

再谈他汀类药物与新发糖尿病的关系及防治

苏欣 赵旺 赵水平

中南大学湘雅二医院心血管内科 (长沙 410012)

【摘要】 他汀类药物是一类强效降低密度脂蛋白胆固醇药物。控制血脂对预防心血管疾病风险极为重要。及早启动他汀类药物治疗,对降低糖尿病心血管风险意义重大。然而,多个随机对照试验荟萃分析后显示他汀类药物可能导致新发糖尿病,相关机制仍不明确。

【关键词】 他汀类药物;新发糖尿病;防治

【中图分类号】 R972.6; R587.1

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.006

Revaluation of the relationship, use of statins for new onset diabetes Su Xin, Zhao

Wang, Zhao Shui-ping. The Second XiangYa Hospital of Central South University, Changsha 410012, China

【Abstract】 Statins, as a kind of most potent lipid-lowering medicine, have being an essential drug of CVD prevention strategies. However, many meta-analyses of RCTs showed that statins may induce new onset diabetes, the related mechanisms are still unknown.

【Key words】 Statins; New onset diabetes; Prevention and treatment

最新研究成果表明,尽早积极启动他汀类药物治疗是控制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、减少心血管疾病(CVD)发病率的重要途径。美国糖尿病协会(ADA)指南强力推荐^[1]:糖尿病患者合并CVD时,无论其基线血脂水平如何,都应接受他汀类药物治疗。对40岁以上具有CVD危险因素的糖尿病患者,无论其血脂水平如何以及是否有CVD,都能从他汀类药物中获益;40岁以下糖尿病患者,若其LDL-C>100mg·dL⁻¹或具有多种CVD危险因素,也需应用他汀类药物。

但是,他汀类药物应用增多,不良反应事件发生率也随之增加,目前的关注是他汀类药物与新发糖尿病的关系,研究表明他汀类药物确实能致新发糖尿病发病率增高,其机制尚不清楚。

1 他汀类药物与新发糖尿病的关系

1.1 血脂控制对糖尿病患者CVD防治的重要性

2012年,糖尿病健康行动研究^[2]对减重生

活方式与2型糖尿病患者CVD发病风险的相关性进行评估,进行了4年,因结果阴性而提前终止。该研究结果表明,仅仅对长期强化的生活方式进行减重并不能降低LDL-C,不能带来心血管方面的获益。

2008年的CTT荟萃分析^[3]评估了糖尿病患者使用他汀类药物能否获益的问题。综合两项分析的结果,糖尿病患者无论是否合并血管疾病,LDL-C每降低1mmol·L⁻¹,主要冠脉事件、冠脉血运重建、卒中和主要血管事件风险分别降低22%、25%、25%和21%($P<0.0001$)。该结果提示,对于糖尿病患者,无论其基线特征如糖尿病类型、年龄、体质指数(BMI)、吸烟状况等,以及基线血脂状况如何,均可从积极他汀类药物治疗中获益。

CARDS研究^[4]是迄今为止唯一专门在糖尿病患者中进行他汀类药物临床终点研究。该研究对纳入的2838例无冠心病病史的2型糖尿

通信作者:赵水平 Email:zhaosp@mend mail.com.cn

病患者, 随机给予阿托伐他汀每天 10mg 或安慰剂治疗。结果显示, 阿托伐他汀使 2 型糖尿病患者 CVD 发生率减少 37%。该研究因获益显著提前两年结束。

近来一项大型观察性队列研究^[5]对 26636 例 2 型糖尿病患者平均随访 5.6 年, 以 LDL-C < 100mg · dL⁻¹ 为达标, 计算其随访期间所有 LDL-C 平均值, 评估 LDL-C 与糖尿病 CVD 风险的相关性。结果显示, LDL-C 未达标者, CVD 发病率是 1.82%; LDL-C 达标者, CVD 风险下降 48%, LDL-C 水平与 CVD 发生率呈显著独立相关。该项研究再次验证了血脂控制对糖尿病大血管病防治的重要性。

2.2 他汀类药物致新发糖尿病发病率增加

2010 年的一项荟萃分析^[6]结果显示, 他汀类药物可致新发糖尿病风险增加 9%, 老年受试者风险最高, 年轻受试者未发现发病率增加。2011 年一项荟萃分析^[7]表明, 与中等剂量他汀类药物组相比, 强化剂量他汀类药物组糖尿病风险增加 12%, 但心血管事件风险降低 16%。同年的一项通过对 SPARCL、TNT 和 IDEA 三项研究进行分析^[8], 发现他汀类药物致新发糖尿病风险成剂量依赖效应。这些研究中, 基线空腹血糖、BMI、高血压和空腹甘油三酯均为新发糖尿病的独立预测因素。合并上述 4 项因素的患者糖尿病风险为 25%, 而无危险因素的患者仅为 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。

2012 年的一项研究^[9]纳入 153840 例绝经后女性受试者, 7% 服用他汀类药物。随访至 2005 年, 新发糖尿病病例共计 10242 例, 基线应用他汀类药物者糖尿病发病风险增加 71%。校正潜在混淆因素后, 应用他汀类药物者罹患糖尿病风险增加 48%。

JUPITER^[10]结果显示, 瑞舒伐他汀治疗组相比于安慰剂组, 2 型糖尿病发病率有所增加。CORALL 研究^[11]结果表明, 治疗至 18 周时, 最大剂量他汀药物治疗 (瑞舒伐他汀每

天 40mg, 阿托伐他汀每天 80mg) 可致糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平升高, 阿托伐他汀组从 7.4% 升至 7.7%, 而瑞舒伐他汀组从 7.6% 升至 7.9%。阿托伐他汀 20mg 组和 80mg 组的平均空腹血糖水平分别从基线的 8.7mmol · L⁻¹ 升至 9.5mmol · L⁻¹ 和 9.0mmol · L⁻¹, 而瑞舒伐他汀治疗对空腹血糖水平无明显影响。

2 他汀类药物致新发糖尿病的机制

2.1 他汀类药物对胰岛素敏感性的作用

近年来一项荟萃分析表明^[12], 普伐他汀明显改善胰岛素敏感性, 而辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的作用相反。Koh 等^[13]进行的荟萃分析纳入了 24 项他汀类药物试验, 分析糖尿病患者和非糖尿病患者胰岛素敏感性及相关因素改变, 发现普伐他汀可增加患者胰岛素敏感性和脂联素分泌, 对高胆固醇血症无症状患者也有相同作用, 但对健康的非糖尿病患者无作用。辛伐他汀可致胰岛素敏感性下降和脂联素分泌减少。阿托伐他汀的剂量与空腹血浆胰岛素和 HbA_{1c} 水平呈显著正相关, 与胰岛素敏感性呈负相关。

迄今为止, 对于他汀类药物与胰岛素敏感性之间的关系并没有很明确说明。虽然多数学者仍认为他汀类药物所致胰岛素抵抗很可能是一种类效应, 但资料提示普伐他汀所致胰岛素敏感性下降作用偏轻, 提示不同种类他汀类药物所致新发糖尿病的强度具有异质性。这种异质性依赖于他汀类药物种类、剂量或受试者本身的危险因素。

2.2 他汀类药物对 β 细胞的作用

Xia 等^[14]通过抑制 MIN6 细胞 (属于 β 细胞系) 的鲨烯环氧酶使胆固醇分泌减少, 并发现胆固醇缺乏时, 细胞膜上电压门控钙通道受到抑制, 从而使由葡萄糖刺激的胰岛素释放减少。胆固醇充足时, 这一现象会逆转, 提示胰岛素分泌可能与细胞内胆固醇含量成正相关。他汀类药物的作用是降低血浆胆固醇, 因此可以推断他汀类药物可间接导致胰岛素分泌减少。

另外,葡萄糖可以刺激 β 细胞内游离钙离子升高,辛伐他汀能抑制这一过程,以阻断电压门控钙通道,减少胰岛素分泌,而普伐他汀则无此作用。

Ishikawa 等^[15]研究了普伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀对 MIN6 细胞胰岛素分泌的作用。观察到当葡萄糖浓度低时,辛伐他汀和阿托伐他汀能升高 MIN6 细胞的基础胰岛素分泌,而当葡萄糖浓度高时,两者不增加胰岛素分泌。对应的是,普伐他汀没有明显改变胰岛素分泌。Ishikawa 认为亲脂性他汀药物被 β 细胞摄取后,通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶作用,降低了 β 细胞内葡萄糖介导的胰岛素释放。另有研究阿托伐他汀和瑞舒伐他汀,发现两者均可导致胰岛素抵抗,升高基础胰岛素分泌,而普伐他汀无此现象。瑞舒伐他汀虽为亲水性他汀类药物,但较普伐他汀弱,有一定的低亲脂性,所以仍考虑他汀类药物亲脂性可能与胰岛素分泌减少有关,而亲水性的普伐他汀关系最小。

另外,除胆固醇以外,其他从甲羟戊酸途径分泌的物质还有辅酶 Q_{10} 和类异戊二烯化合物等。辅酶 Q_{10} 是线粒体电子传递链中重要的电子载体,其耗尽后可导致线粒体损害,ATP 生成减少,以致血糖恶化,所以他汀类药物可能通过抑制辅酶 Q_{10} 的合成以减少胰岛素分泌^[16]。

与机体其他组织细胞相比,胰岛 β 细胞可能是唯一容易受到氧化和炎症损伤并且极易凋亡的细胞,而脂蛋白参与调节 β 细胞生存^[17]。Rütti^[18]证实,LDL-C 不但减少由葡萄糖刺激的胰岛素分泌最大量,还抑制 β 细胞增殖。而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)可以保护 β 细胞避免凋亡。尽管他汀类药物具有降胆固醇和抗炎作用,但其抑制内源性胆固醇合成,可能会促使外源性胆固醇激活 β 细胞内有害的免疫炎症反应^[19]。此外,氧化 LDL 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 细胞的结构与功能完整性,导致胰岛素分泌

减少。由于 β 细胞减少与年龄密切相关,他汀类药物的不良反应在老年人群中可能会更显著,使更多老年人新发糖尿病。

2.3 他汀类药物对糖摄取的作用

胰岛素释放至细胞外液后,激活胰岛素受体酪氨酸激酶,使胰岛素受体底物磷酸化。这会增加细胞膜外葡萄糖转运体 4(GLUT4) 水平,导致血糖摄取增加。Nakata 研究^[20]表明,阿托伐他汀可通过甲羟戊酸途径抑制诸如甲羟戊酸和牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸(GGPP) 等类异戊二烯化合物生成,阻碍 2 型糖尿病小鼠模型的脂肪细胞分化成熟和 GLUT4 表达,减少血糖摄取,从而导致胰岛素抵抗。辛伐他汀也有类似作用,而普伐他汀和匹伐他汀则无此作用。匹伐他汀还能增加 GLUT4 表达。

此外,一项研究包含 78 例日本 2 型糖尿病和高胆固醇血症患者,在接受阿托伐他汀治疗后,HbA_{1c} 显著升高,但空腹血糖水平尚无明显变化^[21]。提示他汀类药物可能不仅作用于胰岛素敏感性,还可影响葡萄糖向胞内的转运过程。由于普伐他汀和匹伐他汀都是通过多代谢途径而不是细胞色素 P₄₅₀ 途径代谢的,因此该作用可能与不同种类他汀之间的代谢途径差异有关。

3 减少他汀类药物所致新发糖尿病的风险

许多研究证实他汀类药物可致 2 型糖尿病,但实际治疗中他汀类药物可降低 25%~45% 的心血管事件发生率。由于糖尿病人群是公认的 CVD 高危人群,上述研究成果必然会对治疗产生影响。2011 年欧洲血脂异常防治指南和美国糖尿病协会治疗指南都对糖尿病人群 LDL-C 管理提出了严格要求:没有 CVD 的糖尿病患者,LDL-C 目标水平是 $<100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$;有 CVD 的糖尿病患者,LDL-C 目标水平是 $<70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。如果患者在可耐受的最大治疗剂量下 LDL-C 水平仍不能达标,那么 LDL-C 比原有水平下降 30%~50% 也可认为治疗达标。

纵览各国指南, LDL-C 的治疗目标值越来越低, 启动他汀类药物治疗也越来越积极, ADA2012 年糖尿病指南推荐合并 CVD 患者, 无论基线 LDL-C 水平如何, 均应立即启动他汀类药物治疗。ADA 糖尿病指南、美国临床内分泌医师学会 (AACE) 糖尿病指南和欧洲心脏病学会 / 欧洲动脉粥样硬化学会 (ESC/EAS) 血脂异常防治指南推荐的 LDL-C 目标值均为 $<70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

通过对各指南的分析, 对必须接受他汀类药物治疗的患者, 他汀类药物降低心血管事件的益处, 明显超过其致新发糖尿病增加的风险。但对于心血管事件低风险或健康的人群, 服用他汀获益并不多。因此, 对心血管事件高风险人群, 使用他汀类药物降脂治疗策略无需改变, 但应完善监测糖尿病高风险患者的血糖水平; 对于心血管事件低风险或健康人群, 运用他汀类药物治疗前应进行利弊分析, 慎重考虑是否使用。

【参考文献】

- [1] Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(Suppl): S1-S2.
- [2] Gregq EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2489-2496.
- [3] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125.
- [4] Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a) [J]. *J lipid Res*, 2012, 53(5): 1000-1011.
- [5] Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent Contribution of A1C, SBP, and LDL-C Control to Risk of Cardiovascular Disease Hospitalizations in Type 2 Diabetes: An Observational Cohort Study [J]. *J Gen Intern Med*, 2013, 28(5): 691-697.
- [6] 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.
- [7] McEvoy JW. Statin therapy dose and risk of new-onset diabetes [J]. *JAMA*, 2011, 306(12): 1325-1326.
- [8] Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(12): 1168.e1-1168.e60.
- [9] Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJ, et al. The Controversies of Statin Therapy Weighing the Evidence [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(10): 875-881.
- [10] 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.
- [11] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. *Circulation*, 2001, 103(3): 357-362.
- [12] Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 98-107.
- [13] Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 1-8.
- [14] Xia F, Xie L, Mihic A, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5136-5145.
- [15] Ishikawa M, Okajima, Inoue N, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13(6): 329-335.
- [16] Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(5): 731-739.
- [17] Sjöholm A, Berggren PO, Cooney RV. Gamma-tocopherol partially protects insulin-secreting cells against functional inhibition by nitric oxide [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(2): 334-340.
- [18] Rütt S, Ehse JA, Sibling RA, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(19): 4521-4530.
- [19] Parale GP, Baheti NN, Kulkarni PM, et al. Effects of atorvastatin on higher functions [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(4): 259-265.
- [20] 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.
- [21] Böhm M, Herrmann W, Wassmann S, et al. Does statin therapy influence steroid hormone synthesis [J]. *Z Kardiol*, 2004, 93(1): 43-48.