та ABCG1, і посилюють або пригнічують його експресію. Крім того, показано, що мікроРНК-33а пригнічує експресію ABCA1 та ABCG1 *in vivo*. Отже, мікроРНК-33а є важливим регулятором ABCA1 та ABCG1, а рівні їх експресії в β -клітинах обернено пропорційні [68, 69].

ABCA1 відіграє важливу роль у запобіганні накопиченню ХС в макрофагах, зокрема опосередковує транспорт ХС із периферичних тканин до апоА-1, а також у зворотному транспортному шляху ХС. Експресія міР-33 призводить до зниження рівня ABCA1, що зумовлює зменшення надходження ХС до апоА-1. Пригнічення функції міР-33 веде до зростання рівня ABCA1 і збільшення транспортування ХС до апоА-1 [69, 70].

МікроРНК-33а-опосередковане зниження регуляції ABCA1 також здатне змінити гомеостаз ХС і порушити секрецію інсуліну, що призводить до дисфункції β -клітин. Встановлено, що симвастатин та аторвастатин

індукують експресію мікроРНК-33а в печінці, що свідчить про зв'язок між зниженою секрецією інсуліну та розвитком статин-індукованого ЦД2 [68-70].

Родина мікроРНК-27 (мікроРНК-27а і мікроРНК-27b) — ключові регулятори обміну ХС та гомеостазу ліпідів [31, 71]. МікроРНК-27а безпосередньо пригнічує високоафінний рецептор ЛПНЩ РНК і знижує рівні білка, зв'язуючись із 3'UTR рецептора ЛПНЩ мікроРНК. Крім того, мікроРНК-27а, опосередковано, завдяки посиленню регуляції інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9, зменшує експресію рецептора ЛПНЩ. Повідомляється, що активність мікроРНК-27а і мікроРНК-27b у клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини дозозалежно регулюється симвастатином. Крім того, на тлі ЦД2 (за умов хронічної гіперглікемії) спостерігається дисрегуляція мікроРНК-27а в жировій тканині та адипоцитах лінії 3T3-L1.

Продемонстровано, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на процеси утворення глюкози печінкою опосередковується через модуляцію експресії ферментів глюконеогенезу та активацією кластера мікроРНК-183/96/182 [72]. Зокрема, інкубація гепатоцитів з аторвастатином, симвастатином або правастатином посилює експресію фосфоенілпіруваткарбоксікінази та глюкозо-6-фосфатази.

Ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази включають мікроРНК-183/96/182-опосередковане зниження регуляції фактора транскрипції 7, подібного фактора 2 (TCF7L2), який модулює печінковий і периферичний метаболізм глюкози та контроль глікемії. Також він зменшує активність процесів глюконеогенезу в печінці, ймовірно, шляхом інгібування транскрипційної активності позитивних регуляторів фосфоенілпіруваткарбоксікінази та глюкозо-6-фосфатази [72, 73].

Результати низки досліджень свідчать, що в пацієнтів, які отримують тривале лікування статинами, спостерігається підвищена експресія кластера мікроРНК, що призводить до стійкої активації глюконеогенезу, і, в кінцевому підсумку, сприяє розвитку ЦД2 [72, 73].

Таким чином, результати експериментальних робіт *in vitro* та *in vivo*, а також клінічних

досліджень підтверджують діабетогенну дію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Хоч безліч питань залишаються на сьогодні ще не з'ясованими, фактичні дані свідчать про здатність статинів дійсно збільшувати ризик розвитку ЦД2, причому вплив деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є вищим, ніж інших (наприклад, симвастатину, розувастатину та аторвастатину порівняно з правастатином).

Основні положення оцінки ризику розвитку статин-індукованого ЦД. При оцінці ризиків розвитку ЦД слід враховувати наступні положення: 1) у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ (АССЗ), які отримували статини, ризик приєднання ЦД на порядок нижчий, ніж небезпека розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій; 2) предіабет діагностований у багатьох хворих, у яких спостерігалась маніфестація ЦД (надмірна вага, ІР, генетична схильність тощо); 3) застосування статинів могло прискорити появу ЦД на кілька місяців, але зазвичай не спричиняє розвиток ЦД у нетолерантних до нього людей; 4) ризик ЦД пов'язаний із застосуванням високоінтенсивної терапії статинами або високих доз препаратів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази; 5) застосування статинів при маніфестації ЦД дає кількісно більші переваги, оскільки ризик розвитку АССЗ у таких пацієнтів також збільшується [74, 75]. Загалом, більшість клінічних рекомендацій стверджують, що сукупні переваги статинів переважають занепокоєння, пов'язані з можливістю розвитку ЦД.

До ключових положень, пов'язаних із діабетогенною дією статинів, необхідно віднести наступні [31]:

- метааналіз даних клінічних випробувань виявив збільшення ризику вперше діагностованого ЦД, пов'язаного з терапією статинами, на 10-12%, причому ризик зростав при використанні інтенсивних схем лікування;
- результати менделівських рандомізаційних досліджень свідчать, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на метаболізм глюкози сприяє зменшенню ефективності основної мети терапії статинами, а саме — пригніченню активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що статини зменшують синтез продуктів мевалонатного шляху та збільшують навантаження

клітин ХС, що призводить до порушення функції β -клітин та зниження чутливості до інсуліну;

- переваги статинів у зменшенні ССЗ значно перевищують негативні наслідки ризику приєднання ЦД, отже застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази має залежати від індивідуального ризику ЦД;
- застосування статинів до встановлення діагнозу ЦД не збільшує поширеність мікросудинних захворювань; крім того, вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на глікемічний контроль незначний у пацієнтів із ЦД;
- пацієнтам, які приймають статини, особливо хворим із чинниками ризику розвитку ЦД, необхідно контролювати можливість розвитку дисглікемії та надавати відповідні поради щодо дієти та способу життя.

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД. До основних положень, пов'язаних із використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД відносять [6]:

- статини — обов'язковий компонент багатофакторної профілактики СС ускладнень у хворих на ЦД;
- користь від застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики в пацієнтів дуже високого, високого та помірного ризику значно перевершує ризик виявлення нових випадків ЦД;
- механізми розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі ліпідознижувальної терапії статинами — складні й на сьогодні недостатньо добре вивчені; ймовірно, є відмінність за частотою розвитку ЦД у пацієнтів, які отримують різні лікарські препарати із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- ризик розвитку ЦД закономірно пов'язаний із чинниками ризику захворювання в конкретного пацієнта і в більшості випадків спостерігається в пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози.

У **таблиці 2** представлено рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської Асоціації з вивчення діабету (European Society of Cardiology (ESC) / European Association for the Study of Diabetes (EASD)) щодо особливостей ліпідознижувальної терапії ДЛП у пацієнтів із ЦД [6].

Огляди

Таблиця 2. Рекомендації ESC/EASD щодо особливостей ліпідознижувальної терапії в контролі ДЛП [6].

Table 2. ESC/EASD recommendations on the features of lipid-lowering therapy in lipid-lowering drugs control [6].

Рекомендації Recommendations	Клас ^a Class ^a	Рівень ^b Level ^b
Лікування Treatment		
Пацієнтам із ЦД і високими рівнями ХС ЛПНЩ в якості гіполіпідемічної терапії першої лінії рекомендовані статини: призначення статинів визначається за профілем СС ризику і з урахуванням рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ (або ХС, який не пов'язаний із ліпопротеїнами високої щільності) Statins are recommended as the first-choice lipid-lowering treatment in patients with diabetes mellitus and high LDL-C levels: administration of statins is defined based on the cardiovascular risk profile of the patient and the recommended LDL-C (or non-high-density-lipoprotein cholesterol) target levels	I	A
У разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ рекомендована комбінована терапія, що включає статин і езетиміб У пацієнтів із дуже високим СС ризиком і збереженим високим рівнем ХС ЛПНЩ попри комбіновану терапію статинами в максимальній стерпній дозі і езетимібом або при нестерпності статинів рекомендовано застосування інгібіторів PCSK9 If the target LDL-C is not reached, combination therapy with statin and ezetimibe is recommended In patients at very high cardiovascular risk, with persistent high LDL-C despite combined with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, an inhibitor of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is recommended	I	B
У пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПНЩ і високим вмістом тригліцеридів слід рекомендувати заходи щодо зміни способу життя (зокрема, зниження маси тіла та зменшення споживання швидкозасвоюваних вуглеводів й алкоголю) і призначення фібратів Life style intervention (with a focus on weight reduction, and decreased consumption of fast-absorbed carbohydrates and alcohol) and fibrates should be considered in patients with low high-density-lipoprotein cholesterol and high triglyceride levels	IIa	B
Перед призначенням комбінованого лікування доцільно інтенсифікувати терапію статинами Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy	IIa	C
Пацієнтам із ЦД1 і високим СС ризиком незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ доцільно призначення статинів Statins should be considered in patients with type 1 diabetes mellitus at a high cardiovascular risk, irrespective of the baseline LDL-C level	IIa	A
У безсимптомних пацієнтів із ЦД1 старше 30 років може бути розглянуто призначення статинів Statins may be considered in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus beyond the age of 30 years	IIb	C
Статини не рекомендовані жінкам дітородного віку Statins are not recommended in women of childbearing potential	III	A

Примітки: ^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказовості; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилїзин/кесин типу 9.

Notes: ^a — class of recommendation; ^b — level of evidence; PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Провідні експерти Європейського товариства з атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) рекомендують, при розв'язанні питання про можливість використання статинів у пацієнтів із групи ризику ЦД, зважувати співвідношення ризику та вигоди. Очевидно, що користь від застосування статинів у пацієнтів із підвищеним ризиком ССЗ набагато перевищує наявний незначний абсолютний ризик розвитку ЦД2. При цьому навіть якщо в пацієнта розвивається ЦД, то ризики, пов'язані з ССЗ, набагато більші, ніж небезпека приєднання ЦД.

Перш ніж почати терапію статинами, необхідно попередньо оцінити ступінь ризику ЦД [6]. Особам із високим ризиком розвитку ЦД2, які отримують статини, необхідно

регулярно контролювати рівні глікованого гемоглобіну і глюкози в крові. Ризик переходу від порушеної толерантності до глюкози до ЦД може бути знижений внаслідок зміни способу життя та використання цукрознижувальної терапії. Якщо в пацієнта під час лікування статинами розвивається ЦД, терапію статинами слід продовжувати та здійснювати лікування ЦД відповідно до положень національних рекомендацій. Ця позиція знайшла відбиття в рекомендаціях ESC/EAS щодо лікування ДЛП.

ESC (2021) пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових людей, поетапний підхід до контролю ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпідемічної терапії в конкретного пацієнта [2].

Таблиця 3. Рекомендації ESC (2021) по лікуванню ДЛП при ЦД [2]**Table 3.** ESC recommendations (2021) for the treatment of dyslipidemias in diabetes mellitus [2]

Рекомендації Recommendations	Клас ^a Class ^a	Рівень ^b Level ^b
Пацієнтам із ЦД2 із дуже високим ризиком ССЗ (наприклад, із діагностованими АССЗ та/або з важкою формою уражень органів-мішеней) рекомендується використовувати інтенсивну ліпідознижувальну терапію, метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л) ^d In patients with type 2 DM at very high risk (e.g. with established ASCVD and/or severe target organ damage ^c), intensive lipid-lowering therapy, ultimately ^d aiming at $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.4 mmol/L (55 mg/dL) is recommended	I	A
Пацієнтам із ЦД2 > 40 років і високим ризиком ССЗ рекомендується використовувати ліпідознижувальну терапію, кінцевою метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л) In patients with type 2 DM > 40 years at high risk, lipid-lowering treatment with an ultimate LDL-C goal of $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) is recommended	I	A
Терапія статинами може бути розглянута в осіб віком ≤ 40 років із ЦД1 або ЦД2 з діагностованими ураженнями органів-мішеней ^c та або рівнем ХС ЛПНЩ $> 2,6$ ммоль/л (якщо не планується вагітність) Statin therapy may be considered in persons aged ≤ 40 years with type 1 or type 2 DM with evidence of target organ damage ^c and/or an LDL-C level > 2.6 mmol/L (100 mg/dL), as long as pregnancy is not being planned	IIb	C
Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом If the target LDL-C level is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered	IIa	B

Примітки: ^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказовості; ^c — важка форма уражень органів-мішеней включає швидкість клубочкової фільтрації < 45 мл/хв/1,73 м²; швидкість клубочкової фільтрації 46-79 мл/хв/1,73 м² плюс мікроальбумінурія; протеїнурія; мікроангіо- та нейропатії щонайменше в трьох різних локалізаціях (наприклад, альбумінурія плюс ретинопатія плюс нейропатія); ^d — з метою досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ рекомендується використовувати поетапний підхід.

Notes: ^a — class of recommendation; ^b — level of evidence; ^c — severe target organ damage in this specific context includes the glomerular filtration rate < 45 mL/min/1.73 m²; glomerular filtration rate 46-79 mL/min/1.73 m² plus microalbuminuria; proteinuria; microangio- and neuropathy in at least three different locations (e.g. albuminuria plus retinopathy plus neuropathy); ^d — a stepwise approach to LDL-C targets is recommended.

Відповідно до нових рекомендацій із профілактики ССЗ, опублікованих ESC у 2021 р., для пацієнтів зі встановленим діагнозом АССЗ і для хворих на ЦД із дуже високим ризиком (із діагностованим АССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНЩ повинно становити $< 1,4$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$); для пацієнтів із ЦД > 40 років і високим ризиком — $1,8$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$) [2].

У цьому документі представлені рекомендації для відносно здорових людей віком > 70 років із дуже високим і високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні $< 1,4$ ммоль/л і $< 1,8$ ммоль/л відповідно або знижувати вихідний показник на $\geq 50\%$. У пацієнтів із ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори PCSK9 [2] (таблиця 3).

Таким чином, можна зробити висновок, що на сьогодні, на молекулярному рівні тривають дослідження, спрямовані на з'ясування статин-індукованих механізмів розвитку ЦД2. За результатами численних обсерваційних досліджень встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоч і впливає на приєднання ЦД2, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Отже, із метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ приймання статинів слід продовжувати пацієнтам із високим або дуже високим ризиком ССЗ. Необхідно пам'ятати, що перед початком призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Список використаної літератури

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.

Огляди

5. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018 Aug;31(3):234-45. doi: 10.2337/ds18-0009.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 1;21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
8. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al.; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019 Sep;34(5):1171. doi: 10.3904/kjim.2019.188.e1.
9. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites.* 2021 Oct 8;11(10):690. doi: 10.3390/metabo11100690.
10. Di Bartolo BA, Scherer DJ, Nicholls SJ. Inducing apolipoprotein A-I synthesis to reduce cardiovascular risk: from ASSERT to SUSTAIN and beyond. *Arch Med Sci.* 2016 Dec 1;12(6):1302-7. doi: 10.5114/aoms.2016.62906.
11. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
12. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines.* 2021 Nov 3;9(11):1602. doi: 10.3390/biomedicines9111602.
13. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 16;18(1):223. doi: 10.1186/s12944-019-1170-9.
14. Heidari F, Rabizadeh S, Mansournia MA, Mirmiranpoor H, Salehi SS, Akhavan S, et al. Inflammatory, oxidative stress and anti-oxidative markers in patients with endometrial carcinoma and diabetes. *Cytokine.* 2019 Aug;120:186-90. doi: 10.1016/j.cyto.2019.05.007.
15. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019 Jun 15;11(3):45-63.
16. Zhao Y, Liu L, Yang S, Liu G, Pan L, Gu C, et al. Mechanisms of atherosclerosis induced by postprandial lipemia. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 29;8:636947. doi: 10.3389/fcvm.2021.636947.
17. Xia XD, Peng ZS, Gu HM, Wang M, Wang GQ, Zhang DW. Regulation of PCSK9 expression and function: mechanisms and therapeutic implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 15;8:764038. doi: 10.3389/fcvm.2021.764038.
18. Mooradian AD. Diabetes and atherogenic dyslipidemia. In Saldaña JR, ed. *Diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG 2019. p. 587-96. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_38.
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In Saldaña JR, ed. *Diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. p. 825-50. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
20. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes.* 2020 Feb;44(1):53-60. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.07.003.
21. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: focus on benfotiamine (review and own data). In Berhardt LV, ed. *Advances in medicine and biology (numbered series).* New York: Nova Science Publishers; 2020. p. 1-80.
22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):e563-e95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677.
23. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1422-31. doi: 10.1056/NEJMoa1315665.
24. Pradhan A, Bhandari M, Sethi R. Ezetimibe and improving cardiovascular outcomes: current evidence and perspectives. *Cardiol Res Pract.* 2020 Jun 28;2020:9815016. doi: 10.1155/2020/9815016.
25. Toth PP, Banach M. Statins: then and now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jan-Mar;15(1):23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23.
26. Morieri ML, Vitturi N, Avogaro A, Targher G, Fadini GP; DARWIN-T2D Network of the Italian Diabetes Society. Prevalence of hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes and response to glucose-lowering treatments. A multicenter retrospective study in Italian specialist care. *J Endocrinol Invest.* 2021 Sep;44(9):1879-89. doi: 10.1007/s40618-021-01501-y.
27. Pang J, Chan DC, Watts GF. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Sep 1;22(11):64. doi: 10.1007/s11883-020-00884-2.
28. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018 Sep 5;366: k3359. doi: 10.1136/bmj.k3359.
29. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med.* 2020 Sep;157:15-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.
30. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018 Jul 14;39(27):2526-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
31. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Feb;12(2):99-110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
32. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Mar 15;6(2):352-7. doi: 10.4239/wjcd.v6.i2.352.
33. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Feb;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
34. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al; JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2007 Dec 1;100(11):1659-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.072.
35. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 22;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
36. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia.* 2016 Feb;59(2):299-306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.
37. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism.* 2014 Jun;63(6):735-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.
38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose

- transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1881-92. doi: 10.1007/s00125-006-0269-5.
39. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Nov 24;9:6211-23. doi: 10.2147/DDDT.S87979.
 40. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7 Suppl): S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.
 41. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 2;21(13):4725. doi: 10.3390/ijms21134725.
 42. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circ Res*. 2019 Jan 18;124(2):328-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
 43. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Nov;9(11):660-9. doi: 10.1038/nrendo.2013.166.
 44. Han KH. Functional implications of HMG-CoA reductase inhibition on glucose metabolism. *Korean Circ J*. 2018 Nov;48(11):951-63. doi: 10.4070/kcj.2018.0307.
 45. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaiyan M, Hajhashemi V, Naserzadeh P, Salimi A, et al. Toxicity of atorvastatin on pancreas mitochondria: a justification for increased risk of diabetes mellitus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Feb;120(2):131-7. doi: 10.1111/bcpt.12656.
 46. Curry L, Almkhhtar H, Alahmed J, Roberts R, Smith PA. Simvastatin inhibits L-type Ca²⁺-channel activity through impairment of mitochondrial function. *Toxicol Sci*. 2019 Jun 1;169(2):543-52. doi: 10.1093/toxsci/kfz068.
 47. Pei G, Dorhoi A. NOD-Like Receptors: Guards of cellular homeostasis perturbation during infection. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 23;22(13):6714. doi: 10.3390/ijms22136714.
 48. Kuzyk CL, Anderson CC, Roede JR. Simvastatin induces delayed apoptosis through disruption of glycolysis and mitochondrial impairment in neuroblastoma cells. *Clin Transl Sci*. 2020 May;13(3):563-2. doi: 10.1111/cts.12740.
 49. Eschenhagen T, Laufs U. Statins do more than lower cholesterol—depending on what you eat? *Circulation*. 2021 May 4;143(18):1793-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054183.
 50. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2565-82. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8.
 51. Ho CK, Sriram G, Dipple KM. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway. *Mol Genet Metab*. 2016 Nov;119(3):288-92. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.09.007.
 52. Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 expression in adipocytes regulates *de novo* lipogenesis and levels of a novel class of lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):1808-15. doi: 10.2337/db16-0221.
 53. Li R, Chen LZ, Zhao SP, Huang XS. Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2016 Mar 17;11(3): e0151916. doi: 10.1371/journal.pone.0151916.
 54. Garcia JG, Ansorena E, Milagro FI, Zalba G, de Miguel C. Endothelial Nox5 expression modulates glucose uptake and lipid accumulation in mice fed a high-fat diet and 3T3-L1 adipocytes treated with glucose and palmitic acid. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2729. doi: 10.3390/ijms22052729.
 55. Zhang Q, Dong J, Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs. *Int J Biol Sci*. 2020 Aug 13;16(14):2704-11. doi: 10.7150/ijbs.42965.
 56. Breen MR, Camps M, Carvalho-Simoes F, Zorzano A, Pilch PF. Cholesterol depletion in adipocytes causes caveolae collapse concomitant with proteosomal degradation of cavin-2 in a switch-like fashion. *PLoS One*. 2012;7(4): e34516. doi: 10.1371/journal.pone.0034516.
 57. Krautbauer S, Neumeier M, Eisinger K, Hader Y, Dada A, Schmitz G, et al. LDL but not HDL increases adiponectin release of primary human adipocytes. *Exp Mol Pathol*. 2013 Dec;95(3):325-9. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.10.002.
 58. Bradley H, Shaw CS, Worthington PL, Shepherd SO, Cocks M, Wagenmakers AJ. Quantitative immunofluorescence microscopy of subcellular GLUT4 distribution in human skeletal muscle: effects of endurance and sprint interval training. *Physiol Rep*. 2014 Jul 22;2(7): e12085. doi: 10.14814/phy2.12085.
 59. Sadler JB, Bryant NJ, Gould GW, Welburn CR. Posttranslational modifications of GLUT4 affect its subcellular localization and translocation. *Int J Mol Sci*. 2013 May 10;14(5):9963-78. doi: 10.3390/ijms14059963.
 60. Sanvee GM, Panajatovic MV, Bouitbir J, Krähenbühl S. Mechanisms of insulin resistance by simvastatin in C2C12 myotubes and in mouse skeletal muscle. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jun;164:23-33. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.025.
 61. Kain V, Kapadia B, Misra P, Saxena U. Simvastatin may induce insulin resistance through a novel fatty acid mediated cholesterol independent mechanism. *Sci Rep*. 2015 Sep 8;5:13823. doi: 10.1038/srep13823.
 62. Ling Z, Shu N, Xu P, Wang F, Zhong Z, Sun B, et al. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 2016 Jan 15;100:98-111. doi: 10.1016/j.bcp.2015.11.023.
 63. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
 64. Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis. *Sci Rep*. 2015 Sep 22;5:14076. doi: 10.1038/srep14076.
 65. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435.
 66. Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Feb;33(2):178-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
 67. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, Suchy FJ, Wang DQ, Ananthanarayanan M, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med*. 2012 Sep;4(9):882-95. doi: 10.1002/emmm.201201228.
 68. Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, Wu H, Pearson DS, Osei-Hwedieh D, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):533-42. doi: 10.1002/hep.25846.
 69. Zhang H, Lamon BD, Moran G, Sun T, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Pitavastatin differentially modulates microRNA-associated cholesterol transport proteins in macrophages. *PLoS One*. 2016 Jul 14;11(7): e0159130. doi: 10.1371/journal.pone.0159130.
 70. Zhang M, Wu JF, Chen WJ, Tang SL, Mo ZC, Tang YY, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2014 May;234(1):54-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.008.
 71. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):595-604. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
 72. Hakkola J, Rysä J, Hukkanen J. Regulation of hepatic energy metabolism by the nuclear receptor PXR. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Sep;1859(9):1072-82. doi: 10.1016/j.bbgrm.2016.03.012.
 73. Neve B, Le Bacquer O, Caron S, Huyvaert M, Leloire A, Poulain-Godefroy O, et al. Alternative human liver transcripts of TCF7L2 bind to the gluconeogenesis regulator HNF4a at the protein level. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):785-96. doi: 10.1007/s00125-013-3154-z.
 74. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 75. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med*. 2018 Mar;130(2):166-72. doi: 10.1080/00325481.2018.1402658.

Огляди

Список скорочень

Апо — аполіпопротеїн
АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання
ВЖК — вільні жирні кислоти
ГКС — гострий коронарний синдром
ГМГ-КоА — 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А
ДЛП — дисліпопротеїнемія
ЖК — жирні кислоти
ІР — інсулінова резистентність
МС — метаболічний синдром
ОС — оксидативний стрес
ССЗ — серцево-судинні захворювання
ТГ — тригліцериди
ХКС — хронічний коронарний синдром
ХС — холестерин
ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД — цукровий діабет
ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу
Акт — протеїнкіназа В
GLUT-4 — транспортер глюкози типу 4

Diabetes Mellitus, dyslipoproteinemia and statins

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. The main role in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) in diabetes mellitus (DM) belongs to the mechanisms associated with chronic hyperglycemia and diabetic (atherogenic) dyslipoproteinemia (DLP). Effective treatment of DLP, arterial hypertension is accompanied by a decrease in the incidence of macrovascular complications. Therefore, reducing the risk of CVD in patients with DM requires a multifactorial approach, including control of leading atherogenic factors and, above all, the content of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors is considered to be a primary link in the pharmacological strategy for the treatment of atherogenic DLP, based on the convincing results of numerous clinical trials. An important aspect is the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors, in particular, improving the endothelial function, increasing the stability of atherosclerotic plaques, reducing oxidative stress, inflammation, and function status of platelets. However, the use of statins has been associated with the development of new cases of DM. The mechanisms by which statins may contribute to the development of type 2 DM are not fully understood, but both targeted and non-targeted effects may be involved in these processes. Effects on the mevalonate pathway, activation of gluconeogenesis, insulin signaling pathways, and glucose transporter type 4 are among them. HMG-CoA reductase inhibitors can cause statin-induced insulin resistance, changes in circulating free

fatty acids; adiponectin and leptin; functional and structural state of β -cells; maturation/differentiation of adipocytes; mechanisms of epigenetic regulation mediated by specific miRNAs. In light of the results of numerous observational studies, it has been established that therapy with HMG-CoA reductase inhibitors, although it affects the accession of type 2 DM, but reduces the accession and/or progression of CVD. Thus, in order to achieve the target levels of LDL-C, statins should be continued in patients with DM at high or very high risk of CVD, and the risk of developing DM should be assessed before prescribing HMG-CoA reductase inhibitors.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipoproteinemia, cardiovascular diseases, statins.

Для цитування: Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Цукровий діабет, дисліпопротеїнемія та статини. Ендокринологія. 2021;27(1):29-42. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.29.

Адреса для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenkoa@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сергієнко Олександр Олександрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. — аналіз літературних джерел і написання тексту; написання тексту і таблиць, переклад резюме, підготовка статті до друку; Сергієнко О.О. — розробка концепції статті та консультація під час її редагування.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 27.12.2021 р.; перероблена 11.01.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes, dyslipoproteinemia and statins. Endokrynologia. 2021;27(1):29-42. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.29.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Aleksandrovna, serhiyenkoa@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Aleksandrovna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Serhiyenko Alexandr Alekseevich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko VA — analysis of literary sources and text writing, table creation, translation of a resume, preparation of article for publishing; Serhiyenko AA — formulation of the article concept, advising on the editing.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received December 27, 2021; revised January 11, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.