

综述

他汀类药物致新发糖尿病风险的研究进展及发病机制的探究

徐唯综述, 杨艳敏审校

摘要 他汀类药物是目前应用最广泛且有效的降脂药物,各指南将其推荐作为降脂治疗的一线用药。与其他药物一样,他汀类药物也有副作用。近年来研究发现他汀可导致新发糖尿病风险,并可能是一种类效应。他汀的类型、剂量及人群的异质性等均可能影响到他汀类药物致糖尿病的风险。不同的他汀类药物致糖尿病发病风险高低存在差异,这可能与理化性质与药代动力学有关,也有可能影响葡萄糖转运蛋白 4 表达及脂联素的分泌存在差异相关。更确切的机制有待于进一步的探究。

关键词 高脂血症;高胆固醇血症;他汀类药物;糖尿病;新发糖尿病

高脂血症尤其是高胆固醇血症,是冠状动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)最主要的危险因素之一^[1]。降低血胆固醇水平可以延缓动脉粥样硬化的进展,各国际指南^[2-4]均推荐将他汀类药物作为降脂治疗的一线治疗用药。然而,尽管他汀类药物的有效性和耐受性良好,但越来越多的证据表明,他汀类药物与增加新发糖尿病的发病率有关,因此使得“他汀类药物致新发糖尿病风险”这一话题备受关注。现就他汀类药物致新发糖尿病风险的研究进展及其相关机制做一综述。

1 背景

2001 年,由 Freeman 等^[5]进行的 WOSCOPS 研究结果发现给予普伐他汀 40 mg/d 对比安慰剂组的糖尿病罹患率降低 30%,得出他汀类药物可能减少患者罹患糖尿病的风险的结论。然而,2008 年发表在《新英格兰医学杂志》的 JUPITER 研究得出了截然相反的结论。该研究是一项大规模多中心、随机双盲安慰剂对照的临床试验($n=17\ 802$),对比了瑞舒伐他汀与安慰剂两者降低心血管不良事件的有效性,研究结果显示瑞舒伐他汀组对比安慰剂组具有更高的新发糖尿病的风险($P=0.01$),这是人们第一次观察到他汀治疗可导致糖尿病风险增加的试验^[6]。2010 年,同样由 Sattar 团队发表在《柳叶刀》杂志上的荟萃分析表明,他汀治疗增加 9% 的糖尿病事件风险,同时提到在 2001 年的 WOSCOPS 研究中报告了普伐他汀治疗无糖尿病个体风险(或于其杂志报告风险降低),所使用的是非标准化的糖尿病诊断

标准(在试验期间要求空腹血糖升高 2.0 mmol/L 或更高),而在 WOSCOPS 的再分析中使用了标准化的诊断标准,发现 2001 年 WOSCOPS 数据的使用不会改变 2010 年整体荟萃分析结果。

基于大量的荟萃分析与事后分析结论,美国食品药品监督管理局与欧洲药品管理局(EMA)更新了他汀类药物可能会增加新发糖尿病风险及可能导致已确诊的糖尿病患者血糖控制恶化等信息^[7]。

2 他汀类药物增加新发糖尿病风险是一种类效应?

他汀类药物与新发糖尿病的相关性报道已有广泛研究,但关于他汀类药物增加新发糖尿病风险是一种类效应还是个别效应的问题一直存在争议。一些荟萃分析研究^[7-8]表明他汀类药物增加新发糖尿病风险可能是一种类效应,但也有研究^[8-9]发现部分他汀不改变患者的血糖参数,由此推测他汀类药物对葡萄糖稳态的影响可能不是一种类效应。

Sattar 等^[10]在《柳叶刀》杂志上发表的荟萃分析纳入了辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀,结果发现不同种类的他汀均可轻度增加新发糖尿病风险,并且未发现此风险存在种类差别,亲水和亲脂他汀类药物未表现出明显差异,故他汀增加新发糖尿病的风险可认为是一种类效应。

然而,有研究表明,他汀的新成员匹伐他汀不会恶化患者的血糖参数,由此对他汀类药物致新发糖尿病是类效应这一说法产生了质疑。CHIBA 研究是一项对比阿托伐他汀和匹伐他汀降脂效果及安全性的多中心、前瞻性研究,随机接受 2 mg 匹伐他

汀和 10 mg 阿托伐他汀治疗 12 周, 对其中多中心的 45 例 2 型糖尿病患者进行血糖方面的评估和比较, 其中匹伐他汀组 23 例, 阿托伐他汀组 22 例, 两组之间的基线血脂相似, 治疗期间药物剂量、类型和生活方式无改变。结果显示与阿托伐他汀相比, 匹伐他汀不会引起 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 的升高^[8-9]。但这项研究样本量较小, 随访期较短。一篇纳入了 15 项对比匹伐他汀与安慰剂的临床随机对照试验的荟萃分析^[11] 结果显示匹伐他汀与对照组或其他他汀类药物相比, 患者的空腹血糖 (FBG)、HbA_{1c}、新发糖尿病发病率差异无统计学意义。但该荟萃分析纳入的大多数试验的随访时间相对较短。

NMA 荟萃分析^[12] 纳入了 163 039 例参与者, 被随机分组到 29 个试验中, 其中 41 863 例是非糖尿病患者。直接的荟萃分析显示他汀类药物使糖尿病风险增加 12%。阿托伐他汀 (80 mg) 糖尿病风险最高, 其后分别是瑞舒伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀 (低剂量组)、普伐他汀、洛伐他汀类药物和匹伐他汀。该研究一方面再次证实了他汀类药物增加糖尿病风险是一种类效应, 另一方面揭示了不同他汀类药物所致糖尿病风险的高低存在差异。

从以上的研究我们可以看到, 他汀类药物致新发糖尿病风险可能是一种类效应, 但是不同他汀类药物导致的新发糖尿病风险存在高低的差异。

3 他汀类药物致糖尿病的影响因素

他汀类药物导致新发糖尿病风险这一类效应的机制还不得而知, 但许多因素可能加重该风险, 譬如他汀药物的剂量、亲脂性及人群异质性等。

3.1 他汀类药物的剂量

他汀类药物增加新发糖尿病风险是否存在剂量依赖性目前仍存在争议, 既往的回顾性研究支持高剂量他汀致糖尿病风险增加, 但也有部分研究表明他汀剂量与新发糖尿病风险无明显相关性。

Preiss 等^[13] 发表的一篇荟萃分析纳入了 5 项符合标准的研究, 在 32 752 例患者中比较了强化 (阿托伐他汀或辛伐他汀 80 mg qd) 和中等剂量 (普伐他汀 40 mg, 辛伐他汀 10~40 mg 和阿托伐他汀 10 mg qd) 他汀治疗。接受强化和中等剂量他汀类药物治疗患者糖尿病的发生率分别为 4.4% 和 4.0%。结果相当于强化他汀治疗组每 1 000 例患者每年额外增加 2 例新发糖尿病患者, 但可减少 6.5 例心血管事件。每 498 例接受强化与中等剂量的他汀类药物治疗的患者每年仅会再发生 1 例糖尿病病例。一项在日本

患者中比较高剂量匹伐他汀治疗效果的随机优势试验 REAL-CAD^[14] 表明, 新发糖尿病患者在高剂量与低剂量组中不存在组间差异。

3.2 他汀类药物的亲脂性

有研究认为他汀类药物表现出较高的致糖尿病倾向可能与其亲脂性有关。比较试验表明, 亲水性他汀类 (如普伐他汀、瑞舒伐他汀) 比亲脂性他汀类 (如阿托伐他汀和辛伐他汀) 在维持血糖稳态方面具有更好的效果。与亲水性他汀类药物不同, 亲脂性他汀类药物对细胞膜具有很强的亲和力, 因此容易进入细胞内, 可能参与抑制葡萄糖刺激胰岛素分泌的内源性代谢途径^[15]。亲脂性他汀类药物因对 β 细胞具有细胞毒性或通过抑制 HMG-CoA 而对胰岛素分泌有抑制作用, 而亲水性他汀类药物在这两种机制方面表现不明显^[16]。

3.3 其他高危因素

他汀类药物致糖尿病风险的其他高危因素包括女性、高龄、亚洲人种及患者本身存在的糖尿病危险因素如高体重指数、高空腹血糖浓度、高甘油三酯浓度、高低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 浓度与低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 浓度、高血压病史等^[10,13,17]。

4 他汀类药物致新发糖尿病的可能机制

除以上因素外, 这一问题所涉及的发病机制也可能导致不同的他汀类药物产生同样的副反应。虽然其明确的发病机制有待进一步研究, 但一些已知的研究仍为我们的观点提供了依据。

4.1 抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

他汀类药物是一种羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶抑制剂, 抑制 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰基 -CoA 转化为甲羟戊酸, 降低胆固醇的同时也可能通过改变细胞信号通路抑制其他中间体的产生, 例如甲羟戊酸、辅酶 Q10 (CoQ10)^[18]、焦磷酸法尼酯 (FFP)、焦磷酸 (GGPP)^[19] 等。

下游产物 FFP^[19] 减少可导致类异戊二烯的合成减少, 而类异戊二烯的作用是通过上调细胞膜上的葡萄糖转运蛋白 4 使脂肪细胞对葡萄糖摄取增加。他汀类药物可导致类异戊二烯合成减少, 进而诱导胰岛素抵抗、减少葡萄糖转运蛋白 4 转位到细胞膜。

CoQ10 是一种抗氧化剂和电子传递链的中间体, 可通过重新耦合一氧化氮合酶 (eNOS) 和 (或) 线粒体氧化磷酸化来降低血管氧化应激^[20]。CoQ10 的减少, 可造成生长因子 (IGF) 信号通路受损、减弱线粒体功能, 还可以造成胰岛素分泌减少和葡

葡萄糖转运蛋白 4 转位减少^[19]。普伐他汀(40 mg/d)对血浆 CoQ10 水平的影响不大(与安慰剂相比降低 15%),更高剂量的更强效他汀类药物可抑制内源性 CoQ10 的产生^[18]。已有研究证明 CoQ10 与他汀类药物联合使用可降低他汀类药物导致肌痛的严重程度、发生率^[21],类似地,与他汀类药物联合应用 CoQ10 能否降低他汀类药物所致的糖尿病风险有待进一步研究。

4.2 减弱胰岛素信号通路

葡萄糖转运蛋白 4 是一种由胰岛素介导的把外周血糖转入胞内的转运体。洛伐他汀和阿托伐他汀已被证明可造成葡萄糖转运蛋白 4 转位减少,从而导致胰岛素抵抗。服用洛伐他汀后造成 FFP 水平的减少可造成胰岛素类似生长因子信号通路受损,同时针对胰岛素抵抗的 PPAR 基因表达降低^[19]。Nakata 等^[22]进行了一项针对他汀类药物对脂肪细胞的葡萄糖转运蛋白 4 成熟和表达影响的实验,该实验的实验对象是 2 型糖尿病 NSY 小鼠模型,在 3T3-L1 细胞中进行,观察阿托伐他汀、匹伐他汀对血糖影响的机制。通过 15 周的观察发现,阿托伐他汀(1 ng/ml)通过抑制类异戊二烯的生物合成,削弱了脂肪细胞的成熟和葡萄糖转运蛋白 4 的表达,同时削弱了葡萄糖的耐受力,但匹伐他汀(100 ng/ml)对细胞摄取葡萄糖没有影响。

4.3 抑制脂肪细胞成熟分化

有研究观察到部分他汀类药物如阿托伐他汀、洛伐他汀等可抑制脂肪细胞成熟分化,进而抑制葡萄糖转运蛋白 4 的表达、抑制脂联素分泌^[22]。脂联素是一种由脂肪细胞分泌的激素,其减少在肥胖相关疾病中起着重要作用,包括胰岛素抵抗/2 型糖尿病和动脉粥样硬化^[23]。脂联素下调可能是肥胖引起胰岛素抵抗和糖尿病的机制^[24]。

然而,与以上机制不同的是,并不是所有他汀都降低脂联素的分泌,各种他汀类药物治疗个体的脂联素水平可表现为增加、减少或无变化。有研究表明辛伐他汀降低脂联素浓度,阿托伐他汀和氟伐他汀对脂联素的分泌似乎没有明显改变,而匹伐他汀、瑞舒伐他汀和普伐他汀均可增加脂联素的分泌^[7,19]。该特性或许可以部分解释他汀类药物在影响糖代谢方面存在的个体差别,甚至部分他汀类药物在糖代谢方面可能呈中性甚至有益效应。有研究认为匹伐他汀的药代动力学特征可能导致更高的全身暴露,使其能够渗透到外周细胞中,从而发挥潜在的肝外作用,例如对脂肪组织和脂联素的作用

^[7]。然而,该假说需要更深入的临床研究来证实。

4.4 其他可能的机制

他汀致糖尿病其他可能的机制包括:(1)他汀类药物可改变胰岛 β 细胞中电压门控钙通道功能紊乱导致胰岛素分泌受损^[25];(2)改变炎症通路,增加胰岛素抵抗等^[19];(3)破坏脂肪细胞和胰腺 β 细胞的线粒体功能,导致胰岛素分泌减少与外周胰岛素抵抗增加^[26-27];(4)诱导肌肉疲劳和能量下降^[28-29]、肌肉减少症(骨骼肌萎缩)导致胰岛素抵抗增加^[30]。

5 总结与展望

尽管他汀类药物有致新发糖尿病的风险,但应用他汀类药物治疗真正的核心问题在于接受治疗的患者面临糖尿病的发生风险能否得到 ASCVD 风险减低的净获益。且目前尚无研究报告他汀类药物可增加糖尿病的并发症的发生风险。他汀类药物对 ASCVD 预防治疗的一线地位仍然不可撼动^[31]。部分他汀类药物在糖代谢中表现出的中性甚至有益效应需要大规模临床随机对照试验来验证。临床医师可结合患者性别、年龄、种族及是否合并糖尿病患病的高危因素等综合评估,谨慎选择合适类型的他汀与剂量。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李建军. 低密度脂蛋白胆固醇存在下限阈值吗? ODYSSEY OUTCOMES 研究结果带来的新思考 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(10): 940-942. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 10. 002.
- [2] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehx393.
- [3] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(2): 115. DOI: 10. 1016/j. rec. 2017. 01. 002.
- [4] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(5): 339-343. DOI: 10. 7326/m14-0126.
- [5] 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.
- [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. DOI: 10. 1056/NEJMoa0807646.
- [7] Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the

- effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin [J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 16: 1-27. DOI: 10.1016/s1567-5688(14)70002-9.
- [8] Yokote K, Saito Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study) [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(3): 297-298.
- [9] Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study) [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(2): 345-352. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.008.
- [10] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)61965-6.
- [11] Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA_{1c} and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 409-418. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
- [12] Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(10): 1131-1149. DOI: 10.1002/pds.4020.
- [13] Preiss D, Seshasai SR, 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. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- [14] Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial [J]. *Circulation*, 2018, 137(19): 1997-2009. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032615.
- [15] Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, et al. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(5): 612-631.
- [16] Ishikawa M, Okajima F, 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.
- [17] Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes? [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 381-390. DOI: 10.1007/s11892-013-0368-x.
- [18] Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7 Suppl: S168-174. DOI: 10.1016/j.mito.2007.03.002.
- [19] Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(3): 228-235. DOI: 10.1097/mol.000000000000172.
- [20] Chew GT, Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis' [J]. *Qjm*, 2004, 97(8): 537-548. DOI: 10.1093/qjmed/hch089.
- [21] Kim WS, Kim MM, Choi HJ, et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2001, 19(1): 81-83.
- [22] 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. DOI: 10.1007/s00125-006-0269-5.
- [23] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 185-196. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.001.
- [24] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(3): 439-451. DOI: 10.1210/er.2005-0005.
- [25] 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. DOI: 10.1210/en.2008-0161.
- [26] Dhamangaonkar AC, Joshi D, Goregaonkar AB, et al. Proximal femoral locking plate versus dynamic hip screw for unstable intertrochanteric femoral fractures [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2013, 21(3): 317-322. DOI: 10.1177/230949901302100311.
- [27] Supale S, Li N, Brun T, et al. Mitochondrial dysfunction in pancreatic beta cells [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(9): 477-487. DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.002.
- [28] Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(9): 871-875. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.04.012.
- [29] Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, et al. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials [J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78(6): 393-403. DOI: 10.3949/ccjm.78a.10073.
- [30] Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. The epidemiology of sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(3): 125-134. DOI: 10.1007/s13539-011-0036-4.
- [31] 李建军. 2016 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南的热点解读 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.01.002.

(收稿日期: 2019-02-25)

(编辑: 汪碧蓉)