

УДК 616.379-008.65-085.272.4]-092-036

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-69>

Діабетогенна дія статинів — механізми та наслідки. Огляд літератури



В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького*

Протягом останніх 20 років сукупність доказів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) (насамперед 2 типу), зазвичай за допомогою попередньо визначених підгрупових аналізів, постійно демонстрували зниження їх відносного і абсолютного ризику [1]. Результати метааналізу 14 рандомізованих досліджень ефективності статинів, проведених The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration серед 18 686 осіб з ЦД (1466 з ЦД 1 типу і 17 220 з ЦД 2 типу), які протягом близько 4,3 року отримували препарати інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази, виявили, що зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) на кожний 1 ммоль/л супроводжувалося зменшенням смертності з усіх причин на 9 % і коронарної смерті або гострого коронарного синдрому, коронарної ревазуляризації та інсульту на 21 % [2, 3]. З огляду на ці переконливі дані, рекомендації з клінічної практики визнають ЦД станом, при якому слід призначати статини [3, 4]. Однак ентузіазм щодо застосування статинів — інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у хворих на ЦД значно зменшився в результаті спостереження за пацієнтами, у яких на тлі використання статинів діагностували вперше виявлений ЦД [5].

The Food and Drug Administration (FDA, Управління з продовольства і лікарських препаратів США) пові-

домляє про можливий ризик погіршення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу, а також небезпеку появи нових випадків ЦД 2 типу на тлі терапії статинами. Однак результати дослідження PROVE-IT/TIMI 22 продемонстрували, що деякий дисбаланс глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази компенсується значним позитивним ефектом щодо запобігання фатальним серцево-судинним подіям. Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику ЦД 2 типу на 9 %, зокрема з діагностуванням вперше виявленого випадку ЦД 2 типу серед 255 пацієнтів, що отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази протягом 4 років. Однак абсолютний ризик становив лише один випадок на 1000 пацієнто-років лікування. Щодо нових випадків розвитку ЦД, то FDA спирається на дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), у якому використання розувастатину як засобу первинної профілактики порівняно з плацебо призвело до збільшення відносного ризику розвитку нових випадків ЦД 2 типу на 27 % [6].

Метааналіз результатів 5 РКД (близько 40 тис. пацієнтів) виявив, що ризик розвитку ЦД у хворих з хронічним коронарним синдромом, які нещодавно

Сергієнко Вікторія Олександрівна, д. мед. н., проф. кафедри ендокринології. E-mail: serhiyenkov@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>; **Сергієнко Олександр Олексійович**, д. мед. н., проф. кафедри ендокринології. E-mail: serhiyenkoa@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

перенесли гострий коронарний синдром і отримували терапію статинами, становив близько 12 % [7]. У дослідженні CARDS встановлено значне зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування лише 10 мг аторвастатину, але це супроводжувалося статистично значущим погіршенням глікемічного контролю, зокрема підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у середньому на 0,14 % [8]. Існуючі докази ґрунтуються переважно на post hoc аналізі (РКД або результатах метааналізу).

Механізми, за допомогою яких статини можуть призвести до розвитку ЦД 2 типу, не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацільові ефекти, зокрема вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням декількох шляхів клітинного біосинтезу [9—11]. Тривале лікування статинами активує процеси гліуконеогенезу, посилюючи експресію генів ключових ферментів, які збільшують продукцію глюкози в печінці. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть порушувати сигнальні шляхи інсуліну, а також функціонування транспортера глюкози 4 типу (GLUT-4), який відповідає за поглинання глюкози периферичними клітинами [12, 13]. Статини можуть спричинити зміни в циркулюючих вільних жирних кислотах (ВЖК), гормонах, зокрема в адипонектині та лептині, функціонально-структурному стані β -клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів [14, 15]. Додаткові механізми, наприклад, епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодуючих молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також задіяні у процесах зменшення секреції інсуліну [15, 16].

Імовірно, існує декілька механізмів приєднання та утримання гіперглікемії на тлі терапії статинами. Вважається, що ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази можуть реалізовуватися на рівні β -клітин підшлункової залози (порушення синтезу та секреції інсуліну), а також за рахунок розвитку інсулінорезистентності (ІР). Інгібувальна дія статинів на білок-переносник глюкози GLUT-2 (основний переносник глюкози між печінкою та кров'ю) сповільнює надходження глюкози до β -клітин підшлункової залози і, як наслідок, спричиняє зниження секреції інсуліну. Надмірне надходження ЛПНГ у β -клітини гальмує активність гліюкінази, яка бере участь у фосфорилуванні глюкози [15, 16].

Імовірним 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 і вищим ризиком розвитку ЦД 2 типу. Ці ефекти, можливо, є результатом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Крім того, у деяких незалежних дослідженнях повідомлялось, що низький рівень ХС ЛПНГ пов'язаний з підвищеною небезпекою приєднання ЦД. Збільшення концентрації ХС ЛПНГ у крові асоціюється з нижчим ризиком ЦД, що продемонстровано за допомогою тесту, відомого як SNP-аналіз («секвенування генома бідняка») генів, пов'язаних з ліпідним обміном. Цікаво, що генетична схильність до дисліпопротеїнемій (ДЛП), показники препрандіальної глюкози, HbA1c та індексів ІР асоціюються з нижчим рівнем ризику ЦД 2 типу. Результати іншого дослідження засвідчили, що поширеність ЦД 2 типу серед пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією є низькою [15, 16].

Отже, одним з імовірних механізмів залучення статинів до процесів розвитку ЦД є негативний вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на функціональний стан β -клітин підшлункової залози. Статини дозозалежно індують пошкодження β -клітин і збільшують ІР у непосмугованих м'язових клітинах, зменшують експресію GLUT-4 і пригнічують внутрішньоклітинні механізми передачі інсуліну [12, 13].

Відомо, що секреція інсуліну в β -клітинах підшлункової залози ініціюється глюкозо-індукованим надходженням іонів Ca^{2+} , що контролюється потенціал-залежними Ca^{2+} -каналами. Внутрішньоклітинний гомеостаз іонів Ca^{2+} чітко регулюється, забезпечує належну секрецію інсуліну і підтримує фізіологічну цілісність β -клітин. Поглинання глюкози активує гліюліз у β -клітинах і підвищує рівень відношення АТФ/АДФ, що сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих каналів (КАТФ-каналів) і деполяризації плазматичної мембрани з подальшою активацією потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, надходженням позаклітинних іонів Ca^{2+} та екзоцитозом інсуліну [17]. Чутливість КАТФ-каналів модулюється декількома ефекторами, а саме фосфатидил-інозитол-дифосфатом (PIP2) — мембранним фосфоліпідом і групою коферментів, що метаболізують жирні кислоти (ЖК). І навпаки, зниження внутрішньоклітинного метаболічного сигналу спричиняє повторне відкриття КАТФ-каналів та пригнічує тригер для інкреції інсуліну, що забезпечує регуляцію секреції гормону за принципом зворотного зв'язку [17]. Крім того, АТФ і АДФ можуть діяти як аутокринні активатори пуринергічних рецепторів β -клітин, оскільки також містяться в інсулінових гра-

нулах екзоцитозу. Пригнічення P2X і P2Y (підродин P2-пуринергічних рецепторів) спричиняє зниження глюкозо-індукованої секреції інсуліну [18, 19].

Взаємозв'язок між статин-індукованим пригніченням синтезу холестерину та порушенням активності Ca^{2+} -каналів L-типу не з'ясовано. *In vitro* симвастатин може безпосередньо інгібувати Ca^{2+} -канали L-типу в β -клітинах острівців підшлункової залози, зокрема він гальмує активність, тому, ймовірно, існує пряма взаємодія між статином і Ca^{2+} -каналом L-типу. Навпаки, правастатин не володіє здатністю пригнічувати Ca^{2+} -канали L-типу, можливо, внаслідок ліпофільності. Крім того, тривале статин-опосередковане зниження рівня холестерину може призвести до неправильного сортування мембранних білків, зв'язаних з ліпідним бішаром, або конформаційних змін субодиниць Ca^{2+} -каналів. Імовірно, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні знижувати мембранний потенціал, пригнічувати активність мітохондріального комплексу II, що спричиняє оксидантний стрес [20]. 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 КАТФ-каналів, 2) шляхом втручання в мітохондріальне дихання внаслідок зниження рівня цитозольного АТФ і пригнічення активності Ca^{2+} -каналів L-типу [21].

Відомо, що інсулін секретується β -клітинами у відповідь на поглинання глюкози через рецептори GLUT (насамперед GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 і GLUT-4), при цьому GLUT-2 є ізоформою, що переважає в β -клітинах. *In vitro* продемонстровано, що β -клітини острівців Лангерганса людини, інкубовані з 100 нмоль аторвастатину, правастатину, розувастатину і пітавастатину, мають знижену життєздатність. Аторвастатин та правастатин пригнічують експресію GLUT-2, аторвастатин, правастатин і розувастатин — GLUT-4. Однак при інкубації з розувастатином та пітавастатином спостерігається незначне збільшення експресії GLUT-2. Крім того, експозиція клітинної лінії інсуліноми миші MIN6 із симвастатином зменшує експресію мРНК та білка GLUT-2 шляхом дозозалежного зниження продукції АТФ [22]. Іншим механізмом, за допомогою якого інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть перешкоджати метаболізму глюкози, є статин-індукована активація рецепторів ЛПНГ, що супроводжується збільшенням поглинання β -клітинами холестерину і пригніченням експресії мРНК та білка GLUT-2, а отже, обмеженням поглинання глюкози [23, 24].

NLRP3, член підродини NLRP, що входить у сімейство Nod-подібних рецепторів (NLR), відіграє провідну роль у запальних процесах у тканинах з надмірним вмістом ліпідів. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні проінтерлейкіну (ІЛ)-1 β до ІЛ-1 β . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 при метаболічних розладах, є ВЖК і гіперглікемія. Стимулювання цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну) активує каспазу-1 — фермент, за участі якого утворюється активна форма ІЛ-1 β . При цьому залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, які запускають каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів у вогнище запалення та виділення зрілих форм прозапальних білків. Крім того, порушення регуляції інфламасоми NLRP3 і регуляції ІЛ-1 β призводить до зниження активності серин/треонінових кіназ (протеїнкіназ B, Akt), що беруть участь в окисному фосфорилуванні рецептора інсуліну (IR) та його субстрату (IRS). Наслідком цих патофізіологічних процесів є розвиток IP позапечінкових клітин, переважно адипоцитів [15, 16].

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні впливати на глікемічний контроль за рахунок зменшення синтезу проміжних метаболітів мевалонової кислоти, таких як ізопреноїди, фарнезилпірофосфат, геранілгераніл-пірофосфат і коензим Q10 (убіхінон). Пряме пригнічення мевалонатного шляху статинами знижує внутрішньоклітинну концентрацію ізопреноїдів, необхідних для посттрансляційної модифікації G-білків, що має важливе значення 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 і зберігається у вигляді тріацилгліцеринів. Холестерин-незалежні ефекти статинів можна пояснити тим, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази не лише регулюють синтез холестерину в печінці, а й забезпечують клітини організму ізопреноїдами. Останні, зокрема фарнезилпірофосфат та геранілпірофосфат — це коротколанцюгові ЖК, пов'язані із сімейством клітинних сигнальних білків, «малих» G-білків, що належать до суперсімейства Ras-малих гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз), — Ras, Rho, Arf, G-білок Rab і Ran. Ізопреноїдна група необхідна для функціонування ГТФаз родини Ras, деякі з них є молекулярними «перемикачами», інші беруть участь у процесах внутрішньоклітинного мембранного транспорту. Відповідно, позитивні ефекти терапії інгібіторами ГМГ-КоА-

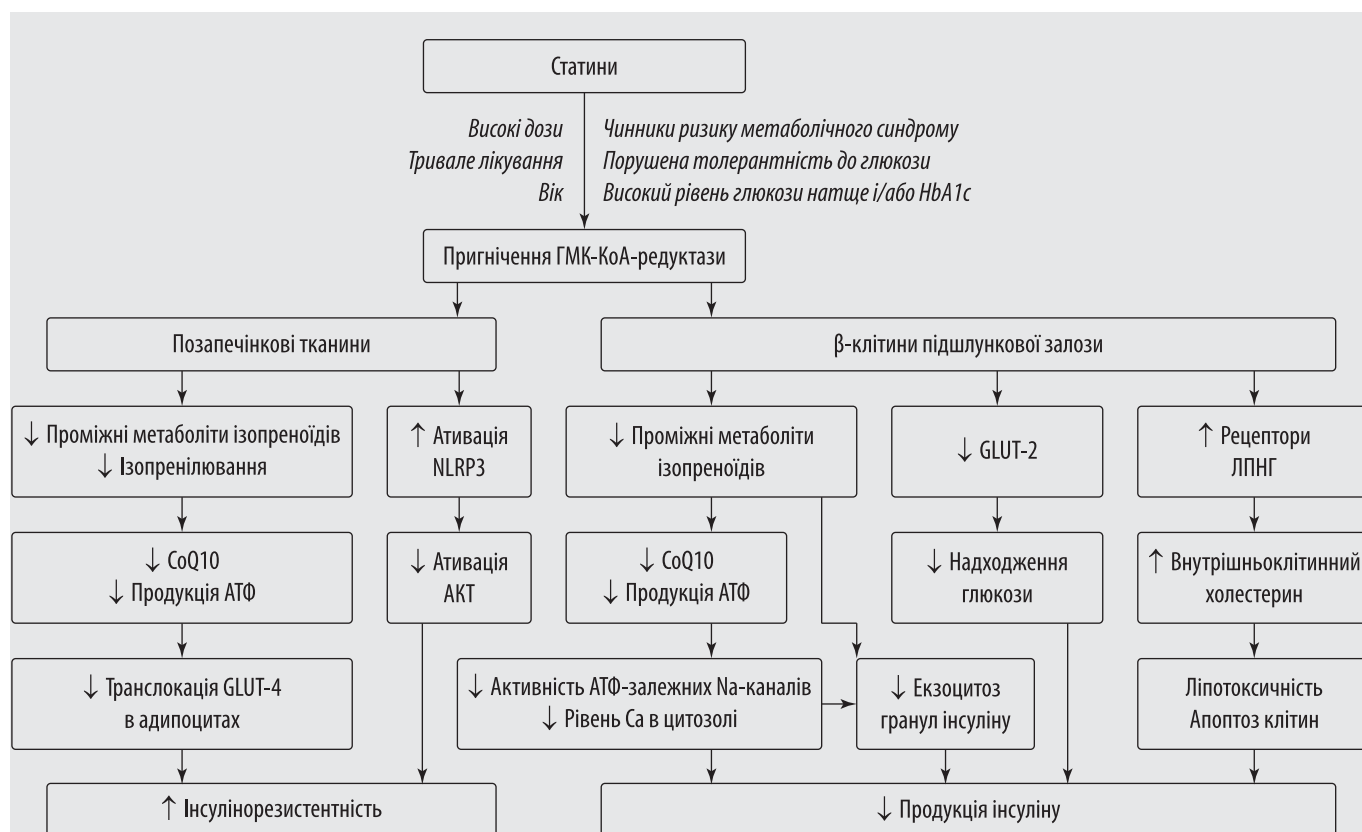
редуктази обґрунтовують стимулювальну роль цих сигнальних молекул щодо клітинної проліферації, оксидантного стресу, а також їх інгібувальний вплив на ендотеліальний синтез оксиду азоту [25—29].

Зв'язування інсуліну з рецептором (INSR) спричиняє структурні перебудови INSR, що призводить до автофосфорилування за внутрішньоклітинними залишками тирозину. Активація INSR зумовлює залучення декількох адаптерних білків, що сприяє створенню функціональних центрів зв'язування IRS, які після фосфорилування запускають декілька низхідних механізмів. Так, фосфорилування IRS-1 спричиняє мобілізацію різних кіназ (Akt, протеїнкінази C, SIK2, S6K1, кінази mTOR, позаклітинних сигнал-регульованих протеїнкіназ 1/2 (ERK1/2) і ROCK1). IRS-1 активує фосфоінізитид-3-кіназу (PI3K), яка каталізує перетворення PIP2 на фосфатидилінізитол-3,4,5-трифосфат (PIP3) і активує Akt. Стимуляція Akt спричиняє поглинання глюкози та полегшує транслокацію GLUT-4, який є інсулінозалежним транспортером глюкози, до плазматичної мембрани. Крім того, інсулін запускає декілька IRS-незалежних сигналь-

них шляхів, зокрема шляхи, що опосередковуються гетеротримерним G-білком і SOS-білком (фактором обміну гуанінових нуклеотидів), та опосередковано, за допомогою одного з Ras-білків, каталізує фосфорилування гуанозиндифосфату [25, 26, 29].

Основні чинники, що можуть призвести до діабетогенного впливу статинів, наведено на рисунку [25].

Нещодавно продемонстровано, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази погіршує процес передачі сигналу інсуліну в адипоцитах, зокрема IR-білок, який кодується геном INSR. Результати численних досліджень показали, що аторвастатин і ловастатин знижують експресію GLUT-4 на плазматичній мембрані адипоцитів лінії 3T3L1 [30]. Подібні зміни при застосуванні аторвастатину описані в білій жировій тканині у діабетичних мишей лінії NSY, зокрема порушення толерантності до глюкози. Ефекти статин-індукованого гальмування інсулін-стимульованої транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани пояснюють пригніченням синтезу ізопреноїдів [12]. Відомо, що ізопренілювання має важливе значення для фізіологічного функціонування декіль-



NLRP3 — NOD-подібний рецептор, що містить піриновий домен 3; GLUT — транспортер глюкози; CoQ10 — коензим Q10; АТФ — аденозинтрифосфат; ХС — холестерин; АКТ — протеїнкіназа B, серин/треонінова кіназа

Рисунок. Основні чинники, що можуть спричинити діабетогенний вплив статинів [25]

кох білків, які беруть участь у процесі транслокації GLUT-4. Статин-індуковане пригнічення мевалонатного шляху супроводжується порушеннями процесів ізопренілювання. Rab-4 і RhoA — ізопреноїд-залежні білки, які беруть участь в інсулін-індукованій транслокації GLUT-4, а отже, їх статин-зумовлена дисфункція може порушити процес передачі інсулінового сигналу. Повідомляється, що аторвастатин в адипоцитах клітинної лінії 3T3-L1 зменшує активну мембранну фракцію RhoA і Rab4, а RhoA модулює активність IRS-1 [17].

Статини також порушують процеси утворення кавеол, мікродомів плазматичної мембрани, на яких закріплюється GLUT-4 після інсулін-стимульованої транслокації. Припускають, що кавеолін-1 (Cav-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 холестерину [31]. Динаміка кавеол жорстко регулюється кавеоліном і кавіновими білками, тому зменшення концентрації холестерину може змінити цю регуляцію. Несприятливі ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у кавеолах, імовірно, частково опосередковані стехіометричним зв'язуванням Cav-1 із холестерином та кавінами, що демонструє значну залежність структури кавеол від холестерину. Статин-індуковане зниження холестерину призводить до протеасомної деградації Cav-2 і переміщення Cav-1 у цитозоль, що супроводжується змінами структури кавеол. Статин-опосередковане порушення формування характерної форми кавеол, імовірно, зменшує секрецію високомолекулярних олігомерних форм адипонектину, що знижує чутливість до інсуліну [32]. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази також впливають на процеси диференціації преадипоцитів до адипоцитів. Механізм, що лежить в основі цього ефекту, можливо, полягає у пригніченні секреції гормонів, які поліпшують чутливість до інсуліну, та опосередковується зниженням експресії рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом γ і транскрипційними факторами C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein) [9].

Скелетні м'язи є основною тканиною, яка споживає більшу частину глюкози, що надходить у кровообіг, і будь-яке порушення засвоєння глюкози м'язами може призвести до розвитку ЦД 2 типу [33]. GLUT-4 опосередковує транспорт глюкози в клітини скелетних м'язів, що є ключовим чинником контролю рівня цукру в крові [34]. Зв'язування інсуліну з INSR

спричиняє активацію Akt і транслокацію везикул, які містять GLUT-4, на плазматичну мембрану, полегшуючи таким чином транспорт глюкози [35]. Результати досліджень *in vivo* і *in vitro* свідчать про патофізіологічні зміни в скелетних м'язах, які можуть призвести до розвитку статин-індукованого ЦД 2 типу. До таких механізмів належать статин-опосередковане інгібування інсулін-стимульованого поглинання глюкози, порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів INSR, а отже, внутрішньоклітинного сигнального шляху, основними компонентами якого є PI3K, Akt та mTOR (PI3K/AKT/mTOR) або надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах і, як наслідок, пригнічення активності HMG-CoA-редуктази [16].

Зниження експресії GLUT-4 у культивованих міотрубках L6 після інкубації із симвастатином свідчить на користь статин-індукованої IP у скелетних м'язах [36]. Крім того, аторвастатин у культивованих міотрубках C2C12 (клітинній лінії мишей) зменшує транслокацію GLUT-4 до плазматичної мембрани і не впливає на загальну експресію білка GLUT-4 [37]. Отже, симвастатин- або аторвастатин-асоційовані порушення транспорту глюкози в міотрубки можуть указувати на те, що зміни внутрішньоклітинної сигналізації INSR-шляху також відіграють важливу роль у розвитку IP. Дійсно, симвастатин пригнічує функцію INSR і mTORC2 у міотрубках C2C12, що супроводжується порушеннями активації Akt та гальмуванням транслокації GLUT-4 і, як наслідок, зниженням поглинання глюкози скелетними м'язами. Ймовірно, що пригнічення транслокації GLUT-4 спричиняє порушення Akt-опосередкованого фосфорилування кінази глікогенсинтази 3β (GSK3 β). Крім того, пероральне використання симвастатину (5 мг/кг маси тіла на добу) у мишей зумовило, незважаючи на підвищення концентрації інсуліну в плазмі крові, зростання рівня глюкози, що відповідає стану IP. Послідовність подій, які призводять до симвастатин-індукованого зниження поглинання глюкози, починається з порушення фосфорилування INSR, зокрема β -ланцюга [38]. Це супроводжується недостатнім фосфорилуванням Akt, якій, щоб стати активною, необхідне фосфорилування за залишками Тре308 (через сигнальний шлях інсуліну) і Сер473 (за допомогою ORC2) [33]. Симвастатин унаслідок дизрегуляції фосфорилування mTOR, одного з компонентів mTORC2, значно погіршує фосфорилування Akt за залишками Сер473 [39, 40]. Оскільки Akt потребує, щоб обидва процеси фосфорилування були повністю активними, останній не в змозі активувати GSK3 β ,

яка бере участь у транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани. Зниження фосфорилування GSK3 β при застосуванні симвастатину принаймні частково пояснює порушення транслокації GLUT-4 до плазматичної мембрани. Іншим несприятливим ефектом, пов'язаним із статин-індукованим ЦД 2 типу, є недостатнє пренілювання малими G-білками Rab, що, як припускають, призводить до порушення транслокації GLUT-4 [40]. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації ХС також вважають одним із провідних механізмів порушення транслокації GLUT-4. Симвастатин-індуковане блокування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може призвести до акумулювання ацетил-КоА, попередника синтезу ЖК та їх внутрішньоклітинного накопичення. Надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах супроводжується зменшенням транслокації GLUT, пригніченням поглинання глюкози та, ймовірно, розвитком ІР [41].

Печінка відіграє центральну роль у гомеостазі глюкози і надзвичайно чутлива до інсуліну. Останній регулює багато метаболічних шляхів у печінці, починаючи з продукції глюкози і закінчуючи синтезом ліпідів. Таким чином, порушення чутливості печінки до інсуліну швидко відображується на гомеостазі глюкози та рівні триацилгліцеринів. 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 [42—45]:

- терапія статинами асоціюється з незначним підвищенням рівня глюкози в крові натще;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні стимулювати ендогенне вироблення глюкози шляхом активації фосфоенолпіруваткарбоксикинази (PEPCK) і глюкозо-6-фосфатази, основних ферментів, що обмежують швидкість глюконеогенезу в гепатоцитах людини;
- активація процесів глюконеогенезу в печінці спричиняє характерну для ІР та ЦД 2 типу гіперглікемію;
- накопичення ВЖК у гепатоцитах може супроводжуватися розвитком ЦД 2 типу.

Плейотропний ефект інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази шляхом модуляції метаболізму ліпідів, посилення функції ендотелію, інгібування запалення, поліпшення стабільності атеросклеротичних бляшок та імунної регуляції, ймовірно, опосередковують мікроРНК — невеликі (22 нуклеотиди) некодуєчі регуляторні РНК, які функціонують як посттранскрипційні регулятори експресії генів. МікроРНК залучені у багато біологічних процесів (експресія

інсуліну, адаптація скелетних м'язів до підвищення рівня глюкози, чутливість до інсуліну та глюкозостимульована секреція інсуліну) [46]. Установлено, що лікування статинами впливає на експресію декількох мікроРНК, що відіграють центральну роль у регуляції метаболізму ліпідів і глюкози, а також пов'язані з розвитком ЦД 2 типу [47].

МікроРНК-33 також знижує експресію IRS2, а отже, впливає на передачу сигналу інсуліну. МікроРНК-33а та мікроРНК-33b — це інтронічні мікроРНК, розташовані в межах генів білка, що зв'язує регуляторний елемент стеролу-2 (SREBP2) і SREBP1 відповідно. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b беруть участь у регуляції метаболізму ЖК, ліпідів та глюкози, а також залучені до регуляції метаболічних шляхів, які впливають на основні чинники ризику ІР. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b разом з SREBP2 та SREBP1 модулюють внутрішньоклітинний гомеостаз холестерину і ЖК [48—50]. МікроРНК-33а/б регулюють гомеостаз холестерину/ліпідів шляхом зв'язування в 3'UTR генів (3'-кінцевих ділянок, що не транскрибуються, тобто ділянок мікроРНК, які не є матрицею для синтезу білків), що беруть участь у транспорті холестерину, таких як транспортери АТФ-зв'язувальної касети-1 (ABCA1) та ABCG1, і посилюють або пригнічують їх експресію. Крім того, показано, що *in vivo* мікроРНК-33а пригнічує експресію ABCA1 та ABCG1. Отже, мікроРНК-33а є важливим регулятором ABCA1 і ABCG1, а рівні їх експресії в β -клітинах обернено пропорційні. ABCA1 відіграє важливу роль у запобіганні накопиченню холестерину в макрофагах, зокрема опосередковує транспорт холестерину з периферичних тканин до аполіпопротеїну-1 (апо-1), а також у зворотному транспортному шляху холестерину. Експресія miR-33 призводить до зниження рівня ABCA1, що зменшує надходження холестерину до апоА-1. Пригнічення функції miR-33 спричиняє збільшення вмісту ABCA1 і транспортування холестерину до апоА-1. МікроРНК-33а-опосередковане зниження регуляції ABCA1 також може змінити гомеостаз холестерину та порушити секрецію інсуліну, що призводить до дисфункції β -клітин. Установлено, що симвастатин і аторвастатин індукують експресію мікроРНК-33а в печінці, що свідчить про зв'язок між зниженою секрецією інсуліну та розвитком статин-індукованого ЦД 2 типу [48, 51—54].

Родина мікроРНК-27 (мікроРНК-27а і мікроРНК-27b) — ключові регулятори обміну холестерину та гомеостазу ліпідів [53, 54]. МікроРНК-27а безпо-

середньо пригнічує високоафінний рецептор ЛПНГ (ЛПНГ-рецептор) РНК і рівні білка, зв'язуючись з 3'UTR ЛПНГ-рецептора мікроРНК [55]. Крім того, мікроРНК-27а опосередковано завдяки посиленню регуляції інгібіторів PCSK9 знижує експресію ЛПНГ-рецептора. Потенційний сайт зв'язування мікроРНК-27а в положенні-1671 bp щодо сайту початку транскрипції PCSK9 може бути відповідальним за активацію PCSK9. Окрім безпосереднього та непрямого зниження рівня ЛПНГ-рецептора, мікроРНК-27а також опосередковано впливає на ефективність ЛПНГ-рецептора через механізм, в якому мікроРНК-27а, зв'язуючись із 3'UTR-ділянками двох генів ЛПНГ-рецептора, знижує їх експресію [55]. Обидва білки необхідні для правильного зв'язування з клатрином, а отже, необхідні для ефективного ендцитозу комплексу ЛПНГ-рецептор—холестерин ЛПНГ. Таким чином, крім зниження рівня ЛПНГ-рецептора на плазматичній мембрані, мікроРНК-27а може негативно впливати на ефективність ЛПНГ-рецептора [56]. Повідомляється, що у клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини активність мікроРНК-27а і мікроРНК-27b дозозалежно регулюється симвастатином. Крім того, на тлі ЦД 2 типу за умов хронічної гіперглікемії спостерігається дисрегуляція мікроРНК-27а в жировій тканині та адипоцитах лінії 3T3-L1 [15].

Продемонстровано, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на процеси утворення глюкози печінкою опосередковується через модуляцію експресії ферментів глюконеогенезу активацією кластера мікроРНК-183/96/182. Зокрема інкубація гепатоцитів з аторвастатином, симвастатином або правастатином посилює експресію PEPCK і глюкозо-6-фосфатази [57]. До ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази належить мікроРНК-183/96/182-опосередковане зниження регуляції фактора транскрипції 7, подібного фактора 2 (TCF7L2), який модулює печінковий і периферичний метаболізм глюкози та контроль глікемії. TCF7L2 зменшує активність процесів глюконеогенезу в печінці, ймовірно, шляхом інгібування транскрипційної активності регуляторів PEPCK і глюкозо-6-фосфатази. Результати низки досліджень свідчать, що у пацієнтів, які отримують тривале лікування статинами, спостерігається підвищена експресія кластера мікроРНК, що призводить до стійкої активації глюконеогенезу і зрештою — до розвитку ЦД 2 типу [57—59].

Активация інсуліном INSR супроводжується структурними перебудовами рецептора, що призводить до автофосфорилування за залишками тирозину.

Внутрішньоклітинно рівні фосфорилування жорстко регулюються протеїн-тирозин-фосфатазами (PTPs). Останні інгібують передачу інсулінового сигналу, видаляючи фосфатні групи із залишків тирозину цитоплазматичного домену INSR. Зокрема аналіз наслідків моделювання ЦД 2 типу виявив, що РТР нерепторного типу 1 (PTP1B — білок, який кодується геном PTPN1) у скелетних м'язах і в печінці є мішенню для мікроРНК-146а, а експресія PTPN1 обернено пропорційно корелює з рівнем мікроРНК-146а [60]. У хворих на ЦД 2 типу спостерігається зниження вмісту мікроРНК-146а в цільній крові, плазмі та деяких периферичних тканинах, а лікування симвастатином протягом 6 міс супроводжується пригніченням експресії мікроРНК-146а [61, 62]. Рівні експресії IRS1 у гепатоцитах модулюються мікроРНК-145, а підвищення концентрації мікроРНК-145 у печінці мишей призводить до ІР. Лікування аторвастатином диференційовано стимулює мікроРНК-145 та модулює сигнальний шлях PI3K/Akt. Повідомляється, що мікроРНК-33а і мікроРНК-33b шляхом активації IRS2 модулюють метаболізм ЖК та холестерину, а також передачу сигналів інсуліну в гепатоцитах [63, 64]. Крім того, надекспресія мікроРНК-33b у клітинах гепатокарциноми людини лінії Huh7 унаслідок пригнічення регуляції IRS2 супроводжується зниженням фосфорилування Akt і мітоген-активованої протеїнкінази.

Таким чином, результати експериментальних робіт *in vivo* та *in vitro*, а також клінічних досліджень підтверджують діабетогенну дію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Хоча багато питань ще не з'ясовано, фактичні дані свідчать, що статини підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу, причому вплив деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є вищим, ніж інших (симвастатин, розувастатин та аторвастатин порівняно з правастатином) [48, 65, 66].

При оцінці ризиків розвитку ЦД слід урахувати такі положення: 1) у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ, які отримували статини, ризик приєднання ЦД на порядок нижчий, ніж небезпека розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, 2) переддіабет діагностовано у багатьох хворих, у яких спостерігалась маніфестація ЦД (надмірна маса тіла, ІР, генетична схильність тощо), 3) застосування статинів може прискорити появу ЦД на декілька місяців, але зазвичай не спричиняє розвитку ЦД у нетолерантних до нього осіб, 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 атеросклеротичних ССЗ у таких хворих також збільшується.

Більшість клінічних рекомендацій стверджують, що сукупні переваги статинів переважають ризик, пов'язаний з можливістю розвитку ЦД [67—69].

Ключові положення, пов'язані з діабетогенною дією статинів [15]:

- метааналіз даних клінічних випробувань виявив підвищення ризику вперше діагностованого ЦД, пов'язаного з терапією статинами на 10—12 %, цей ризик зростає при використанні інтенсивних схем лікування;

- результати менделівських рандомізаційних досліджень свідчать, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на метаболізм глюкози знижує ефективність основної мети терапії статинами — пригнічення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;

- дані *in vitro* та *in vivo* свідчать, що статини зменшують синтез продуктів мевалонатного шляху та збільшують навантаження клітин ХС, що призводить до порушення функції β -клітин і зниження чутливості до інсуліну;

- переваги статинів щодо зниження ризику ССЗ значно перевищують ризик приєднання ЦД, тому застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази має залежати від індивідуального ризику ЦД;

- використання статинів до встановлення діагнозу ЦД не збільшує поширеності мікросудинних захворювань. Крім того, вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на глікемічний контроль незначний у пацієнтів із ЦД;

- пацієнтам, які приймають статини, особливо хворим з чинниками ризику розвитку ЦД, необхідно контролювати можливість розвитку дисглікемії та надавати відповідні поради щодо дієти і способу життя.

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД:

- статини — обов'язковий компонент багатофакторної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД;

- користь від застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики у пацієнтів дуже високого, високого і помірного ризику значно перевищує ризик виявлення нових випадків ЦД;

- механізми розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі ліпідознижувальної терапії статинами — складні та недостатньо вивчені. Ймовірно, є відмінність за частотою розвитку ЦД між пацієнта-

ми, які отримують різні лікарські препарати із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;

- ризик розвитку ЦД закономірно пов'язаний із чинниками ризику захворювання у конкретного пацієнта і в більшості випадків спостерігається в осіб з порушеною толерантністю до глюкози.

Провідні експерти Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) рекомендують при вирішенні питання про можливість використання статинів у пацієнтів із групи ризику ЦД оцінити співвідношення ризику та вигоди. Очевидно, що користь від застосування статинів у хворих з підвищеним ризиком ССЗ набагато перевищує наявний незначний абсолютний ризик розвитку ЦД 2 типу. Навіть якщо у пацієнта розвивається ЦД, то ризики, пов'язані із ССЗ, набагато більші, ніж небезпека приєднання ЦД. Перш ніж розпочати терапію статинами, необхідно оцінити ступінь ризику ЦД. В осіб з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, які отримують статини, слід регулярно контролювати рівень HbA1c і глюкози в крові. Ризик переходу від порушеної толерантності до глюкози до ЦД може бути знижений за рахунок зміни способу життя, а також використання цукрознижувальної терапії. Якщо у пацієнта розвивається ЦД під час лікування статинами, то терапію статинами слід продовжувати і здійснювати лікування ЦД відповідно до положень національних рекомендацій. Ця думка знайшла відображення у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC)/EAS щодо лікування ДЛП [5, 4].

ESC пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових осіб, поетапний підхід до контролю рівня ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпемічної терапії у конкретного пацієнта. Відповідно до нових рекомендацій з профілактики ССЗ, опублікованих ESC у 2021 р., для осіб із встановленим атеросклеротичним ССЗ і хворих на ЦД з дуже високим ризиком (з діагностованим атеросклеротичним ССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНГ має становити $< 1,4$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$), для пацієнтів із ЦД віком понад 40 років і високим ризиком — $1,8$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$). У зазначеному документі наведено навіть рекомендації для відносно здорових осіб віком понад 70 років із дуже високим та високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНГ $< 1,4$ і $< 1,8$ ммоль/л відповідно (або знижувати вихідний показник на $\geq 50\%$). У хворих на

ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНГ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексинового типу 9 [4, 5].

Тривають дослідження статин-індукованих механізмів розвитку ЦД 2 типу. За даними численних обсерваційних досліджень встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоча і впливає на приєднання ЦД 2 типу, але сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Таким чином, прийом статинів слід продовжувати пацієнтам з високим або дуже високим ризиком ССЗ. Мета — досягнення цільових рівнів ХС ЛПНГ. Слід пам'ятати, що до призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко; написання тексту — О. О. Сергієнко; редагування тексту — В. О. Сергієнко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):53-60. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.07.003>.
2. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392(10155):1311-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0).
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
6. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, 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;100(11):1659-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.072>.
7. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>.
8. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016;59(2):299-306. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3802-6>.
9. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-45. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.02.014>.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Ajmi S, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: effects of statins and omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid profile and insulin resistance parameters. *Clin Res Trials*. 2019;5:1-6. <https://doi.org/10.15761/CRT.1000274>.
11. Serhiyenko VA, Ajmi S, Serhiyenko AA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: insulin resistance, lipids and simvastatin. *J Integr Cardiol*. 2020;3(5):1-5. <https://doi.org/10.31487/j.JICOA.2020.05.06>.
12. 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;49(8):1881-92. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0269-5>.
13. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6211-23. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S87979>.
14. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7 Suppl):S35-65. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003>.
15. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):99-110. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.194>.
16. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4725. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>.
17. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(11):660-69. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.166>.
18. Geisler JC, Corbin KL, Li Q, Feranchak AP, Nunemaker CS, Li C. Vesicular nucleotide transporter-mediated ATP release regulates insulin secretion. *Endocrinology*. 2013;154(2):675-84. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1818>.
19. Pankiv IV. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(7):36-40. DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148774.
20. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaiyan M, et al. Toxicity of atorvastatin on pancreas mitochondria: A justification for increased risk of diabetes mellitus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):131-7. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12656>.

21. Curry L, Almurkhtar H, Alahmed J, Roberts R, Smith PA. Simvastatin inhibits L-type Ca^{2+} -channel activity through impairment of mitochondrial function. *Toxicol Sci.* 2019;169(2):543-52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz068>.
22. Zhou J, Li W, Xie Q, et al. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells. *J Diabetes Res.* 2014;2014:376570. <https://doi.org/10.1155/2014/376570>.
23. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(Suppl. 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-S1-S3>.
24. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1118-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x>.
25. Urazgildeeva SA. Statins and diabetes: focus on pitavastatin. *Cardiosomatics.* 2020;11(2):40-9. <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.2.200226>.
26. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia.* 2012;55(10):2565-82. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>.
27. 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;119(3):288-92. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.09.007>.
28. Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 Expression in adipocytes regulates *de novo* lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes.* 2016;65(7):1808-15. <https://doi.org/10.2337/db16-0221>.
29. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Physiology.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2017.
30. Li R, Chen LZ, Zhao SP, Huang XS. Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151916>.
31. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034516>.
32. Krautbauer S, Neumeier M, Eisinger K, et al. LDL but not HDL increases adiponectin release of primary human adipocytes. *Exp Mol Pathol.* 2013;95(3):325-59. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.10.002>.
33. Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle — A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.004>.
34. 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;2(7):e12085. <https://doi.org/10.14814/phy2.12085>.
35. Sadler JB, Bryant NJ, Gould GW, Welburn CR. Posttranslational modifications of GLUT4 affect its subcellular localization and translocation. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9963-78. <https://doi.org/10.3390/ijms14059963>.
36. Yaluri N, Modi S, Kokkola T. Simvastatin induces insulin resistance in L6 skeletal muscle myotubes by suppressing insulin signaling, GLUT4 expression and GSK-3 β phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;480(2):194-200. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.026>.
37. Sun B, Zhong Z, Wang F, et al. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem Pharmacol.* 2018;150:108-19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.021>.
38. 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;164:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.025>.
39. Bonifaci A, Sanvee GM, Brecht K, et al. IGF-1 prevents simvastatin-induced myotoxicity in C2C12 myotubes. *Arch Toxicol.* 2017;91(5):2223-34. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1871-z>.
40. Li W, Liang X, Zeng Z, et al. Simvastatin inhibits glucose uptake activity and GLUT4 translocation through suppression of the IR/IRS-1/Akt signaling in C2C12 myotubes. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:194-200. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.029>.
41. 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;5:13823. <https://doi.org/10.1038/srep13823>.
42. Ling Z, Shu N, Xu P, et al. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2016;100:98-111. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.11.023>.
43. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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;37(29):2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
44. Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis. *Sci Rep.* 2015;5:14076. <https://doi.org/10.1038/srep14076>.
45. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):21-35. <https://doi.org/10.1111/nyas.13435>.
46. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:484696. <https://doi.org/10.1155/2012/484696>.
47. Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):178-85.
48. Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9232-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102281108>.
49. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, et al. MiR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med.* 2012;4(9):882-95. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201228>.

50. Wijesekara N, Zhang LH, Kang MH, et al. MiR-33a modulates ABCA1 expression, cholesterol accumulation, and insulin secretion in pancreatic islets. *Diabetes*. 2012;61(3):653-8. <https://doi.org/10.2337/db11-0944>.
51. Takwi AA, Li Y, Becker Buscaglia LE, et al. A statin-regulated microRNA represses human c-Myc expression and function. *EMBO Mol Med*. 2012;4(9):896-909. <https://doi.org/10.1002/emmm.201101045>.
52. 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;11(7):e0159130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159130>.
53. Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*. 2013;57(2):533-42. <https://doi.org/10.1002/hep.25846>.
54. Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):54-64. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.008>.
55. 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;242(2):595-604. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023>.
56. Ye ZJ, Go GW, Singh R, Liu W, Keramati AR, Mani A. LRP6 protein regulates low density lipoprotein (LDL) receptor-mediated LDL uptake. *J Biol Chem*. 2012;287(2):1335-44. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.295287>.
57. Hakkola J, Rysä J, Hukkanen J. Regulation of hepatic energy metabolism by the nuclear receptor PXR. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(9):1072-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.03.012>.
58. Oh KJ, Park J, Kim SS, Oh H, Choi CS, Koo SH. TCF7L2 modulates glucose homeostasis by regulating CREB- and FoxO1-dependent transcriptional pathway in the liver. *PLoS Genet*. 2012;8(9):e1002986. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002986>.
59. Neve B, Le Bacquer O, Caron S, et al. Alternative human liver transcripts of TCF7L2 bind to the gluconeogenesis regulator HNF4α at the protein level. *Diabetologia*. 2014;57(4):785-96. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3154-z>.
60. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2016;37(3):254-77. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>.
61. Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, et al. Association of miR-146a expression and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(3):156-63. <https://doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.6.3.156>.
62. Yang YM, Seo SY, Kim TH, Kim SG. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid. *Hepatology*. 2012;56(6):2209-20. <https://doi.org/10.1002/hep.25912>.
63. Wang Y, Hu C, Cheng J, et al. MicroRNA-145 suppresses hepatocellular carcinoma by targeting IRS1 and its downstream Akt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(4):1255-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.107>.
64. Wen F, Yang Y, Jin D, Sun J, Yu X, Yang Z. MiRNA-145 is involved in the development of resistin-induced insulin resistance in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;445(2):517-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.034>.
65. Docrat TF, Nagiah S, Krishnan A, Naidoo DB, Chuturgoon AA. Atorvastatin induces MicroRNA-145 expression in HEPG2 cells via regulation of the PI3K/AKT signalling pathway. *Chem Biol Interact*. 2018;287:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.04.005>.
66. Tang CY, Man XF, Guo Y, et al. IRS-2 partially compensates for the insulin signal defects in IRS-1-/- mice mediated by miR-33. *Mol Cells*. 2017;40(2):123-32. <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.2228>.
67. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
68. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>.
69. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med*. 2018;130(2):166-72. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1402658>.

РЕЗЮМЕ

Протягом останніх 20 років результати первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, зазвичай за допомогою попередньо визначених підгрупових аналізів, постійно демонстрували незаперечні докази зниження відносного і абсолютного ризику ССЗ. Однак ентузіазм щодо застосування інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази значно зменшився в результаті спостереження за пацієнтами, у яких на тлі використання статинів приєднався ЦД.

Механізми, за допомогою яких статини можуть призвести до розвитку ЦД 2 типу, не повністю з'ясовані. В ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацільові ефекти, зокрема вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням декількох шляхів клітинного біосинтезу, активація процесів глюконеогенезу за рахунок посилення експресії генів ключових ферментів, порушення сигнальних шляхів інсуліну, зміни в циркулюючих вільних жирних кислотах, гормонах, функціонально-структурному стані β-клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів. Додаткові механізми, наприклад, епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодуючих молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також задіяна у процесах зменшення секреції інсуліну.

Тривають дослідження, спрямовані на з'ясування статин-індукованих механізмів розвитку ЦД 2 типу. Встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, хоча і впливає на приєднання ЦД 2 типу, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Тому прийом статинів слід продовжувати пацієнтам з високим або дуже високим ризиком ССЗ з метою досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької густини. Перш ніж розпочати лікування слід оцінити ступінь ризику. В осіб з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, які отримують статини, необхідно регулярно контролювати рівень HbA1c і глюкози в крові.

Ключові слова: статини, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, адипоцити, скелетні м'язи, печінка, мікроРНК.

ABSTRACT

Diabetogenic action of statins — mechanisms and consequences. Review

V. O. Serhiyenko, O. O. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Over the past 20 years, the data according to the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (CVD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2), usually using predefined subgroup analyses, has consistently shown conclusive evidence of reduced relative and absolute risk of CVD. However, enthusiasm for using 3-hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors has been significantly reduced by the results of follow up of patients in

whom DM developed against the background of statins' administration.

The mechanisms by which statins may contribute to the DM 2 development have not been fully understood, but both targeted and non-targeted effects may be involved. These effects include: the effects on the mevalonate pathway, accompanied by inhibition of several pathways of cellular biosynthesis; activation of gluconeogenesis processes by increasing the expression of key enzyme genes; disruption of insulin signalling pathways; changes in circulating free fatty acids; hormones; functional and structural state of β -cells; maturation/differentiation of adipocytes. Additional mechanisms, particularly epigenetic regulation mediated by specific miRNAs (a class of short non-coding RNA molecules involved in the regulation of RNA translation and degradation), are also involved in the reduction of insulin secretion.

Currently investigations are being conducted to elucidate the statin-induced mechanisms of DM 2 development. It has been established that therapy with HMG-CoA reductase inhibitors, although it affects the accession of DM 2, but helps to reduce the accession and/or progression of CVD. Therefore, statins should be continued in patients at high or very high risk of CVD to achieve the target levels of low-density lipoprotein cholesterol. Therefore, before starting treatment, it is necessary to assess the degree of risk. HbA1c and blood glucose levels should be monitored regularly in people at high risk for developing DM 2 who receive statins.

Keywords: statins, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, adipocytes, skeletal muscle, liver, miRNA

Дата надходження до редакції 03.01.2022 р.

Дата рецензування 28.01.2022 р.

Дата підписання статті до друку 07.02.2022 р.