

关注他汀类药物所致的糖尿病风险

刘礼军 综述, 杜万红 审核

(湖南师范大学第二附属医院 解放军第 163 医院, 湖南省长沙市 410003)

[关键词] 他汀类药物; 糖尿病风险; 不良反应

[摘要] 自高胆固醇血症被证实为心血管事件的主要危险因素以来, 作为调脂药的他汀类药物在心血管疾病的一级和二级预防中的地位不断上升, 目前已成为仅次于抗生素的第二大类临床用药。然而, 伴随其临床使用的日益广泛, 一些除肝毒性、肌毒性以外的不良反应也逐渐被发现并引起关注。美国食品药品监督管理局于 2012 年 2 月宣布, 他汀类药物制造商需在其说明书中增加有关糖尿病风险的说明, 同年 12 月, 我国食品药品监督管理局也提出了类似风险的警示。目前, 他汀类药物所致糖尿病风险已成为最受关注的不良反应之一。现就他汀类药物所致糖尿病风险的相关研究作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Concerned About the Risk of Statin-induced Diabetes

LIU Li-Jun, and DU Wan-Hong

(The Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University & The 163rd Hospital of People's Liberation Army, Changsha, Hunan 410003, China)

[KEY WORDS] Statins; Diabetes Risk; Adverse Reaction

[ABSTRACT] Statins play an increasing important role in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, since hypercholesteremia has been proven to be the major risk factor for cardiovascular disease. It is one of the most common drug on prescriptions, behind antibiotics. However, with the increasing clinical use, other adverse reactions were found besides on the muscle, liver and kidney. American FDA announces diabetes risk in labeling for some cholesterol-lowering drugs at February 2012. The same year in December, China's FDA made a similar risk warning. Now, new-onset diabetes risk has become one of the most concern about adverse reactions. This review focused on the latest research about new-onset diabetes risk of statins.

1 早期证据: 他汀类药物降低糖尿病风险

有关他汀类药物和血糖之间的直接关系最早源于 1978 年西苏格兰冠状动脉粥样硬化性心脏病预防研究(West of Scotland Coronary Prevention Study, WOSCOPS)^[1], 其结果指出普伐他汀 40 mg/d 可使糖尿病的发生风险降低 30% ($P = 0.042$), 但是, Rajpathak 等^[2]综合了包括 WOSCOPS 在内的 6 个有关他汀类药物的研究, 荟萃分析结果显示他汀类药物对糖尿病的风险无统计学意义 ($RR = 1.06$, 95% $CI: 0.93 \sim 1.25$), 但在剔除 WOSCOPS 研究的病例数据后, 却又发现他汀类药物治疗略微增加了糖尿

病的发生率 ($RR = 1.13$, 95% $CI: 1.03 \sim 1.23$), 经过进一步验证发现, WOSCOPS 研究中对糖尿病的诊断并非严格按照公认诊断标准, 将“两次随机血糖 ≥ 7 mmol/L 加上有一次血糖比基线血糖升高 > 2 mmol/L”也诊断为糖尿病, 但这并非目前所公认的糖尿病诊断方法, 在校正这一诊断方法后重新计算实验结果发现, 他汀类药物对糖尿病的保护作用消失了。

2 近期证据: 他汀类药物可能增加新发糖尿病风险

鉴于对上述研究的实验数据出现了质疑, 更多的

[收稿日期] 2014-04-01

[修回日期] 2014-09-16

[作者简介] 刘礼军, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事心血管临床研究, E-mail 为 liulijun13261@sina.com。通讯作者杜万红, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事老年病基础与临床研究, E-mail 为 duge@263.net。

实验开展起来。C 反应蛋白他汀类药物干预研究 (Justification for the Use of Statins in Prevention;an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin,JUPITER) 进一步肯定了他汀类药物增加新发糖尿病风险的不良反应,其相关论文的发表引发了有关他汀类药物与糖尿病关系的激烈讨论。该研究^[3]采用随机、双盲临床对照试验,将 17603 名非糖尿病患者随机分为瑞舒伐他汀(20 mg/d)组与安慰剂组,分析了 5 年随访数据发现,相比于安慰剂组,实验组增加了 28% 的糖尿病风险(RR = 1.28,95% CI:1.07 ~ 1.54),而在合并有“代谢综合征、空腹血糖升高、体质指数 ≥ 30 kg/m²、或糖化血红蛋白>6%”等糖尿病高危因素的患者中,他汀类药物所致的糖尿病风险会进一步增高。即使如此,还是有学者对 JUPITER 研究结果提出了质疑,指出该项研究是回顾性分析结果,其试验设计是针对他汀类药物在心血管疾病中一级预防价值的,并非直接针对他汀类药物与糖尿病关系的研究,因而研究结论有一定的局限性。

此外,另一项研究也对他汀类药物增加新发糖尿病风险这一问题做出了肯定回答。妇女健康促进计划^[4]在对使用他汀类药物的 161808 位女性进行为期 12 年的随访调查,在调整混杂因素后,数据显示他汀类药物使糖尿病患病风险增加 48%。与此同期的 PROVE-IT、A to Z、TNT、IDEAL、SEARCH 等多项研究^[5-8]相继得出了他汀类药物有增加糖尿病风险的结论,其新增风险值在 9% ~ 12% 之间,且不同种类他汀类药物在糖尿病风险率方面、药物之间无明显差异,此时他汀类药物引发糖尿病风险的观点开始逐渐被各国专家所公认。FDA 于 2012 年 2 月站出来宣布,他汀类药物制造商需在说明书中增加有关糖尿病风险的说明,同年 12 月,我国食品药品监督管理局也提出了类似风险的警示。对此相关的研究开始转入此项不良反应的量效关系以及药理机制层面。

3 他汀类药物强化治疗显著增加新发糖尿病风险

他汀类药物的肝毒性、肌肉毒性等不良反应与用药剂量显著相关,糖尿病风险也不例外,一些使用大剂量他汀类药物治疗的患者血糖升高更加明显。发表在《美国心脏病学会杂志》的一项研究^[9]显示,阿托伐他汀 10 mg、20 mg、40 mg 和 80 mg 治疗组患者 2 个月后糖化血红蛋白水平分别较基线升高 2%、5%、5% 和 5%,空腹胰岛素水平分别降低

25%、42%、31% 和 45%。Preiss 等^[10]对 5 项大规模临床随机对照试验进行 Meta 分析,将 32752 名正在使用不同剂量他汀类药物的非糖尿病患者根据其药物使用量分为他汀强化治疗组 16408 名,他汀中等剂量治疗组 16344 名,随访 1.9 年,有 2749 名患者发展成了糖尿病,其中他汀强化治疗组 1449 名,他汀中等剂量治疗组 1291 名,发病率分别为 8.8% 和 7.9%,再次证实了他汀类药物大剂量治疗存在更高的新发糖尿病风险(RR = 1.12,95% CI:1.04 ~ 1.22)。Preiss 在 2011 年美国糖尿病年会上强调,必须将他汀类药物增加糖尿病风险的信息告知患者,尤其是进行他汀类药物大剂量治疗的患者,并需要定期进行糖尿病筛查。

4 有潜在糖尿病风险者更易发生他汀类药物导致的新发糖尿病

他汀类药物引发糖尿病的风险同时还存在个体差异,这部分个体差异与患者存在潜在的糖尿病风险有关,如代谢综合征、空腹血糖升高、体质指数 ≥ 30 kg/m²或基础糖化血红蛋白含量升高等,这在先前的 JUPITER 研究中就已经有提到。潜在的糖尿病危险因素越多,他汀类药物治疗过程中新发糖尿病发生率越高。Waters 等^[11]对 3 个大规模临床试验进行荟萃分析,结果表明,在具有 0 ~ 1 个糖尿病危险因素患者中,阿托伐他汀治疗患者新发糖尿病风险并不升高,但在具有 2 ~ 4 个糖尿病危险因素的患者中,阿托伐他汀治疗患者新发糖尿病风险显著增加(RR = 1.19,95% CI:0.98 ~ 1.43)。

5 糖尿病患者使用他汀类药物可能使其血糖更难控制

在已经患有 2 型糖尿病伴血脂异常患者中,他汀类药物的血糖不良反应是否仍然存在呢? Simsek 等^[12]则给了一个肯定的回答,对这类患者,他汀类药物的血糖相关性不良反应主要表现在影响患者的血糖控制上,可能使 2 型糖尿病患者的血糖更难达标。两种他汀类药物对 2 型糖尿病患者降脂效果研究 (cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes, CORALL)^[13]共入选了 263 例糖尿病合并血脂异常的患者,在使用口服降糖药或者胰岛素治疗下血糖已经得到稳定控制 18 周,然后再加用大剂量阿托伐他汀(80 mg/d)进行调脂治疗,动态监测患者血糖

各项指标发现,其糖化血红蛋白呈现出逐渐升高的趋势,进一步随访至心血管终点事件出现,结果显示患者的最终死亡率并没有下降。难道是大剂量他汀类药物在降低胆固醇方面的获益被其所致的血糖不良反应给抵消了? CORALL 研究并没有直接下这个结论,可能是考虑到影响患者出现心血管终点事件的因素很多,但这已值得更多的研究对此问题进行探讨。况且这类研究尚不多见,尤其对于不同类型、不同剂量的他汀类药物对糖尿病患者血糖控制的影响还缺乏相关的前瞻性研究资料。

6 他汀类药物增加新发糖尿病风险可能的机制

6.1 抑制胰岛素释放

胆固醇是各种细胞膜的重要组成成分,膜结构中的胆固醇对于形成囊泡、信号传导有着重要的作用。胆固醇在胰岛 β 细胞中对于细胞膜上的电压门控钙通道的正常功能起着重要作用。Xie 等^[14]研究发现降胆固醇药物所致的糖尿病风险很可能与药物导致的胆固醇代谢紊乱有关。Xia 等^[15]在抑制小鼠的胰岛 β 细胞的内源性胆固醇合成的实验中发现,胆固醇缺乏时会抑制细胞膜上的电压门控钙通道,并减少由葡萄糖刺激的胰岛素释放,与对照组比较,实验组小鼠体内基础胰岛素的合成显著减少,在葡萄糖刺激时,其应激胰岛素分泌量也明显低于对照组,而在重新增加胆固醇含量之后,胰岛 β 细胞的分泌功能得到了逆转,表明内源性胆固醇的合成在调节胰岛素分泌的过程中起着关键作用,由于他汀类药物大幅度降低了胰岛 β 细胞内的胆固醇,从而引起胰岛素释放减少。

6.2 抑制葡萄糖摄取

葡萄糖转运蛋白 4 是组织细胞利用胰岛素的重要载体,其含量的下降将直接影响细胞膜上 PI3K/Akt 等信号通路的传导,进而影响组织细胞对胰岛素的敏感性。Nakata 等^[16]在研究他汀类药物对糖尿病小鼠模型过程中发现,阿托伐他汀可通过抑制甲羟戊酸途径阻碍异戊二烯化合物合成这一途径使小鼠模型的脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白 4 表达减少,从而影响细胞的血糖摄取,引起胰岛素抵抗。

7 他汀类药物增加新发糖尿病风险的对策

针对目前的研究中对于他汀类药物引起新发

糖尿病的各种特点及其可能机制,也许能够从以下方面去发现并规避这一风险,减少此类不良反应。首先,如 FDA 所警示的那样,对正在使用他汀类药物的患者需定期监测血糖;再则,实施个体化用药方案,杨俊等^[17]研究显示根据患者心血管病危险分层和低密度脂蛋白水平个体化确定他汀类药物起始剂量,可以使患者达标率提高,降低心血管疾病的风险,具有更好的安全性。对于合并有 1 项以上糖尿病高危因素的患者,更需权衡风险获益比,根据患者的情况选用合适剂量的他汀类药物,同时避免突然停药^[18]。当然,只有进行更多、更深入的临床及基础研究,阐明他汀类药物增加新发糖尿病的具体机制,才能找到解决他汀类药物增加新发糖尿病风险问题的根本方法。

综上所述,由于此前的许多研究都存在着诊断标准、用药方案等诸多方面的不一致,他汀类药物增加新发糖尿病风险的观点仍然争论不断,但可以肯定的是,其对心血管疾病的总体益处与所致糖尿病风险之比是 9:1,对心血管疾病的保护作用远大于增加糖尿病的风险^[19]。目前在心脑血管疾病的一级和二级预防中所起的作用是毋庸置疑的,在预防动脉粥样硬化、改善预后方面,他汀类药物的使用已经积累了大量的循证医学证据,其在临床调脂的地位仍然不可动摇。我们期待更多的相关研究来解释这一风险,并最终解决这一问题。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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): 1 924-929.
- [3] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380 (9841): 565-571.
- [4] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172 (2): 144-152.
- [5] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy[J]. *J Am Coll*

- Cardiol, 2005, 46 (8): 1 411-416.
- [6] Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Might a statin-oriented strategy be counterproductive in the treatment of diabetes mellitus [J]? Singapore Med J, 2008, 49 (11): 960-961.
- [7] Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170255 patients from 76 randomized trials[J]. QJM, 2011, 104 (2): 109-124.
- [8] Maggo S. Research highlights. SNPs affecting efficacy and safety of statin therapy[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12 (6): 773-778.
- [9] Nicholls SJ, Gordon A, Johansson J, et al. Efficacy and safety of a novel oral inducer of apolipoprotein AI synthesis in statin-treated patients with stable coronary artery disease a randomized controlled trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (9): 1 111-119.
- [10] 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): 2 556-564.
- [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): 1 535-545.
- [12] Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes-the CORALL study[J]. Diabet Med, 2012, 29 (5): 628-631.
- [13] Wolffenbuttel BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes-CORALL study[J]. J Intern Med, 2005, 257 (6): 531-539.
- [14] Xie ZQ, Liang G, Zhang L, et al. Molecular mechanisms underlying the cholesterol-lowering effect of Ginkgo biloba extract in hepatocytes: a comparative study with lovastatin [J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30 (9): 1 262-275.
- [15] 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): 5 136-145.
- [16] 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): 1 881-892.
- [17] 杨俊, 袁俊强, 宋亚辉, 等. 不同起始剂量阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的疗效与安全性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (9): 836-840.
- [18] 马琦琳, 张赛丹, 黄澄, 等. 不同剂量阿托伐他汀和停药后对肥胖高胆固醇血症患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30 (1): 8-13.
- [19] 胡大一. 为什么要再论他汀类药物的安全性[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (3): 196.
- (此文编辑 文玉珊)