

А.С. Рудой

## «СТАТИНОВЫЙ ПАРАДОКС»: ДИАБЕТОГЕННЫЙ РИСК И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»*

*В обзоре представлено современное положение о причастности статинов к повышенному риску развития сахарного диабета (СД) при их длительном приеме и/или применении высоких доз. Согласно современной концепции, применение статинов у пациентов с СД является обязательным. Отсюда парадокс: лечение статинами, призванное обеспечить сердечно-сосудистую протекцию, потенциально увеличивает риск развития СД – болезни, однозначно повышающей риск развития и осложнения любого ССЗ. В общей сложности польза от модификации липидного профиля статинами превышает любой диабетогенный риск.*

**Ключевые слова:** статины, риск сахарного диабета, сердечно-сосудистые заболевания.

A.S. Rudoy

## THE PARADOX OF STATINS: DIABETOGENICITY RISK AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

*This review discusses the current situation about implicating statin therapy with an increased risk of developing diabetes mellitus (DM) in long-term therapy and and / or of high doses. However, according to modern concepts, the use of statins in patients with DM is obligatory. Hence, a paradox arises in that treatment with an agent intended to offer cardiovascular (CV) protection may increase the risk of developing diabetes, a disease well known to increase any CV risk. However, the total of: benefit from the modification of the lipid profile statins is exceed any diabetogenic risk.*

**Key words:** statins, risk of diabetes mellitus, cardiovascular disease.

Статины являются одними из наиболее широко назначаемых средств во всем мире для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), согласно Национальной образовательной программе США по холестерину (NCEP IV), современных Европейских (ESC & ESA, 2011) и отечественных рекомендаций статины показаны в качестве терапии первой линии. Известно, что назначение статинов ведет к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и других ССО среди пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС). В целом снижение неблагоприятных исходов от ССЗ составляет приблизительно 30% [19]. Что касается первичной профилактики, то прием статинов, в частности розувастатина, оправдан у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч) [18].

Одновременно, существуют полемика, вызванная недавними, хотя и противоречивыми результатами, о причастности статинов к повышенному риску развития СД [19,18,7,13]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно продемонстрировали эффективность статинов – конкурентных ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы (ключевого фермента, участвующего в биосинтезе холестерина в печени) в снижении сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 25-50% от исходного уровня [7]. Как оказалось, кроме общепризнанного доказанного влияния статинов на липидный профиль, статины обладают доказанным рядом плейотропных эффектов, которые влияют на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) – снижение экспрессии различных молекул адгезии, ингибирование пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры, антиромботический эффект, подавление воспаления и пр. С другой стороны, статины могут повышать риск СД

при их длительном приеме и/или применении высоких доз. Спорным остается вопрос можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом. Кроме того, согласно современным рекомендациям применение статинов у пациентов с СД обязательно. Таким образом, существует «статиновый парадокс»: лечение статинами, призванное обеспечить сердечно-сосудистую протекцию, потенциально увеличивает риск развития СД – болезни, повышающей риск развития любого ССЗ в 4-5 раз. Это вызвало значительную путаницу среди клиницистов в отношении риска и пользы модификации липидного профиля статинами.

Таким образом, вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет значение для клинической практики, т.к. СД рассматривается в качестве эквивалента КБС. Важно определить влияние статинов на уровень глюкозы крови у пациентов с / без СД, а также эффективность статинов у пациентов с СД и предшествующими ему состояниями, такими как инсулинорезистентность (ИР) и метаболическим синдромом (МС).

**Статины и риск сахарного диабета.** О случаях возникновения СД на фоне лечения статинами впервые стало известно в 2003 году [21]. Развитие СД не было ассоциировано с какими-либо изменениями образа жизни и диеты (life-style modification), а прекращение терапии аторвастатином отчетливо ассоциировалось с быстрым разрешением СД. Аналогично в исследовании S. Ohmura с соавт. (2005), кратковременное назначение правастатина с его последующей отменой отчетливо коррелировало с уровнем глюкозы крови [15]. Исследования **SPARCL** (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): аторвастатин Vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным ИМ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) выявили **44%-е** увеличение впервые выявленного СД при приеме высоких доз аторвастатина (80 мг/сут.) по сравнению с плацебо [1].

В последующем значительного влияния статинов на риск развития и клиническое течение СД выявлено не было. В частности, негативное действие статинов не было подтверждено в исследованиях с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) [5], правастатина (MEGA study, ALLHAT-LLT) [14,13] и аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA, CARDS) [21].

В исследовании **ASCOT-BPLA** пациенты (n = 19 257) в возрасте 40-79 лет с АГ и не менее тремя другими сердечно-сосудистыми факторами риска были рандомизированы на две группы и получали комбинации ателолол / тиазидный диуретик (А-Т) или амлодипин / периндоприл (А-П) [8].

В ходе основного исследования наблюдалось значительное снижение риска развития СД у пациентов, получавших комбинированную терапию А-П, по сравнению с группой, получавшей комбинацию А-Т. Для предотвращения одного впервые выявленного случая СД необходимо было пролечить 30 пациентов в течение 5 лет. В субисследовании – ветвь **ASCOT-LLA** (n = 10 305) пациенты с уровнем общего холестерина  $\leq 6,5$  ммоль/л были рандомизированы на две группы: группа приема аторвастатина (10 мг/сут) и контрольная группа [21]. Исследование было приостановлено досрочно (среднее время наблюдение составило 3,3 года) в связи с развитием комбинированной конечной точки в группе плацебо: ОР 0,64 (95% ДИ 0,50-0,83). При этом значимого различия между двумя группами относительно развития СД на фоне терапии статинами выявлено не было (ОР 1,15; 95% ДИ 0,91-1,44).

В исследовании **PROVE-IT** впервые предпринята попытка оценить влияние различных статинов и их доз на гликемический контроль. Пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (n = 4 162) рандомизировали на две группы – 1-я получала интенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут, а 2-я – стандартную терапию правастатином в дозе 40 мг/сут. Гипотеза – плейотропный эффект правастатина может нивелировать более мощный гиполипидемический эффект аторвастатина в дозе 80 мг. Среди всех пациентов с исходным уровнем HbA1c  $\leq 6,0\%$  и независимо от наличия СД, риск увеличения HbA1c  $> 6,0\%$  был выше среди пациентов принимавших высокие дозы аторвастатина, чем среди пациентов, принимавших правастатин (**ОР 1,84**; 95% ДИ 1,52-2,22) [4].

Вновь на проблему взаимосвязи «статины – риск СД» обратил анализ данных исследования по первичной профилактике ССЗ **JUPITER** (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [18], который показал 25% увеличение риска впервые выявленного СД в группе розувастатина по сравнению с плацебо (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05-1,49) [23]. Следует отметить, что у 77% пациентов, включенных в группу приема статинов, у которых в дальнейшем развился СД, исходно имелось нарушение толерантности к глюкозе. В отличие от более ранних исследований, одним из критериев для участия в исследовании **JUPITER** являлось наличие повышенного уровня СРБвч, что уже само по себе также ассоциируется с возрастанием риска развития СД [10].

Относительно опровержением диабетогенного риска статинов, послужило исследование **WOSCOPS** – практически единственное РКИ, показавшее снижение риска развития СД. Однако, полученные положительные результаты не подтвердились в последующих исследованиях по статинам [3]. Экспертиза данных **WOSCOPS** – первого двойного слепого

РКИ, направленного на изучение риска возникновения СД, ассоциированного с терапией статинами, показало 30% снижение риска развития СД при приеме правастатина 40 мг/сут. по сравнению с плацебо (скорректированное ОР = 0,7; 95% ДИ 0,50-0,99; p=0,042). Необходимо отметить, что в исследовании **WOSCOPS** были включены только мужчины (n=6595) в возрасте 45-64 лет с гиперхолестеринемией и отсутствием признаков ССЗ.

**Соотношение польза-риск.** В попытках разрешения неопределенности N.Sattar и соавт. (2010) был проведен метаанализ всех опубликованных и неопубликованных данных 13 крупных РКИ по статинам, в которых изучали вероятность развития СД среди 91 140 участников [20]. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на **9%** (ОР 1,09; 95% ДИ 1,02-1,17). Иными словами: для возникновения одного случая впервые выявленного случая СД на фоне терапии статинами необходимо, чтобы 255 пациентов принимали препараты в течение 4 лет. Однако абсолютный риск был низким – 1 случай на 1 000 пациентов-лет лечения. Существенных различий по диабетогенному риску между различными статинами отмечено не было. Кроме того, метарегиессионный анализ указывал на преимущественно высокий риск развития СД у лиц пожилого возраста. Авторы подчеркнули, что увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 18% среди пациентов, получавших розувастатин, по-видимому, обусловлено тем, что в анализ были включены два исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью (СН), исходно имеющих повышенный риск СД.

Стоит подчеркнуть, что критерии диагностики новых случаев СД различались в различных исследованиях: в некоторых диагноз сообщался врачами, в других – непосредственно измерением тощачковой глюкозы. Интересно, что в последнем случае, разница между приёмом статинов и плацебо в появлении инцидента СД становилась статистически незначимой. Кроме того, инцидент СД более чем в половине исследований, анализировался ретроспективно, а не в качестве конечной «жесткой» точки. Тем не менее, учитывая большой размер выборки и низкой гетерогенности между исследованиями ( $I^2 = 11\%$ ), эти результаты не могли вызвать сильную погрешность или ошибку [3]. При изучении D. Waters с соавторами (2011) данных из трех больших РКИ, не включенных в мета-анализ N.Sattar, (**TNT**: аторва- 80 мг/сут. Vs аторвастатин 10 мг/сут. у пациентов с ИБС) [12], **IDEAL**: аторва- 80 мг/сут. Vs симвастатин 20 мг/сут. у пациентов, перенесших ИМ) [16], **SPARCL** [1]), было установлено, что глюкоза крови натощак  $> 5,6$  ммоль / л, индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, АГ в анамнезе и триглицериды крови натощак  $> 1,7$  ммоль/л были сильными независимыми предикторами развития СД [25]. Риск развития СД составлял **25% при наличии у пациента всех четырех ФР** и лишь **2% при отсутствии ФР**. Частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с впервые выявленным СД оказалась на 38% ниже по сравнению с теми, кто страдал СД в начале исследования. Эта частота не была значительно выше у пациентов с впервые выявленным СД, чем у тех, у которых не развивался СД (скорректированный ОШ 1,02; 95% ДИ: 0,77-1,35).

**Гендерные детерминанты.** Согласно представленным выше данным исследования D. Waters с соавторами (2011) статистически значимое увеличение частоты развития СД наблюдалось среди пациентов европейской расы, испанок и азиаток – 49%, 57% и 78% соответственно. Недостовер-

ное увеличение риска развития СД на 18% на фоне приема статинов наблюдалось у афроамериканцев, составлявших ~8,3% исследуемой популяции. **Более того, у женщин с более низким ИМТ (<25 кг/м<sup>2</sup>) частота возникновения СД была выше (!) по сравнению с женщинами, страдающими ожирением.** Такой феномен, по-видимому, обусловлен различиями в фенотипе и/или гормональном статусе. Более высокая частота развития СД у женщин также подтверждена результатами метаанализа N. Swarnil с соавторами (2009) [23], которые установили статистически значимую связь повышенного риска развития СД с такими факторами, как возраст ( $p=0,029$ ) и женский пол ( $p=0,002$ ). Однако, при учете двух факторов одновременно, только пол (повышенный риск среди женщин) оказывал статистически значимое влияние на частоту случаев впервые диагностированного СД. **Использование статинов и риск СД у женщин в постменопаузе.** Исследование *THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (2012)* включало 153 840 женщин без СД. В исходном состоянии 7,04% сообщили, что принимают статины. В результате зафиксировано 10 242 случаев развития СД (по сообщению самих участников) за 1 004 466 человеко-лет наблюдения. Таким образом, использование статинов в исходном состоянии ассоциировалось с увеличенным риском СД (ОР 1,71; 95% ДИ, 1,61-1,83). Эта ассоциация сохранялась после учёта и других потенциально воздействующих факторов (многофакторное корригированное отношение рисков – ОР 1,48; 95% ДИ, 1,38-1,59), и наблюдалась при всех типах статинов [6].

Дозозависимое соотношение польза-риск. Вскоре, в 2011 году после официального предупреждения Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) о риске развития миопатии при применении высоких доз был опубликован метаанализ D. Preiss с соавт. (2011), показавший, что интенсивные дозы статинов связаны с повышенным риском развития СД по сравнению с терапией умеренными дозами [17]. Пять РКИ по статинам были оценены с помощью средневзвешенного периода наблюдения 4,9 года. Интенсивный режим статинотерапии, в частности прием симва- или аторвастатина в дозе 80 мг/сут, был связан с 12% увеличением заболеваемости СД (отношение шансов (ОШ) 1,12; 95% ДИ 1,04-1,22) по сравнению с использованием стандартных доз этих же препаратов (10-20 мг/сут) или правастатина в дозе 40 мг/сут. Каждое исследование включало не менее 1 тыс. пациента, период наблюдения, за которыми превышал 1 год.

В частности, были проанализированы данные 32 752 пациентов без СД на момент включения в испытание. Из них 2 749 лицам в течение периода наблюдения был установлен диагноз впервые возникшего СД – у 1 449 пациентов в группе интенсивного режима статинотерапии и у 1 300 в группе приема препаратов в умеренных дозах. Это означает, что режим интенсивной статинотерапии по сравнению с таковым умеренными дозами сопряжен с 2 дополнительными случаями СД на каждые 1 тыс. пациенто-лет.

В течение периода наблюдения за пациентами, включенными в метаанализ, у 6 684 лиц было зарегистрировано сердечно-сосудистое событие – у 3 134 и 3 550 пациентах в группах приема препаратов в интенсивных и умеренных дозах соответственно. Это свидетельствует о том, что с помощью интенсивной терапии статинами можно предотвратить 6,5 случаев ССЗ на 1 тыс. пациенто-лет по сравнению с лечением умеренными дозами препаратов (ОШ 0,84; 95%

ДИ 0,75-0,94). Данный эффект был в дальнейшем также подтвержден при терапии аторвастатином [9] и розувастатином [11], терапия которыми приводила к дозо-зависимому повышению инсулинорезистентности.

По данным метаанализа, риск впервые выявленного СД оказался выше среди лиц с более низким уровнем триглицеридов, хотя объяснить подобную взаимосвязь авторы работы не смогли. В то же время связь между возникновением СД и применением высоких доз статинов является правдоподобной с биологической точки зрения. В частности, ее можно объяснить доказанным негативным воздействием высоких доз статинов на мышечную ткань. Ранее при проведении экспериментов на животных было обнаружено, что возникновение статин-индуцированной миопатии связано с развитием резистентности к инсулину. Но возможна и обратная причинно-следственная связь: увеличение заболеваемости СД у пациентов, получающих интенсивную терапию статинами, можно объяснить тем, что больше пациентов, предрасположенных к СД, выживают благодаря эффективности статинов.

**Класс-эффект статинов и инсулинорезистентность.** В вопросе: – «Можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом», наверное, в настоящее время существует определенность.

Результаты анализа данных 345 тыс. пациентов из *Veteran Affairs Healthcare System* показывают, что после поправки на возраст, а также на прием аспирина,  $\beta$ -АБ и иАПФ, уровень глюкозы натощак у пациентов без СД на фоне терапии статинами увеличился на 2 мг/дл (7 мг/дл Vs 5 мг/дл у пациентов, не получавших статины;  $p<0,0001$ ). У пациентов с СД – на 7 мг/дл (39 мг/дл Vs 32 мг/дл у пациентов, не получавших статины;  $p<0,0001$ ) [22]. Высокую достоверность результатов, полученных в данном исследовании, следует сопоставлять с низкой клинической значимостью таких изменений: абсолютный риск развития СД на фоне терапии статинами составляет 1 случай на 1 тыс. пациент-лет [22].

Авторами другого метаанализа были получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта [2]. Правастатин значительно улучшал чувствительность тканей к инсулину по сравнению с группой плацебо (стандартизованная разность средних (СРС) 0,34; 95% ДИ 0,032-0,621;  $p=0,03$ ), тогда как симвастатин ухудшал чувствительность к инсулину (СРС 0,321; 95% ДИ -0,53 – -0,12;  $p = 0,03$ ).

В феврале 2012 года появилось официальное сообщение FDA о безопасности лекарства с внесением важных изменений в инструкции к лекарствам – статинам на основании опубликованных метаанализов РКИ и эпидемиологических данных. В частности, в инструкциях к статинам была добавлена информация о влиянии статинов на возникновение СД (о повышении гликозилированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> и/или глюкозы натощак).

**Потенциальные механизмы.** Пока остается неопределенность относительно точных механизмов, посредством которых статины могут способствовать развитию СД. Модели исследований на животных показывают, что статины могут снижать периферическую сигнализацию инсулина (нарушение захвата глюкозы и секреции инсулина). Другим возможным механизмом является ключевая роль снижения холестерина в нарушении физиологии  $\beta$  клеток (нарушение секреции инсулина) поджелудочной железы (воспаление  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, реакции окисления и апоптоз).



**Обсуждение, современная стратегия лечения.** У пациентов с повышенным риском ССЗ терапия статинами сопровождается выраженным уменьшением частоты тяжелых ССО и летальных исходов, независимо от наличия СД. Поскольку на долю ССЗ приходится ~2/3 летальных исходов у пациентов с СД (у пациентов с СД типа 1 – ~1/2 от всех случаев смерти), уменьшение этого показателя на фоне приема статинов уже достаточно для продолжения применения статинов, несмотря на возможный риск развития СД.

Еще раз выделим исследование N.Sattar (2010) по оценкам которого у 255 пациентов, получающих статины в течение 4 лет может возникнуть 1 случай инцидента СД, но предотвращается 5,4 событий коронарной смерти. Если в исследование были бы включены инсульты и/или случаи коронарной реваскуляризации, преимущества «риск-польза» были бы значительно выше.

Следует расставить акценты, что повышенный риск развития СД может быть одним из негативных эффектов именно «агрессивной» или интенсивной статинотерапии при ОКС. Еще раз сошлемся на метаанализ D. Preiss (2011), показавший, что режим интенсивной статинотерапии по сравнению с таковым умеренными дозами сопряжен с 2 дополнительными случаями СД и предотвращением 6,5 случаев серьезных осложнений ССЗ на каждые 1 тыс. пациенто-лет.

Таким образом, в настоящее время, преимущества статинов, перевешивают потенциальные риски, при условии, что статины используются в соответствии с руководящими принципами гипохлипидемической терапии. Следовательно, возможный риск возникновения СД не должен препятствовать назначению статинов пациентам с умеренным и высоким риском ССО с целью первичной и вторичной профилактики.

При рассмотрении статинов у пациентов с низким риском кардиоваскулярных событий, должны быть приняты во внимание несколько повышенный риск развития диабета. У этих больных, польза-риск «вырисовывается» не так четко. Поэтому у пациентов с низким риском ССО в качестве основного подхода к терапии следует рассматривать традиционные мероприятия по модификации образа жизни, «экранировании» развития СД, особенно у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить существование подобной причинно-следственной связи и выявления категории пациентов максимального риска.

Учитывая широкое использование статинов стареющим населением, требуются дальнейшие исследования у женщин, мужчин, в том числе в различных этнических группах, чтобы уточнить риск СД, принимать обоснованные решения и определить оптимальную терапию для коррекции риска.

Ни один из лекарственных препаратов не лишен побочных эффектов. Статины не единственный класс препаратов, уменьшающих риск развития ССО и одновременно увеличивающих риск возникновения СД. Хорошо известно, что прием атипичных нейролептиков, β-АБ и тиазидных диуретиков ассоциирован с высоким риском СД, но эти препараты остаются в арсенале практикующих врачей вследствие благоприятного соотношения «риск-польза». В отношении никотиновой кислоты известно ограничение и нецелесообразность применения для коррекции дислипидемий у больных СД и в настоящее время полемика в этом вопросе уже не остается. Исследование HPS-2 THRIVE (*Heart Protection Study 2*) по состоянию на 2013 год не продемонстрировало клинические преимущества

добавления комбинации препаратов длительного высвобождения ниацин/лароипрант к терапии статинами. По истечении 4 лет наблюдения было установлено, что исследуемая комбинация достоверно не снижала риск комбинированной конечной точки – коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации по сравнению со статинами, однако значительно увеличивала риск развития хоть и не смертельных, но, тем не менее, довольно серьезных побочных эффектов. Европейское агентство по лекарственным средствам (*The European Medicines Agency – EMA*) издало рекомендации (по состоянию на 2013 год) приостановить в Европейском Союзе продажу, распространение и регистрацию трех аналогов ниацина/лароипранта – *tredaptive*, *pelzont* и *trevaclyn*, которые использовались в лечении взрослых пациентов с дислипидемией.

Напомним, также, что у пациентов относящихся к группе риска по развитию СД, целесообразно кроме назначения статинов, также рассматривать возможность комбинированной терапии, в том числе с применением бигуанидов.

Таким образом, преимущества статинов в снижении «жестких» конечных кардиоваскулярных точек хорошо известны и, таким образом, текущие рекомендации и принципы гипохлипидемической терапии не меняются, хотя факты и говорят о незначительном повышении инцидентов СД. Следует еще раз акцентировать внимание, что абсолютный риск развития СД является довольно низким, а снижение сердечно-сосудистых событий значительно высоким. Исключения из практики интенсивного режима статинотерапии также не оправдано, а напротив рекомендуется, поскольку «сердечно-сосудистые преимущества» интенсивной гипохлипидемической терапии перевешивают различные, включая диабетогенные риски.

#### Литература

1. Amarenco, P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. // *NEJM* .-2006.-Vol.355, P.549-59.
2. Baker, W.L./ Talati R., White C.M. et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract.*-2010.-Vol.87,N 1.-P.98-107.
3. Bhatia, L. / Byrne C.D. et al. There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk // *Evid Based Med.*- 2010.-Vol.15.-P.84-5.
4. Cannon, C.P./ Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis Myocardial Infarction 22 Investigators// *N Engl J Med* .-2004.-Vol.350,N 15.- P.1495-504.
5. Collins, R./ Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial// *Lancet.*- 2003.-Vol.361.-P.2005–16.
6. Culver, A.L. et al. *Arch Intern Med.*-2012.-Vol.172,N 2.- P.144. Published online Jan 9, 2012.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment

of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA.- 2001.-Vol.285,N 19.- P.2486-24

8. *Gupta, A.K./ Dahlof B., Dobson J. et al.* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* // 2008.-Vol.31,N 5.-P.982-8.

9. *Koh, K.K./ Quon M.J., Han S.H. et al.* Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients// *J Am Coll Cardiol.*-2010.-Vol.55.-P.1209-1216.

10. *Kones, R.* Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective// *Drug Des Devel Ther.*- 2010.-Vol.4.-P.383-413.

11. *Kostapanos, M.S./ Milionis H.J., Agouridis A.D. et al.* Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose /*Int J Clin Pract.*- 2009.- Vol.63.-P.1308-1313.

12. *LaRosa, J.C. et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease// *NEJM.*- 2005.-Vol. 352.-P.1425-35.

13. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)//*JAMA.*-2002.-Vol.288.-P.2998–3007.

14. *Nakamura, H./ Arakawa K., Itakura H. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet.* - 2006.-Vol. 368.-P.1155–63.

15. *Ohmura, C./ Watada H., Hirose T. et al.* Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins// *Endocr J.*- 2005.-Vol.52,N 3.-P.369-72.

16. *Pedersen, T.R. et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial / *JAMA.*- 2005.- Vol.294.-P.2437-45.

17. *Preiss, D./ Sattar N.* Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence // *Curr Opin Lipidol.*- 2011.-Vol.22.-P.460-6.

18. *Ridker, P.M .et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein// *NEJM.*- 2008.-Vol.359.-P.2195-207.

19. *Rizzo, M. /Berneis K.* Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment // *QJM.* -2006.-Vol.99,N 1.-P.14.

20. *Sattar, N./ Preiss D., Murray H.M., et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials// *Lancet.*- 2010.-Vol.375.-P.735-42.

21. *Sever, P.S./ Dahlof B., Poulter N.R. et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial // *Lancet.*- 2003.- Vol.361.- P.1149–58.

22. *Sukhija, R./ Prayaga S., Marashdeh M. et al.* Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients // *J Investig Med.*- 2009.-Vol.57.-P.495-499

23. *Swapnil, N./ Rajpathak, Dharam J., Kumbhani, Jill Crandall et al.* Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care.* -2009.- Vol.32, N 10.- P. 1924-9.

24. *Vos, E.* Risks of diabetes in statins may be higher in women // *BMJ.*- 2011.- Vol.343.-P.7197.

25. *Waters, D.D. et al.* Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials // *J Am Coll Cardio.*-2011.-Vol.57.-P.1535-45.