

СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Л. В. Никонова¹, С. В. Тишковский¹, О. А. Шидловская²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Ошмянская центральная районная больница, Ошмяны, Беларусь



Статины – препараты первой линии, которые используются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Они снижают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, а также сердечно-сосудистой смерти в среднем на 25-30%. Несмотря на безопасность и относительную переносимость статинов, обсервационные, клинические исследования и мета-анализы показали, что статины могут повышать риск развития сахарного диабета 2 типа. Доказано, что статины повышают инсулинорезистентность и снижают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Ключевые слова: статины, сахарный диабет 2 типа, клиническое исследование, инсулинорезистентность, углеводный обмен.

Для цитирования: Никонова, Л. В. Статин-индуцированные механизмы нарушений углеводного обмена / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. А. Шидловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 147-152. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-147-152>.

Статины, открытые в начале 70-х годов, имеют хорошо охарактеризованные преимущества с точки зрения снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижения сердечно-сосудистого риска. Однако через 20 лет после того, как они стали широко назначаться, результаты исследований показали повышенный риск развития сахарного диабета 2 (СД2) типа при приеме статинов в нескольких популяциях [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Обсервационные исследования, проведенные в Канаде, Тайване и Ирландии, изучающие связь между приемом статинов и развитием СД2, показали 10-22%, 15% и 20% увеличение риска развития СД2, связанного с терапией статинами, соответственно [7, 8, 9, 10, 11]. Позднее влияние лечения статинами на риск развития СД2 и ухудшение гипергликемии было оценено в исследовании METSIM (metabolic syndrome in men), которое показало, что терапия статинами ассоциируется с повышением риска развития СД2 на 46% наряду с ухудшением гипергликемии [12, 13, 14]. Кроме того, исследование показало, что применение статинов связано со снижением чувствительности тканей к инсулину на 24% и снижением количества β -клеток на 12% по сравнению с лицами, не принимавшими терапию статинами [15]. Примечательно, что лечение как симвастатином, так и аторвастатином было связано с уменьшением чувствительности рецепторов к инсулину и снижением секреции инсулина дозозависимым образом [3].

Все механизмы, с помощью которых лечение статинами индуцирует СД2, полностью не изучены, но могут быть задействованы как целевые, так и нецелевые эффекты. Среди них ингибирование мевалоната, которое приводит к торможению нескольких клеточных биосинтетических путей, включая те, которые участвуют в гомеостазе глюкозы [16]. Со временем хроническое лечение статинами усиливает глюконеогенез за счет усиления экспрессии ключевых ферментов, повышающих выработку глюкозы в печени [17].

Кроме того, было показано, что статины могут нарушать сигнальный путь инсулина, а также подавлять транспортер GLUT-4, который отвечает за поглощение глюкозы периферическими клетками [18]. Статины также могут вызывать изменения в циркулирующих свободных жирных кислотах (СЖК), изменения в гормонах, таких как адипонектин и лептин, нарушение функции β -клеток и их повреждение, а также созревания/дифференцировки адипоцитов [12, 16]. Дополнительные механизмы, включающие эпигенетическую регуляцию, опосредованную специфическими микроРНК (мРНК), также были вовлечены в снижение секреции инсулина [16]. Все эти сложные патофизиологические молекулярные механизмы статин-индуцированного СД2 представлены на рисунке 1 [19].

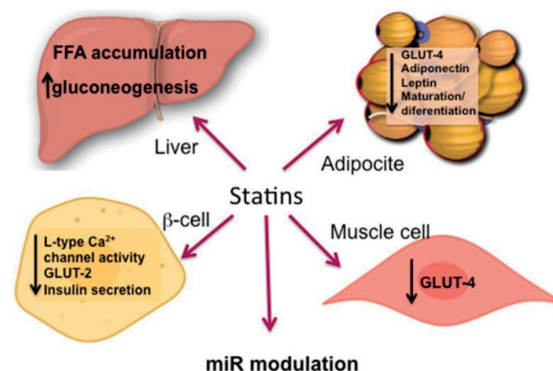


Рисунок 1. – Основные механизмы развития СД2, вызванного статинами

Figure 1. – Principal mechanisms for T2DM development induced by statins

Секреция инсулина из панкреатических β -клеток инициируется глюкозо-индуцированным входом Ca^{2+} , контролируемым Ca^{2+} -каналами [19]. Поэтому поддержание внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза жестко регулируется с целью обеспечения правильной секреции инсулина и поддержания целостности β -клеточной физиологии [20, 21]. Поглощение глюко-

зы активирует гликолиз в β -клетке, тем самым повышая уровень [АТФ]/[АДФ]. Это действует как сигнал, который закрывает K^{+}_{ATP} -каналы и деполяризует плазматическую мембрану с последующей активацией Ca^{2+} -каналов, входом внеклеточного Ca^{2+} и, наконец, экзоцитозом инсулина. Чувствительность K^{+}_{ATP} каналов модулируется несколькими эффекторами, включая PIP2 и ацетил-КоА [22]. И наоборот, снижение метаболического сигнала вызывает повторное открытие K^{+}_{ATP} -каналов и подавляет электрический триггер секреции инсулина, обеспечивая тем самым обратную регуляцию секреции инсулина [23]. Кроме того, АТФ и АДФ могут выступать в качестве аутокринных активаторов β -клеточных пуринергических рецепторов, поскольку они также находятся в гранулах экзоцитоза инсулина [24]. Действительно, ингибирование как P2X, так и P2Y пуринергических рецепторов вызывает снижение глюкозо-индуцированной секреции инсулина. Внутриклеточное действие статинов представлено на рисунке 2 [20].

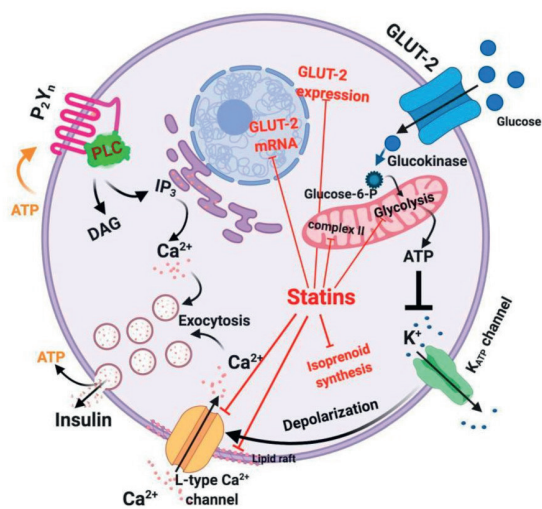


Рисунок 2. – Внутриклеточное действие статинов в β -клетках. Красными линиями указаны механизмы, на которые влияют статины

Figure 2. – Intracellular actions of statins in β -cells. Red lines indicate the mechanisms affected by statins

На сегодняшний день связь между статин-опосредованным ингибированием синтеза холестерина и нарушенной активностью Ca^{2+} -каналов типа II остается неясной. Однако исследования *in vitro* показали, что симвастатин непосредственно ингибирует Ca^{2+} -каналы L-типа в панкреатических островковых клетках крыс. В частности, поскольку было обнаружено, что симвастатин немедленно ингибирует активность канала, высказано предположение, что существует прямое взаимодействие между симвастатином и каналом. Напротив, правастатин не обладает ингибированием Ca^{2+} -каналов L-типа, возможно, из-за своей липофильности [25]. Совсем недавно высказано предположение, что статины могут снижать мембранный потенциал за счет ингибирования активности митохондриального комплекса II, вызывающего окислитель-

ный стресс [26]. Эти побочные эффекты статинов совсем недавно подтверждены Карри и др. в экспериментах, показывающих, что симвастатин ухудшает функцию клеток по крайней мере двумя механизмами: через прямое ингибирование K^{+}_{ATP} каналов митохондриально независимым образом и через взаимодействие с митохондриями, таким образом снижаются цитозольные уровни АТФ, ингибируется метаболическая активность Ca^{2+} -каналов L-типа [27]. Как описано выше, инсулин вырабатывается β -клетками в ответ на поглощение глюкозы через GLUT рецептор (прежде всего избыток GLUT1-4), при этом GLUT-2 – преобладающая изоформа в β -клетке. GLUT-2 представляет собой высокоаффинный и маломощный транспортер глюкозы [28]. Показано, что обработка β -клеток аторвастатином и правастатином ингибирует экспрессию GLUT-2 в зависимости от концентрации. Однако розувастатин и питавастатин показали незначительное увеличение экспрессии GLUT-2 [18]. В дополнение к этому также замечено в клетках панкреатической линии MIN6 мышей, что лечение симвастатином уменьшает экспрессию мРНК GLUT-2 и белка через дозозависимое снижение продукции АТФ [29].

Другой механизм, посредством которого статины могут взаимодействовать с метаболизмом глюкозы, – статин-опосредованная регуляция ЛПНП, которая увеличивает поглощение холестерина в β -клетке, приводя к снижению экспрессии мРНК и белка GLUT-2, следовательно, ограничивая поглощение глюкозы [30]. Прямое ингибирование мевалонатного пути статином снижает внутриклеточную концентрацию изопреноидов, конечных продуктов этого пути. Изопреноиды необходимы для посттрансляционной модификации G-белка, что важно для экзоцитоза гранул инсулина [12]. Показано, что глюкозо-индуцированная секреция инсулина ловастатином в нормальных островках крыс снижается при совместной инкубации с мевалонатом [31]. Статин-индуцированное связывание инсулина с рецептором инсулина запускает инсулиновую сигнализацию с целью нормализации высокого уровня глюкозы в крови.

Снижение внутриклеточной концентрации холестерина также считается ведущим механизмом нарушения транслокации GLUT-4 [32]. Было высказано предположение, что симвастатин может вызывать резистентность к инсулину через новый механизм, независимо от его эффектов снижения уровня холестерина. Выдвинута гипотеза, что, блокируя 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент-А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), симвастатин может приводить к накоплению ацетил-КоА, предшественника синтеза жирных кислот, который может способствовать внутриклеточному накоплению жирных кислот. Возникающее в результате избыточное накопление СЖК в скелетных мышцах может ингибировать поглощение глюкозы путем уменьшения транслокации GLUT [33]. Неблагоприятные эффекты статинов в мышечных клетках представлены на рисунке 3 [19].

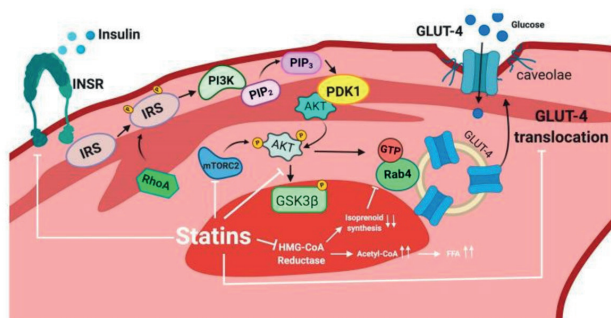


Рисунок 3. – Внутриклеточное действие статинов в мышечных клетках. Белыми линиями указаны механизмы, на которые влияют статины

Figure 3. – Intracellular actions of statins in muscle cells. White lines indicate the mechanisms affected by statins

Печень также играет важную роль в гомеостазе глюкозы. Инсулин регулирует многие печеночные метаболические пути, начиная от выработки глюкозы и заканчивая синтезом липидов. Исследования показали, что лечение статинами связано с ухудшением гликемического контроля в печени [34]. Было отмечено, что статины могут стимулировать эндогенную продукцию глюкозы путем активации фосфоэнолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, основных глюкогенных ферментов в клетках печени человека. Повышение уровня печеночного глюконеогенеза способствует развитию гипергликемии и инсулинорезистентности [35].

Литература

1. Остроумова, О. Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога / О. Д. Остроумова // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 38-44. – doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44.
2. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies / M. Casula [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 396-406. – doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
3. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort / H. Cederberg [et al.] // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, № 5. – P. 1109-1117. – doi: 10.1007/s00125-015-3528-5.
4. New-Onset Diabetes after Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health / M. Jones [et al.] // Drugs Aging. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 203-209. – doi: 10.1007/s40266-017-0435-0.
5. Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: a population-based cohort study using the Korean National Health Insurance claims database / J. Lee [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 1533-1543. – doi:10.2147/TCRM.S117150.
6. Maki, K. C. Statin use and risk for type 2 diabetes: What clinicians should know / K. C. Maki, V. Diwadkar-Navsariwala, M. W. Kramer // Postgrad. Med. – 2018. – Vol. 130, № 2. – P. 166-172. – doi:10.1080/00325481.2018.1402658.
7. Statin use and risk of developing diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program / J. P. Crandall [et al.] // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2017. – Vol. 5. – P. 1-9. – doi:10.1136/bmjdr-2017-000438.
8. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P. M. Ridker [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9841. – P. 565-571. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
9. Agarwala, A. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations / A. Agarwala, S. Kulkarni, T. Maddox // Curr. Cardiol. Rep. – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 50. – doi: 10.1007/s11886-018-0995-6.
10. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170, 255 patients from 76 randomized trials / E. J. Mills [et al.] // QJM. – 2011. – Vol. 104, № 2. – P. 109-124. – doi: 10.1093/qjmed/hcq165.
11. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus / E. P. Navarese [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111. – P. 1123-1130. – doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
12. Betteridge, D. J. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications / D. J. Betteridge, R. Carmena // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 99-110. – doi:10.1038/nrendo.2015.194.
13. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study / A. A. Carter [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. 2610. – doi: 10.1136/bmj.f2610.

14. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis / S. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 39982. – doi: 10.1038/srep39982.
15. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases / M. Laakso [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 481-493. – doi: 10.1194/jlr.O072629.
16. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms / M. Brault [et al.] // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 735-745. – doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.
17. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction / H. J. Wang [et al.] // *Autophagy.* – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. 2089-2101. – doi: 10.1080/15548627.2015.1091139.
18. Zhao, W. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study / W. Zhao, S. P. Zhao // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 6211-6223. – doi: 10.2147/DDDT.S87979.
19. Voltage-gated ion channels in human pancreatic beta-cells: Electrophysiological characterization and role in insulin secretion / M. Braun [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, № 6. – P. 1618-1628. – doi: 10.2337/db07-0991.
20. Evidence of diminished glucose stimulation and endoplasmic reticulum function in nonoscillatory pancreatic islets / P. Jahanshahi [et al.] // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, № 2. – P. 607-615. – doi:10.1210/en.2008-0773.
21. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights / U. Galicia-Garcia [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4725. – doi: 10.3390/ijms21134725.
22. Fridlyand, L. E. Bursting and calcium oscillations in pancreatic beta-cells: Specific pacemakers for specific mechanisms / L. E. Fridlyand, N. Tamarina, L. H. Philipson // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 299, № 4. – P. 517-532. – doi: 10.1152/ajpendo.00177.2010.
23. Ashcroft, F. M. K (ATP) channels and islet hormone secretion: New insights and controversies / F. M. Ashcroft, P. Rorsman // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, № 11. – P. 660-669. – doi: 10.1038/nrendo.2013.166.
24. Vesicular nucleotide transporter-mediated ATP release regulates insulin secretion / J. C. Geisler [et al.] // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154, № 2. – P. 675-684. – doi: 10.1210/en.2012-1818.
25. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells / T. Yada [et al.] // *Br. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 126. – P. 1205-1213.
26. Toxicity of Atorvastatin on Pancreas Mitochondria: a Justification for Increased Risk of Diabetes Mellitus / M. Sadighara [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2017. – Vol. 120, № 2. – P. 131-137. – doi: 10.1111/bcpt.12656.
27. Simvastatin Inhibits L-Type Ca²⁺-Channel Activity Through Impairment of Mitochondrial Function / L. Curry [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2019. – Vol. 169, № 2. – P. 543-552. – doi: 10.1093/toxsci/kfz068.
28. Genetic manipulation of insulin signaling, action and secretion in mice. Insights into glucose homeostasis and pathogenesis of type 2 diabetes / A. Baudry [et al.] // *EMBO Rep.* – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 323-328. – doi: 10.1093/embo-reports/kvf078.
29. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells / J. Zhou [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 376570. – doi: 10.1155/2014/376570.
30. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus / J. K. Kruit [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 178-185. – doi: 10.1097/MOL.0b013e328339387b.
31. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins / S. A. Metz [et al.] // *Biochem. J.* – 1993. – Vol. 295, pt. 1. – P. 31-40. – doi: 10.1042/bj2950031.
32. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation / B. Sun [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 150. – P. 108-119. – doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.021.
33. Simvastatin may induce insulin resistance through a novel fatty acid mediated cholesterol independent mechanism / V. Kain [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 13823. – doi: 10.1038/srep13823.
34. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes / Z. Ling [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 100. – P. 98-111. – doi: 10.1016/j.bcp.2015.11.023.
35. Insulin regulation of gluconeogenesis / M. Hatting [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1411, № 11. – P. 21-35. – doi: 10.1111/nyas.13435.
36. MicroRNAs in metabolic disease / C. Fernandez-Hernando [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 178-185. – doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.

References

1. Ostroumova OD. Statiny i sahar'nyj diabet: vzgljad kardiologa [Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view]. *Consilium Medicum.* 2018;20(1):38-44. doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44. (Russian).
2. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, Catapano AL. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):396-406. doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
3. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* 2015;58(5):1109-1117. doi: 10.1007/s00125-015-3528-5.
4. Jones M, Tett S, Peeters GM, Mishra GD, Dobson A. New-Onset Diabetes after Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging.* 2017;34(3):203-209. doi: 10.1007/s40266-017-0435-0.
5. Lee J, Noh Y, Shin S, Lim HS, Park RW, Bae SK, OhE, Kim GJ, Kim JH, Lee S. Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: a population-based cohort study using the Korean National Health Insurance claims database. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016;12:1533-1543. doi:10.2147/TCRM.S117150.
6. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: What clinicians should know. *Postgrad. Med.* 2018;130(2):166-172. doi:10.1080/00325481.2018.1402658.
7. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, Ratner R, Barrett-Connor E, Temprosa M. Statin use and risk of developing diabetes: Results from

- the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;5:1-9. doi:10.1136/bmjdr-2017-000438.
8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565-571. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
 9. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018;20(7):50. doi: 10.1007/s11886-018-0995-6.
 10. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170, 255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011;104(2):109-124. doi: 10.1093/qjmed/hcq165.
 11. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesk G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2013;111:1123-1130. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
 12. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins-mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12(2):99-110. doi:10.1038/nrendo.2015.194.
 13. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.
 14. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7:39982. doi: 10.1038/srep39982.
 15. Laakso M, Kuusisto J, Stancakova A, Kuulasmaa T, Pajukanta P, Lusia AJ, Collins FS, Mohlke KL, Boehnke M. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *J. Lipid Res.* 2017;58(3):481-493. doi: 10.1194/jlr.O072629.
 16. 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):735-745. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.
 17. Wang HJ, Park JY, Kwon O, Choe EY, Kim CH, Hur KY, Lee MS, Yun M, Cha BS, Kim YB, Hyangkyu L, Kang ES. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. *Autophagy.* 2015;11(11): 2089-2101. doi: 10.1080/15548627.2015.1091139.
 18. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6211-6223. doi: 10.2147/DDDT.S87979.
 19. Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, Zhang Q, Karanauskaite J, Partridge C, Johnson PR, Rorsman P. Voltage-gated ion channels in human pancreatic beta-cells: Electrophysiological characterization and role in insulin secretion. *Diabetes.* 2008;57(6):1618-1628. doi: 10.2337/db07-0991.
 20. Jahanshahi P, Wu R, Carter JD, Nunemaker CS. Evidence of diminished glucose stimulation and endoplasmic reticulum function in nonoscillatory pancreatic islets. *Endocrinology.* 2009;150(2):607-615. doi:10.1210/en.2008-0773.
 21. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, Benito-Vicente A, Martin S. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4725. doi: 10.3390/ijms21134725.
 22. Fridlyand LE, Tamarina N, Philipson LH. Bursting and calcium oscillations in pancreatic beta-cells: Specific pacemakers for specific mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(4):517-532. doi: 10.1152/ajpendo.00177.2010.
 23. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: New insights and controversies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(11):660-669. doi: 10.1038/nrendo.2013.166.
 24. 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):675-684. doi: 10.1210/en.2012-1818.
 25. Yada T, Nakata M, Shiraiishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br. J. Pharm.* 1999;126:1205-1213.
 26. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaian M, Hajhashemi V, Naserzadeh P, Salimi A, Seydi E, Pourahmad J. Toxicity of Atorvastatin on Pancreas Mitochondria: a Justification for Increased Risk of Diabetes Mellitus. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017;120(2):131-137. doi: 10.1111/bcpt.12656.
 27. Curry L, Almukhtar H, Alahmed J, Roberts R, Smith PA. Simvastatin Inhibits L-Type Ca²⁺-Channel Activity Through Impairment of Mitochondrial Function. *Toxicol. Sci.* 2019;169(2):543-552. doi: 10.1093/toxsci/kfz068.
 28. Baudry A, Leroux L, Jackerott M, Joshi RL. Genetic manipulation of insulin signaling, action and secretion in mice. Insights into glucose homeostasis and pathogenesis of type 2 diabetes. *EMBO Rep.* 2002;3(4):323-328. doi: 10.1093/embo-reports/kvf078.
 29. Zhou J, Li W, Xie Q, Hou Y, Zhan S, Yang X, Xu X, Cai J, Huang Z. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells. *J. Diabetes Res.* 2014;2014:376570. doi: 10.1155/2014/376570.
 30. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21(3):178-185. doi: 10.1097/MOL.0b013e328339387b.
 31. Metz SA, Rabaglia ME, Stock JB, Kowluru A. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins. *Biochem. J.* 1993;295(Pt 1): 31-40. doi: 10.1042/bj2950031.
 32. Sun B, Zhong Z, Wang F, Xu J, Xu F, Kong W, Ling Z, Shu N, Li Y, Wu T, Zhang M, Zhu L, Liu X, Liu L. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem. Pharmacol.* 2018;150:108-119. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.021.
 33. 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. doi: 10.1038/srep13823.
 34. Ling Z, Shu N, Xu P, Wang F, Zhong Z, Sun B, Li F, Zhang M, Zhao K, Tang X, Wang Zh, Zhu L, Liu L, Liu

- X. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* 2016;100:98-111. doi: 10.1016/j.bcp.2015.11.023.
35. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018;1411(11):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435.
36. Fernandez-Hernando C, Ramirez CM, Goedeke L, Suarez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(2):178-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.

STATIN-INDUCED MECHANISMS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

L. V. Nikonova¹, S. V. Tishkovskiy¹, O. A. Shidlovskaya²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Oshmyany Central District Hospital, Oshmyany, Belarus

Statins are first-line medications that are used to prevent cardiovascular diseases. They reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death by an average of 25-30%. Despite the safety and relative tolerability of statins, observational and clinical studies as well as meta-analyses have shown that statins may increase the risk of developing type 2 diabetes mellitus. Statins have been proven to increase insulin resistance and reduce insulin secretion by pancreatic β -cells.

Keywords: statins, type 2 diabetes mellitus, clinical study, insulin resistance, carbohydrate metabolism.

For citation: Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Shidlovskaya OA. Statin-induced mechanisms of carbohydrate metabolism disorders. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(2):147-152. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-147-152>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkovsky@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6970-276X

Шидловская Ольга Анатольевна / Shidlovskaya Olga, e-mail: shidlelka@mail.ru

Поступила / Received: 13.10.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021