

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

他汀类药物与新发糖尿病

王爱民^{1,2}, 刘梅林^{1*}

(¹北京大学第一医院老年内科, 北京 100034; ²石家庄市第三医院干部保健科, 石家庄 050011)

【摘要】大量临床试验表明他汀类药物使心血管疾病患者临床明显获益。近期临床研究提示他汀增加新发糖尿病风险, 他汀与新发糖尿病的关系引起广泛关注。现有临床证据显示, 尽管他汀增加新发糖尿病的风险, 但他汀治疗明显降低心血管事件, 新增糖尿病的风险远低于其心血管获益。由于老年人使用他汀类药物新发糖尿病的风险高于年轻人群, 特别是使用大剂量他汀类药物时, 需监测血糖。目前, 尚无证据表明他汀相关的新发糖尿病会增加心血管风险。

【关键词】血脂异常; 他汀类药物; 新发糖尿病; 心血管疾病

【中图分类号】 R592; R972⁺.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00069

Statins and new-onset diabetes mellitus

WANG Ai-Min^{1,2}, LIU Mei-Lin^{1*}

(¹Department of Geriatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Cadres Healthcare, Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

【Abstract】 A series of large-scale clinical trials have shown that statin therapy has definite clinical benefit in patients with cardiovascular diseases. However, some recent clinical researches indicate that statins increase the risk of developing diabetes mellitus. Therefore, the relationship between diabetes mellitus and statin has raised concerns. Some clinical evidence shows although the patients receiving statins have higher risk of diabetes mellitus, they also gain significant benefit from statin therapy by decreasing cardiovascular events, and the harms of new-onset diabetes are outweighed by reductions in cardiovascular benefit. As the risk of increasing new-onset diabetes is higher in the elderly than in the young, it is needed to monitor blood glucose for the elderly, especially for those using high-dose statins. At present, there is no evidence demonstrating that the development of statin-associated diabetes will result in increased risk of major cardiovascular events.

【Key words】 dyslipidemia; statins; new-onset diabetes mellitus; cardiovascular disease

This work was supported by the National Science and Technology Support Program (2012BAI37B05).

心脑血管动脉粥样硬化性疾病的发病率呈逐年上升趋势。大量的临床研究结果表明, 他汀类药物因其调脂作用为中心的多效性药理学效能, 可多方面改善患者预后。近年关于他汀类药物致新发糖尿病的争议始终未平息, 美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 基于现有临床资料的回顾分析, 提出他汀与新发糖尿病之间确实存在着关联。本文就他汀类药物与新发糖尿病之间、新发糖尿病对他汀类药物心血管保护作用的影响进行综述。

1 他汀类药物概述

他汀类药物 (statins) 是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶

A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 结构与HMG-CoA相似, 通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶——HMG-CoA还原酶, 抑制HMG-CoA向甲基戊酸盐的转化, 阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径, 使肝细胞内胆固醇合成减少, 血浆和组织细胞内胆固醇浓度均降低; 从而反馈性地增加肝细胞表面低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 受体的表达, 以增加肝细胞对血LDL-C的摄取和清除, 有效降低血胆固醇含量。他汀还可减少极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 生成, 使VLDL-C转化成LDL-C减少, 加速血浆LDL-C清除,

收稿日期: 2013-01-15; 修回日期: 2013-02-22

基金项目: 国家科技支撑计划课题 (2012BAI37B05)

通信作者: 刘梅林, Tel: 010-83572022, E-mail: meilinliu@yahoo.com

导致LDL-C水平下降。此外,他汀类药物还有抗炎、抗氧化、修复损伤内皮、稳定粥样硬化斑块、抗血小板、防止血栓形成等多重作用^[1-3]。

自1987年洛伐他汀作为第一个他汀应用于临床以来,已有多他汀类药物在临床应用。20余年以来,一系列大规模临床试验的证据表明:他汀类药物显著减少致死性或非致死性心肌梗死、心血管死亡,并可降低总死亡率。老年、糖尿病、高血压或女性患者均可从他汀类治疗中获益。他汀是防治动脉粥样硬化性心血管疾病的基本药物^[4,5]。

2 他汀类药物是否引起糖尿病

近年,他汀类药物在显示出其临床获益的同时,增加新发糖尿病风险的作用引起关注。2012年2月28日FDA要求更改他汀类降胆固醇药的安全性说明,在标签中增加风险警示,提示消费者他汀类药物可能导致血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)水平升高风险。FDA要求增加他汀对新发糖尿病及HbA1c和(或)空腹血糖作用影响及需要监测HbA1c和空腹血糖的信息。FDA的声明基于对他汀类药物上市后的临床试验数据和不良反应的系列报告以及相关文献等,系统性回顾分析显示他汀增加新发糖尿病的风险、升高HbA1c和/或空腹血糖。

不同他汀类药物的临床研究对于是否增加新发糖尿病风险结果不一。2001年发表的西苏格兰冠脉预防研究(West Of Scotland Coronary Prevention Study, WOSCOPS),是一项心血管一级预防研究,报告称以快速血糖较基线水平增加 $\geq 2\text{mmol/L}$ 来诊断新发糖尿病,普伐他汀 40mg/d 可减少30%新发糖尿病风险。然而,Ridker等^[6]2008年发表于《新英格兰医学杂志》的评价瑞舒伐他汀的干预性试验(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, JUPITER)却得出相反结果。JUPITER是一项大规模的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的一级预防试验,入选了17 802名胆固醇水平不高但C反应蛋白升高的健康人(基线无心血管病和糖尿病),随机分为瑞舒伐他汀(20mg/d)治疗组和安慰剂对照组,至中位随访1.9年时,瑞舒伐他汀组主要终点事件较安慰剂组降低44%($\text{HR} = 0.56$; $95\%\text{CI}: 0.46 \sim 0.69$),但新发糖尿病增加了26%($\text{OR} = 1.26$; $95\%\text{CI}: 1.04 \sim 1.51$)。包括WOSCOPS、心脏保护研究(Heart Protection Study, HPS)、盎格鲁-斯堪的纳维亚人事件试验降脂分支(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA)、JUPITER研究

的Meta分析显示,4项试验对长期应用他汀类药物与新发糖尿病关系的结论不同,试验间存在一定的异质性,分析其原因可能与一些试验样本量较小及不同试验中患者基础特征存在差异有关。如WOSCOPS试验中患者胆固醇(total cholesterol, TC)和LDL-C水平较高,年龄较小,随访人群不包括女性且分布范围较小;ASCOT-LLA试验中患者血压水平较高且合并较多的危险因素;JUPITER试验的随访人群不包括糖尿病患者。其次,不同试验随访期不同。JUPITER试验随访时间不足2年,而其他随访时间均大于3年,WOSCOPS与HPS甚至接近5年。此外,不同试验中非糖尿病人群入选条件不同及基线血糖水平不同,不同他汀类药物间药效学和药代学及剂量不同。

2010年Sattar等^[7]在《柳叶刀》发表的荟萃分析,纳入了包括WOSCOPS研究和JUPITER研究在内的、所有目前可以得到数据的、已发表和未发表的13个大规模以安慰剂和标准治疗为对照的随机试验,旨在研究他汀类药物与新发糖尿病的相关性。分析共纳入了91 140例非糖尿病受试者,与对照组相比他汀治疗组新发糖尿病风险增加了9%($\text{OR} = 1.09$; $95\%\text{CI}: 1.02 \sim 1.17$),两组间无异质性($I^2 = 11\%$)。阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀等5种他汀类药物单独分析时均有增加新发糖尿病的风险;水溶性他汀(普伐他汀和瑞舒伐他汀)和脂溶性他汀(阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀)间无明显差异,该效应为药物类效应。Rajpathak等^[8]对5项试验进行了荟萃分析,在51 619个受试者中新发糖尿病1943人,新发糖尿病风险为13%($95\%\text{CI}: 1.03 \sim 1.23$)。Sukhija等^[9]的研究证明他汀类药物可以升高糖尿病和非糖尿病患者的空腹血糖水平。在普伐他汀或阿托伐他汀疗效评估及抗感染治疗研究(the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22, PROVE-IT TIMI 22)中,以空腹血糖 $\geq 7\text{mmol/L}$ 或HbA1c $> 7\%$ 为糖尿病诊断标准,将4162例急性冠脉综合征患者随机分为标准剂量他汀治疗组(普伐他汀 40mg/d)和强化他汀治疗组(阿托伐他汀 80mg/d),显示阿托伐他汀组较普伐他汀组HbA1c有明显升高($0.37\% \text{ vs } 0.18\%$)、HbA1c $> 6\%$ 的风险增加($\text{RR} = 1.84$; $95\%\text{CI}: 1.52 \sim 2.22$)。

2011年Preiss等^[10]在《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA)发表了一项Meta分析,纳入5项他汀类药物治疗的随机对照试验共32 752例基线无糖尿病受试者,平均随访4.9年,结果显示与标准剂量他汀组相比强化他汀

治疗组新发糖尿病风险增加12% (OR = 1.12; 95% CI: 1.04~1.22; $I^2 = 0\%$), 而心血管事件风险降低16%。他汀类对心血管疾病的总体益处与糖尿病风险之比是9:1, 他汀类药物对心血管疾病的保护作用远大于其新增糖尿病风险。

Waters等^[11]分析了大剂量阿托伐他汀的新发糖尿病风险, 其中治疗新目标研究 (Treat to New Target, TNT) 和强化降脂进一步减少心血管事件试验 (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Trial, IDEAL) 用阿托伐他汀80mg与中等剂量他汀 (阿托伐他汀10mg和辛伐他汀20mg) 相比较, 结果显示大剂量他汀治疗有增加新发糖尿病风险的趋势 (TNT研究 HR = 1.10; 95%CI: 0.94~1.29; IDEAL试验 HR = 1.19; 95%CI: 0.98~1.43)。目前认为, 他汀类药物所致的糖尿病风险成剂量依赖效应。2011年发表的强化降低胆固醇以预防卒中研究 (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 显示, 3803例短暂性脑缺血发作或卒中患者经阿托伐他汀80mg或安慰剂治疗4.9年, 与安慰剂相比阿托伐他汀使新发糖尿病风险显著增加。研究者提出了4个与他汀增加新发糖尿病风险相关的预测因素, 包括基线空腹血糖、体质量指数、高血压和空腹甘油三酯增高 (均是代谢综合征的典型特征), 合并上述4个危险因素的糖尿病风险为25%, 而无危险因素糖尿病风险仅为2%。与未出现糖尿病的受试者相比, 新发糖尿病患者的主要心血管事件发生率无明显增加。上述研究的局限性在于: (1) TNT、IDEAL、SPARCL试验中入组患者多为白种人, 研究结果是否适用于其他人种有待商榷; (2) 仅SPARCL试验有安慰剂对照组, 结果显示80mg的阿托伐他汀显著增加新发糖尿病的风险, 而TNT、IDEAL试验差异未达到统计学意义; (3) 研究中新发糖尿病的定义依据WSCOPS标准, 可能会低估其中的风险。

3 他汀增加新发糖尿病的可能机制

他汀类药物增加新发糖尿病风险的机制尚不清楚。葡萄糖经葡萄糖转运体2摄入 β 细胞, 由葡萄糖激酶磷酸化为6-磷酸葡萄糖后启动级联反应, 使ATP依赖的钾通道关闭, 细胞膜去极化, L型钙通道开放, 钙离子内流, 致含有胰岛素的微粒分泌^[12]。他汀类可能抑制葡萄糖诱导的钙离子依赖的胰岛素分泌。胆固醇负荷抑制葡萄糖激酶 (细胞内葡萄糖代谢的限速酶) 的活性, 使葡萄糖磷酸化受损, ATP生成

和钙离子内流减少, 致含有胰岛素的微粒分泌受损, 从而抑制葡萄糖诱导的钙通道依赖的胰岛素分泌^[13]。他汀类药物还可通过减少糖代谢过程的多种代谢产物, 如类异戊二烯、辅酶Q10等影响糖代谢。他汀类抑制辅酶Q10 (线粒体电子传递链中重要的电子载体) 的合成, 致ATP生成减少, 胰岛素分泌受抑。类异戊二烯能够通过上调细胞膜上葡萄糖转运蛋白-4使脂肪细胞对葡萄糖的摄取增加。Nakata等^[14]证明他汀类减少葡萄糖转运蛋白-4的表达, 使糖耐量受损。Chamberlain^[15]证明他汀类药物通过抑制类异戊二烯的合成, 减少葡萄糖转运蛋白-4的表达, 使糖耐量受损。近年来的研究表明炎症反应及氧化应激参与 β 细胞的损伤。尽管他汀类药物有抗炎作用, 但对HMG-CoA还原酶的抑制可引起LDL受体的上调, 使血液中的LDL-C大量进入细胞, 导致细胞内LDL-C增多。血液中LDL-C的氧化可以刺激细胞内的免疫应答反应, 导致炎症的级联反应, 损伤 β 细胞的结构与功能的完整性, 使 β 细胞的葡萄糖调节功能受损^[16]。此外, 他汀类通过上调NO产生内皮保护功能, 而细胞因子诱导的NO则通过钙激酶的激活致 β 细胞凋亡^[17]。

4 他汀相关的新发糖尿病对临床获益的影响

临床试验结果显示, 他汀相关的新发糖尿病患者死亡率和主要的心血管事件并未增加。Sattar等^[7]分析显示每255例 (95%CI: 150~852) 接受他汀类药物治疗4年的患者中将增加1例新发糖尿病。胆固醇治疗试验协作组 (the Cholesterol Treatment Trialists, CTT) 荟萃分析^[18]表明无论患者有无血管疾病, 使用他汀类治疗每降低1mmol/L的LDL-C能减少5.4例新发糖尿病的主要冠脉事件 (冠心病死亡和非致死性心肌梗死), 提示他汀治疗获益超过了糖尿病的危害, 大剂量他汀治疗使糖尿病患者获得了同样的心血管保护作用。Preiss等^[10]证明与中等剂量他汀相比, 强化他汀治疗使患者心血管事件进一步减少16% (OR = 0.84; 95%CI: 0.75~0.94)。预计治疗498例患者会发生1例新发糖尿病, 而治疗155例患者会减少1例心血管事件, 显然, 他汀类药物对心血管的保护作用远大于其新增糖尿病的危害。

5 结论

综上所述, 他汀类药物增加新发糖尿病风险并可在一定范围内升高血糖, 糖耐量异常的患者更容易发生他汀相关的糖尿病。糖尿病风险的增加与大剂量他汀的使用相关。目前尚无证据证明他汀相关

的新发糖尿病会导致心血管风险增加。他汀治疗使心血管病高危患者明显获益,而新增糖尿病的风险远低于其心血管获益^[19]。对代谢综合征尤其是进行强化他汀治疗的个体应密切随访,及时发现他汀导致的糖尿病。

【参考文献】

- [1] Alegret M, Silvestre JS. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006, 28(9):627-656.
- [2] 那开宪, 余平, 张桂云, 等. 调脂治疗过程中应注意他汀类药物的不良作用[J]. *药物不良反应*, 2012, 03(下): 53-54.
- [3] Josan K, Majumdar SR, MeAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *CMAJ*, 2008, 178(5): 576-584.
- [4] Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, *et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10): 2130-2139.
- [5] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(19): 2375-2414.
- [6] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [7] Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375 (9716): 735-742.
- [8] Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, *et al.* Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1924-1929.
- [9] Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, *et al.* Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients[J]. *J Investig Med*, 2009, 57(3): 495-499.
- [10] Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564.
- [11] Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, *et al.* Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(14): 1535-1545.
- [12] Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, *et al.* HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(3): 178-185.
- [13] Hao M, Head WS, Gunawardana SC, *et al.* Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2007, 56(9): 2328-2338.
- [14] Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, *et al.* Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1881-1892.
- [15] Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes[J]. *FEBS Lett*, 2001, 507(3): 357-361.
- [16] Kruit JK, Kremer PH, Dai L, *et al.* Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(6): 1110-1119.
- [17] Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, *et al.* Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1881-1892.
- [18] Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 1267-1278.
- [19] Minder CM, Blaha MJ, Tam LM, *et al.* Making the case for selective use of statins in the primary prevention setting[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(17): 1593-1594.

(编辑: 胡晓晖)