



X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазии соединительной ткани» совместно со II Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Медицина Сибири»



Статин-ассоциированный сахарный диабет: как профилактировать?

Савченко Марина Владимировна

Заведующий кардиологическим отделением №1-врач-кардиолог БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Статины в первичной и вторичной профилактике

- **Первичная профилактика:**

- ↓ смерти от всех причин на **14%** (OR 0,86; 95% ДИ 0,79-0,94),
- ↓ риск ССЗ на **25 %** (RR 0,75; 95% CI 0,70–0,81)
- ↓ риск ИБС на **27%** (RR 0,73; 95% CI 0,67–0,80)
- ↓ риск инсульта на **22%** (RR 0,78; 95% CI 0,68–0,89)
- ↓ необходимости реваскуляризации на **38%** (RR 0,62; 95% Ди 0,54–0,72) ¹

Вторичная профилактика:

Статины также были признаны эффективными в профилактике любого сердечно-сосудистого события в мета-анализе исследований, оценивающих вторичную профилактику ССЗ – снижение риска на **19%** (ОР по сравнению с плацебо: 0,81; 95% ДИ 0,78–0,85) ²

1. Taylor F, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.

2. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. *Arch Intern Med.* 2012;**172**:909–919.

Целевые уровни для ХС-ЛНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА 2022. РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии

Клинические рекомендации
Нарушения липидного обмена

Целевые уровни
ХС-ЛНП

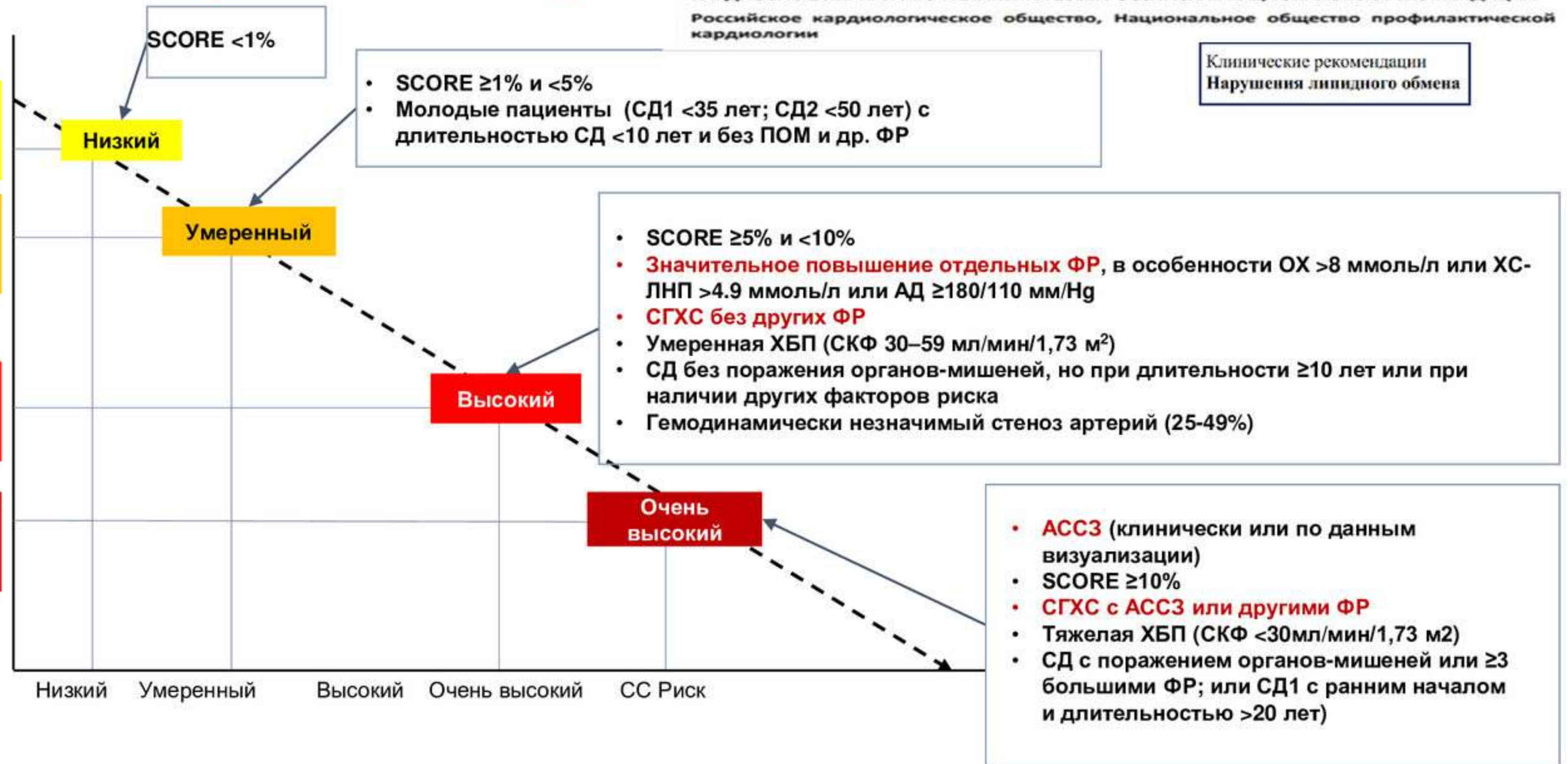
3.0 ммоль/л
(116 мг/дл)

2.6 ммоль/л
(100 мг/дл)

1.8 ммоль/л
(70 мг/дл)

1.4 ммоль/л
(55 мг/дл)

+
снижение
ХС-ЛНП на 50%
от исходного



Рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется назначение высокоинтенсивных режимов терапии статинами до максимально переносимой дозы для достижения целевых показателей ХС ЛНП, установленных для конкретной группы риска	I	A
Целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходных значений при очень высоком риске	Ila	C

Рекомендации по лечению дислипидемии у пожилых лиц (≥70 лет)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Терапия статинами у пожилых пациентов с АССЗ рекомендуется в соответствии с теми же принципами, что и у молодых	I	A
Инициация терапии статинами в качестве первичной профилактики у лиц ≥70 лет может быть рассмотрена, если риск высокий или очень высокий	IIb	B
Рекомендуется стартовать с низких	I	C

- Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛНП [39, 69, 70].**

максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом		
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС, не достигающих целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, может быть рассмотрена комбинация с ингибиторами PCSK9	IIb	C
Для вторичной профилактики пациенты с АССЗ, не достигающие целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9	I	A
У пациентов с СГХС и очень высоким риском (с АССЗ или наличием прочих больших ФР), не достигающих целевые значения на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия с ингибитором PCSK9	I	C
Если терапия статинами плохо переносится, следует назначить эзетимиб	Ila	B
При непереносимости статинов применить ингибитор PCSK9 в дополнение к эзетимибу	IIb	C
Терапия статинами не рекомендована у женщин до менопаузы, планирующих беременность или не использующих адекватную контрацепцию	III	C

В случае нарушения функции почек или риска лекарственного взаимодействия следует титровать дозу статинов.

Лечение статинами приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину

- Статины, открытые в начале 70-х годов и коммерчески доступные в середине 80-х годов, имеют хорошо **выраженные преимущества** с точки зрения снижения ХС-ЛПНП и снижения сердечно-сосудистого риска.
- Однако через 20 лет после того, как они стали широко назначаться, результаты обсервационных исследований показали **повышенный риск развития СД2** при введении статинов в нескольких популяциях.

Несмотря на значительную вариабельность между этими исследованиями отношение рисков (ОР) было статистически значимым в диапазоне **от 1,19 до 1,57** при длительности наблюдения 3-6 лет ^{1,2,3}

1. Casula M., et al.. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27:396–406.

2. Jones M., et al.. *Drugs Aging.* 2017;34:203–209.

3. Lee J., et al. *STher. Clin. Risk Manag.* 2016;12:1533–1543. doi: 10.2147/TCRM.S117150

Соотношение клинической пользы к риску развития НЯ у 10 тыс. пациентов на 5-летней терапии статинами, достигающих уровня ХС ЛПНП 2 ммоль/л

Параметры	Пациенты с полезными и нежелательными явлениями, п
Клиническая польза терапии в предотвращении первичного основного ССС (ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация)	
Вторичная профилактика	1000
Первичная профилактика	500
Риски терапии	
Новые случаи СД	100
Мышечные симптомы без достоверного повышения КФК	<100
Миопатия (мышечная боль или слабость с повышением КФК > 10 раз от ВГН)	5
Рабдомиолиз	1
Аутоиммунная миопатия	<1
Геморрагический инсульт у пациентов с цереброваскулярной болезнью	10
Тяжелое поражение печени	<1

В исследование **METSIM** продемонстрировано:

- снижение чувствительности к инсулину (на 24%) и секреции инсулина (на 12%) при лечении статинами (особенно симвастатин и аторвастатин).
- **Наиболее выраженное снижение чувствительности к инсулину** было отмечено у участников, получавших терапию статинами, и **имевших нормальный уровень глюкозы** крови.
- В целом, исследования показывают, что абсолютный риск развития СД2 на фоне статинов находится в диапазоне от 0,3 до 0,5% или 0,1% в год

Возможные механизмы диабетогенного действия статинов

1: снижение чувствительности к инсулину может быть опосредовано:

- ✓ снижением фосфорилирования рецептора инсулина, субстрата 1 рецептора инсулина
- ✓ гликогенсинтазакиназы 3 β
- ✓ снижением активности GLUT-4
- ✓ снижением уровня геранил пирогосфата
- ✓ повышением секреции макрофагами интерлейкина-1 β

2: ингибирование HMG-CoA редуктазы ведет к:

- ✓ снижению уровня убихинона (CoQ10) в дозозависимой форме
- ✓ снижению производства АТФ
- ✓ снижению высвобождения инсулина
- ✓ ухудшению митохондриальной функции в β -клетках
- ✓ увеличению внутриклеточного уровня холестерина и повышению его липотоксичных эффектов



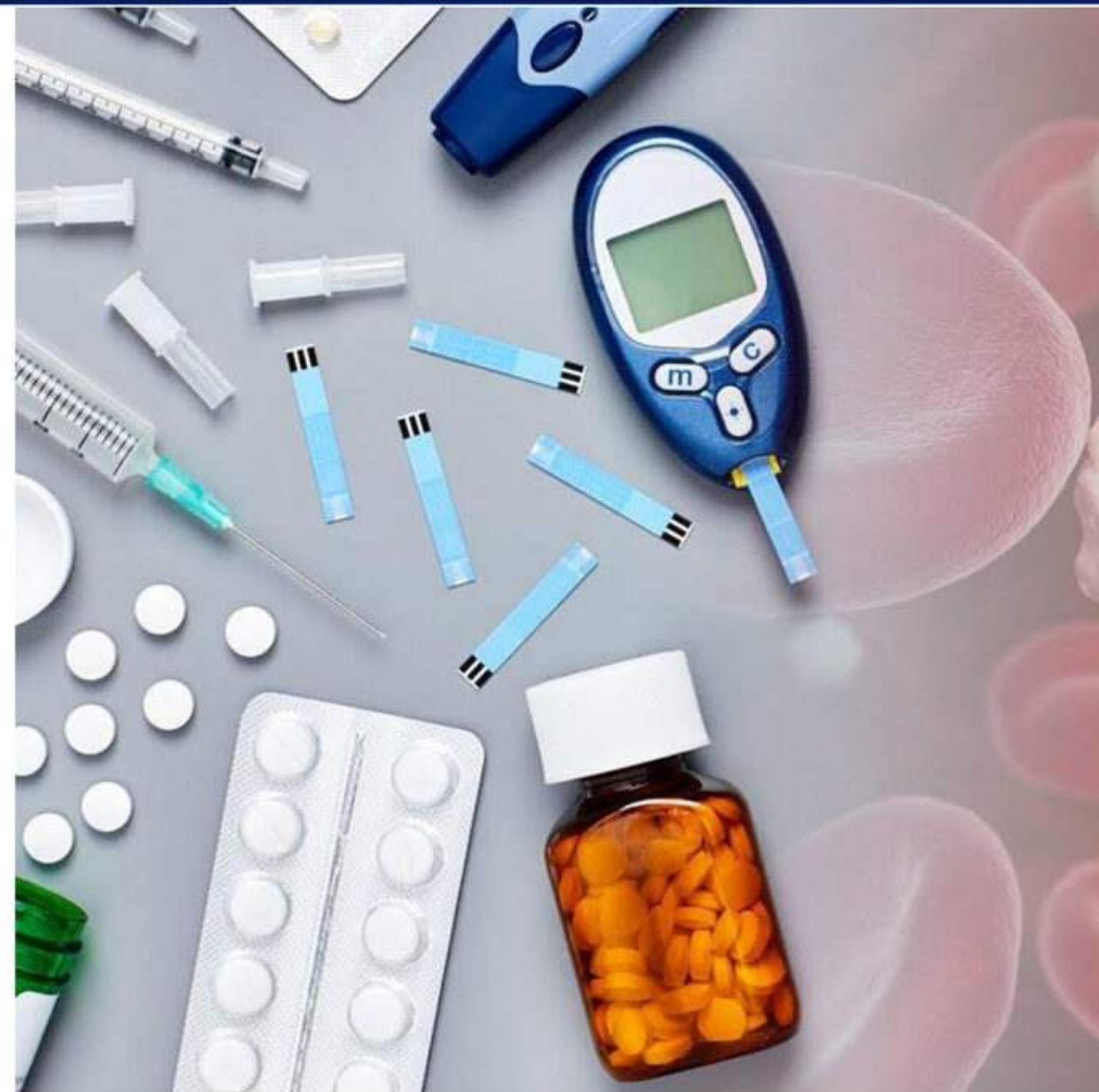
Польза для ССЗ > риска СД

- статины действительно **повышают вероятность развития СД2**, причем **некоторые статины более значимо (например, симвастатин, розувастатин и аторвастатин)**, чем другие (например, питавастатин, правастатин).
- несмотря на неблагоприятное влияние развития СД2, сохраняется **благоприятное соотношение риска и пользы** на терапии статинами из-за значительного снижения сердечно-сосудистого риска
- **Риск развития СД2** при терапии статинами присутствует, но в значительной степени **перевешивается сердечно-сосудистыми преимуществами**



Класс-специфический эффект vs внутриклассовые различия

- **риск** развития статинассоциированного СД2 **выше** в группе пациентов, принимающих **более высокие дозы**, по сравнению с пациентами, принимающими более низкие дозы ^{1,2,3}
- **риск выше** у пациентов, получающих **высокоинтенсивную терапию**, и среди пациентов с уже существующими факторами риска развития диабета ¹
- **Розувастатин – самый высокий риск развития СД2⁴**
- **Правастатин в дозе 40 мг/сут – самый низкий риск развития СД2⁴**
- даже если тип статинов и интенсивность лечения четко коррелируют с развитием СД2, не следует упускать из виду индивидуальные факторы риска



1. Rajpathak S.N., et al. *Diabetes Care*. 2009;32:1924–1929.
2. Sattar N., et al. *Lancet*. 2010;375:735–742
3. Preiss D et al. *JAMA*. 2011;305:2556–2564
4. Navarese E.P., et al. *Am. J. Cardiol*. 2013;111:1123–1130

Факторы риска, повышающие риск статин-ассоциированных нарушений углеводного метаболизма

Факторы риска повышения глюкозы крови, ассоциированного с приемом статинов

1. Возраст
2. Более высокие дозы или интенсивность липидснижающего действия
3. Предиабет
4. Избыточная масса тела

Частота развития СД2 de novo

- на фоне приеме статинов с высокой интенсивностью составляет **0,2% в год**
- на фоне статинов умеренной интенсивности липидснижающего эффекта – **0,1% в год**



Интенсивность липидснижающего эффекта

Высокая:
снижение ЛПНП на $\geq 50\%$

Аторвастатин от 40 до 80 мг*
Розувастатин от 20 до 40 мг*

Умеренная:
снижение ЛПНП на 30-49%

Аторвастатин от 10* до 40 мг
Розувастатин от 5 до 10* мг
Симвастатин от 20 до 40 мг*
Правастатин от 40* до 80 мг
Ловастатин от 40* до 80 мг
Флувастатин от 40 мг 2 раза в день*
Флувастатин ХЛ 80 мг
Питавастатин от 1 до 4 мг

Низкая: снижение
ЛПНП на $< 30\%$

Симвастатин 10 мг
Правастатин от 10 до 20 мг*
Ловастатин 20 мг*
Флувастатин от 20 до 40 мг

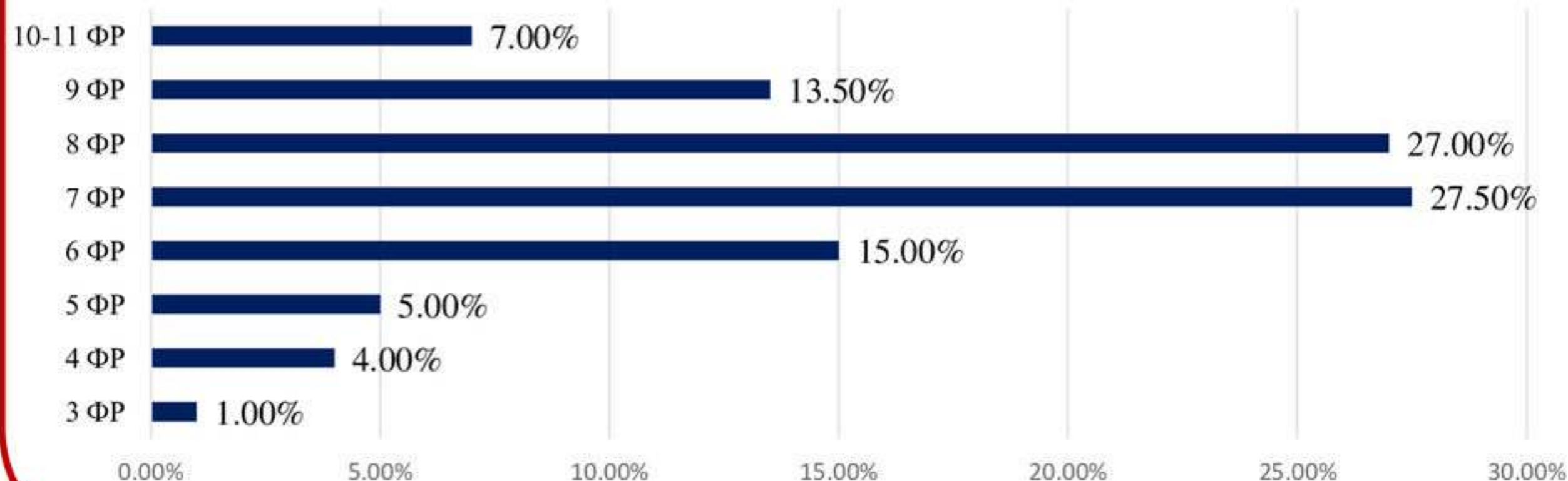
Класс-специфический эффект vs внутриклассовые различия

Факторы риска повышения глюкозы крови, ассоциированного с приемом статинов

1. Старший возраст
2. Более высокие дозы или интенсивность липидснижающего действия. Частный пример: Применение высоких доз статинов в связи с предшествовавшим ОНМК или ТИА.
3. Предиабет
4. Избыточная масса тела/ожирение
5. малоподвижный образ жизни
6. пол

- для пациентов с нулевыми факторами риска от 0 до 1 частота СД2 аналогична между теми, кто получает высокую дозу и умеренную дозу статинов (3,22% и 3,35% соответственно)
- для пациентов с 2-4 факторами риска частота встречаемости составляет **14,3%** в группе высоких доз и **11,9%** в группе умеренных доз¹

Распределение пациентов (программа кардиореабилитации после ОКС) по количеству выявленных традиционных и некоторых дополнительных ФР СД²



Тема: «Совершенствование высокодозовой терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы на 3 этапе кардиореабилитации пациентов после острого коронарного синдрома»

Исполнитель: Савченко Марина Владимировна, врач-кардиолог поликлиники БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер»

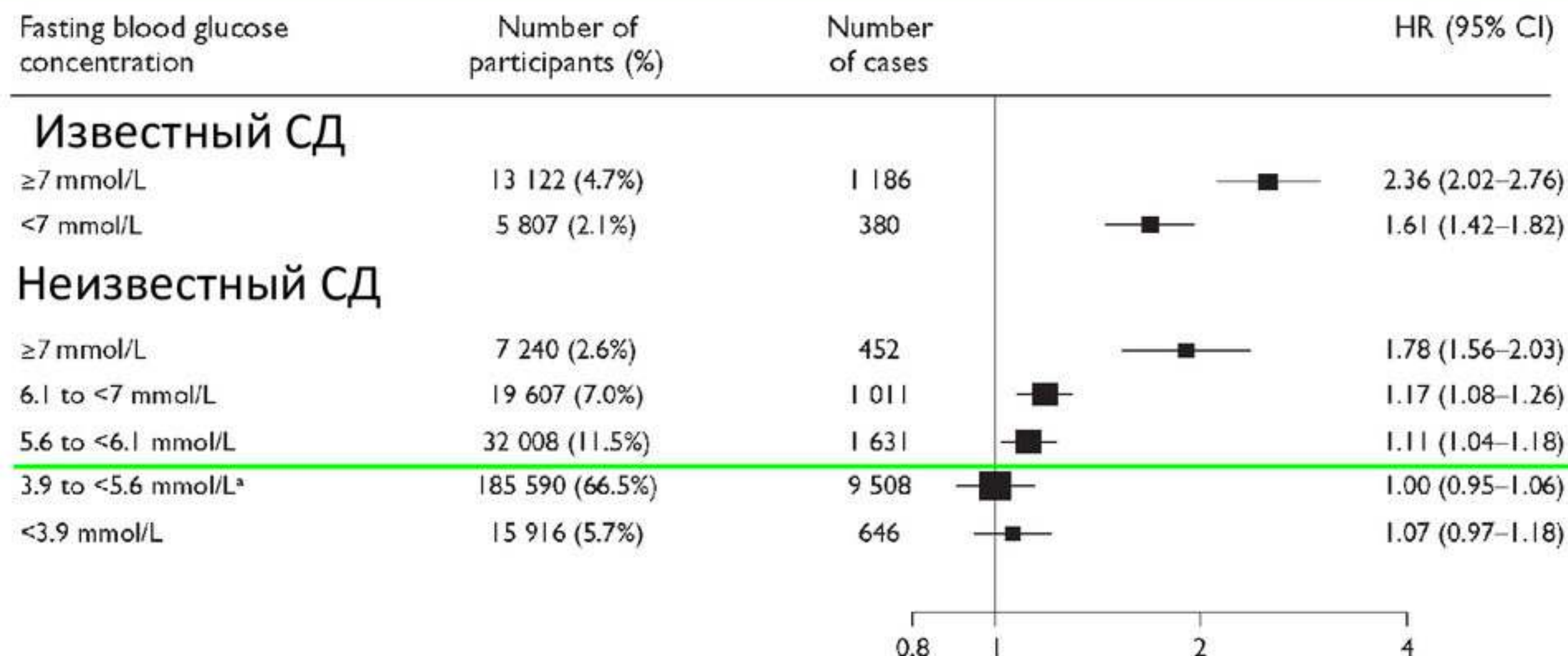
Научный руководитель: Друк Инна Викторовна д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ,
Кореннова Ольга Юрьевна д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ

Специальность: внутренние болезни – 3.1.18, кардиология – 3.1.20

1. Betteridge D.J., Carmena R. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:99–110

2. Друк И.В., Кореннова О.Ю., Савченко М.В. и др., 2021

Формирование повышенного риска развития ИБС при нарушениях углеводного обмена происходит очень рано!



ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире, по оценкам, ежегодно умирает 17,9 миллиона человек, что составляет 31% всех смертей

Важно адекватно управлять диабетом как фактором риска ССЗ, поскольку **ранние стадии сосудистых осложнений могут присутствовать на преддиабетической стадии нарушений углеводного обмена**²

Помимо влияния образа жизни на факторы риска ССЗ, существует значимый вопрос - предотвращает ли профилактика диабета также связанные с ним ССЗ?

1. European Heart Journal, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

2. Elisa Dal Canto, et al. European Journal of Preventive Cardiology, Volume 26, Issue 2_suppl, 1 December 2019, Pages 25–32

Наибольшая частота выявления нарушений углеводного обмена регистрировалась среди пациентов с исходно высоконормальным уровнем глюкозы крови



Table 2.5—Criteria defining prediabetes*

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)

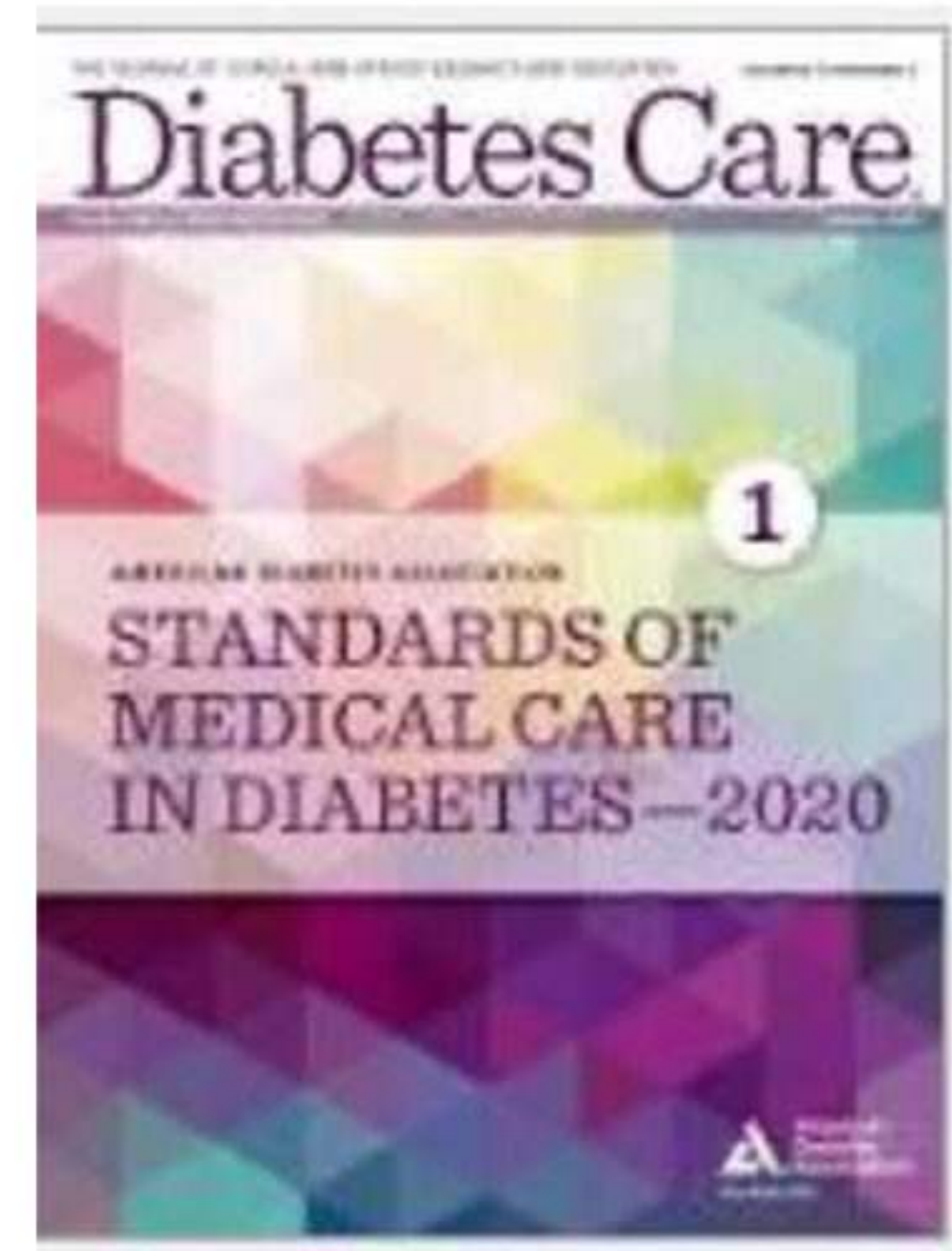
OR

2-h PG during 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)

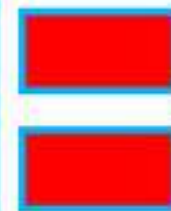
OR

A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)

*For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at the higher end of the range.



- Согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов под **предиабетом** понимается уровень глюкозы плазмы натощак **6,1-6,9 ммоль/л** и через 2 часа после нагрузки глюкозой – 7,8-11,0 ммоль/л.



- ВОЗ
- EASD – Европейское общество по изучению диабета
- AACE/ACE – Американская ассоциация клинических эндокринологов/ Американский колледж эндокринологов

Значимый прирост случаев сахарного диабета 2 типа

Тема: «Совершенствование высокодозовой терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы на 3 этапе кардиореабилитации пациентов после острого коронарного синдрома»

Исполнитель: Савченко Марина Владимировна, врач-кардиолог поликлиники БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер»

Научный руководитель: Друк Ирина Викторовна д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ,
Кореннова Ольга Юрьевна д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ

Специальность: внутренние болезни – 3.1.18, кардиология – 3.1.20

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	Критерий, p
Сахарный диабет 2 типа, абс/%	40/20,00	48/24,00	McNemar Chi-square (A/D) 64,17; p=0,000
Предиабет, абс/%	47/23,5	34/17,00	McNemar Chi-square (A/D) 91,01; p=0,000
СД2 и предиабет, абс/%	87/43,5	82/41,00	McNemar Chi-square (A/D) 5,96; p=0,015
Высоконормальный уровень, абс/%	37/18,5	46/23,00	McNemar Chi-square (A/D) 99,67; p=0,000

Зарегистрирован значимый прирост частоты выявления высококонормального уровня глюкозы крови

Необходим поиск факторов риска указанных неблагоприятных метаболических изменений и способов оптимизации ведения пациентов указанной группы, в том числе в аспекте медикаментозных вмешательств

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом:

- Объединённое Научное решение Американской и Европейской ассоциаций по борьбе с диабетом предполагает **модификацию образа жизни** (включая диету, физическую активность и отказ от курения) как мероприятие первой линии в профилактике и/или лечении СД2Т, с целевыми значениями массы тела и снижением сердечно-сосудистого риска.
- В рамках научной работы проводится оценка влияния **профилактического применения метформина** на показатели углеводного и липидного обменов, антропометрических параметров, динамику клинического статуса, переносимость и безопасность метформина и качество жизни у пациентов на 3 этапе кардиореабилитации после ОКС.
- Планируется **разработать алгоритмы ранней диагностики и профилактики нарушения углеводного обмена** на фоне высокодозовой терапии статинами среди пациентов с ССЗ.

Тема: «Совершенствование высокодозовой терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы на 3 этапе кардиореабилитации пациентов после острого коронарного синдрома»

Исполнитель: Савченко Марина Владимировна, врач-кардиолог поликлиники БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер»

Научный руководитель: Друк Инна Викторовна д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ ,

Кореннова Ольга Юрьевна д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ

Специальность: внутренние болезни – 3.1.18, кардиология – 3.1.20



X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазии соединительной ткани» совместно со II Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Медицина Сибири»



Благодарю за внимание!

Савченко Марина Владимировна

Заведующий кардиологическим отделением №1-врач-кардиолог БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО