

他汀类药物致新发糖尿病的危险因素、病理机制及防治措施研究进展

顾宇虹¹, 宁海宁², 王金华³, 肖斌^{2,3*}, 杜冠华^{3*} (1.鄂尔多斯市卫生健康委员会, 公立医院管理中心, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2.内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 临床药学实验室, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 3.中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 药物靶点与新药筛选北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 他汀类药物是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 目前已广泛应用于冠状动脉粥样硬化性心血管疾病的一级和二级预防。然而长期使用他汀类药物与新发糖尿病的风险具有相关性。研究表明他汀类药物可对胰腺 β 细胞、周围组织以及相关基因产生影响, 进而导致新发糖尿病。本文对他汀类药物致新发糖尿病的危险因素、病理机制及防治措施等方面的研究进展进行综述, 以期该类药物的合理应用、患者的个体化治疗以及相关的基础研究提供参考。

关键词: 他汀类药物; 新发糖尿病; 病理机制; 危险因素; 防治措施

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)02-0244-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.020

引用本文: 顾宇虹, 宁海宁, 王金华, 等. 他汀类药物致新发糖尿病的危险因素、病理机制及防治措施研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 244-251.

Research Progress on the Risk Factors, Pathological Mechanisms and Precautions of Statins-induced New-onset Diabetes Mellitus

GU Yuhong¹, NING Haining², WANG Jinhua³, XIAO Bin^{2,3*}, DU Guanhua^{3*} (1.Center for Governmental Hospital Management, Ordos Health Commission, Ordos 017000, China; 2.Laboratory of Clinical Pharmacy, Ordos School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Ordos 017000, China; 3.Beijing Key Laboratory of Drug Target Identification and Drug Screen, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: Statins is a kind of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, and have been widely used in primary and secondary prevention of coronary atherosclerotic cardiovascular diseases. However, the risk of new-onset diabetes mellitus is correlated with long-term use of statins. Recent research shows that statins can affect pancreatic β cells, surrounding tissues and related genes, and then lead to new-onset diabetes mellitus. In this paper, research progress on the risk factors, pathological mechanisms and precaution measures of new-onset diabetes mellitus caused by statins are reviewed to provide basis for the rational application of statins, individual treatment of patients and the related basic researches.

KEYWORDS: statins; new-onset diabetes mellitus; pathological mechanism; risk factor; precaution measure

他汀类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂。他汀类药物能降低低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG), 升高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL), 是治疗高胆固醇血症的首选药物^[1]。他汀类药物已广泛应用于冠状动脉粥样硬化性心血管疾病的一级和二级预防, 且在无禁忌证情况下建议长期服用^[2]。

针对他汀类药物的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)陆续发现了其对

血糖代谢的影响。2012 年美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局发布公告, 警告他汀类药物治疗可以升高糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)和空腹血糖, 对于糖尿病高危人群能增加新发糖尿病(new-onset diabetes mellitus, NODM)风险^[3]。长期使用他汀类药物可能通过损害胰岛 β 细胞、影响胰岛素分泌与敏感性以及遗传多态性、miRNA 等使 NODM 风险增加 10%~12%, 但目前相关报道尚不一致^[4]。本文对他汀类药物致 NODM 的发生风险、危险因素、病理机制及防治措施等方面的研究进展进行综述,

基金项目: 中国博士后科学基金(2019M650537); 内蒙古自然科学基金资助项目(2017BS0808)

作者简介: 顾宇虹, 女, 硕士, 主管中药师 Tel: (0477)8588398 E-mail: 694497589@qq.com *通信作者: 肖斌, 男, 博士, 副主任中药师 Tel: (0477)8576625 E-mail: michael-bin@163.com 杜冠华, 男, 博士, 研究员 Tel: (010)63165184 E-mail: dugh@imm.ac.cn

以期为该类药物的合理应用、患者的个体化治疗及基础研究提供参考。

1 他汀类药物致 NODM 概述及其危险因素

1.1 他汀类药物致 NODM 概述

他汀类药物通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,在胆固醇合成早期阶段阻断羟甲戊酸代谢途径,使细胞内源性胆固醇合成减少,反馈性刺激并上调肝脏和组织细胞膜表面低密度脂蛋白受体(LDL receptor, LDLR)的表达,增加受体数量和活性,同时增加肝脏和组织对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-cholesterol, LDL-C)的吸收,加速清除血清胆固醇从而降低血脂^[5]。研究发现他汀类药物还有改善血管内皮功能、抗血小板、抗血栓、稳定粥样硬化斑块、缓解器官移植排异反应、治疗骨质疏松症、抗炎、抗肿瘤、抗老年痴呆等多种作用^[6]。除西立伐他汀因横纹肌溶解等严重不良反应于2001年退市之外,目前常用的他汀类药物可分为3代。第1代为天然来源、用发酵方法得到的真菌衍生物:洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀;第2代为人工合成的消旋体,如氟伐他汀;第3代为人工合成的对映体:阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。这些药物在蛋白结合率、半衰期、生物利用度、代谢途径、排泄路径以及药理作用等方面均存在差异。

1.2 他汀类药物致 NODM 危险因素

2008年发表的JUPITER研究纳入17 603例患者并随访5年,正式报道了瑞舒伐他汀使具糖尿病风险因素患者NODM风险增加约25%^[7]。2012年发表的CORALL研究发现他汀类药物治疗(瑞舒伐他汀40 mg·d⁻¹,阿托伐他汀80 mg·d⁻¹)18周可致HbA1c升高^[8]。这些RCT研究并未前瞻性地评估NODM的诊断或血糖变化,后续研究陆续发现了严格临床证据以及相关危险因素。

1.2.1 他汀类物理化性质 亲水性他汀类药物需借助相应载体才能进入细胞,具有较强的肝脏选择性。脂溶性他汀类药物可直接被动扩散进入细胞,对胰腺、脂肪、肌肉等组织的影响较大,可干扰细胞加工导致胰岛素分泌减少,不良反应发生率较高^[9]。2010年发表了首个评价他汀类药物致NODM的meta分析,该分析基于13个大型RCT研究,揭示他汀类药物可致NODM风险增加9%,亲水性他汀类药物(普伐他汀、瑞舒伐他汀)

可增加8%的风险,而亲脂性他汀类药物风险为10%^[9]。2013年加拿大1项跨度18年、针对首次服用他汀类药物的老年非糖尿病患者的RCT研究证实,服用阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀人群NODM风险分别为22%,18%,10%^[10]。

1.2.2 他汀类药物治疗剂量 2011年对TNT、IDEAL、PROVE-ITTIMI、A to Z和SEARCH研究的meta分析显示,强化他汀类药物组NODM风险是中剂量组的1.12倍^[11]。2012年1项研究纳入153 840例绝经后女性受试者,发现基础应用他汀类药物患者NODM风险增加71%(校正潜在混淆因素后为48%)^[12]。2013年加拿大RCT研究证实,高、中剂量相较于低剂量他汀类药物,NODM风险分别增加30%,22%^[10]。2015年公布的METSIM研究发现,服用他汀类药物可增加46%的NODM风险,该研究证实了不同种类、剂量的他汀类药物NODM风险不同^[13]。2014年1项meta分析纳入14个RCT研究并随访2年,发现强化他汀类药物治疗后LDL-C $\leq$ 1.8 mmol·L⁻¹以及LDL-C浓度在1.8~2.59 mmol·L⁻¹时,NODM风险提高33%^[14]。较低的LDL-C水平及较高的LDL-C降幅是他汀类药物致NODM的危险因素^[15]。

1.2.3 糖尿病特定危险因素 糖尿病本身具有包括代谢综合征、空腹血糖升高、体质量指数(body mass index, BMI) >30 kg·m⁻²、HbA1c $\geq 6\%$ 、高血压、高胆固醇血症等特定危险因素,他汀类药物将增加具特定危险因素人群的NODM风险^[16]。2013年对TNT、IDEAL和SPARCL研究的回归分析发现基线空腹血糖 >100 mg·dL⁻¹、BMI >30 kg·m⁻²、空腹TG >150 mg·dL⁻¹和高血压为糖尿病的独立危险因素。合并2~4个糖尿病危险因素相较于不具或只具有1个危险因素的患者,NODM风险增加24%^[17]。2014年1项大规模RCT研究纳入2 016 094例研究对象,其中430 890例服用1种他汀类药物,平均随访5.43年发现,服用他汀类药物明显增加NODM风险,且多见于具有较高BMI指数患者,NODM风险随服药时间延长而增加^[18]。

1.2.4 基础疾病 2012年1项队列研究纳入了15 637例 >65 岁患有高血压和血脂异常患者,给予单种类他汀类药物治疗并观察5.5年发现,服用辛伐他汀和洛伐他汀NODM风险最高,服用阿托伐

他汀和瑞舒伐他汀风险最低,同时服用他汀类药物、利尿剂、 β 受体阻滞剂患者 NODM 风险更高^[19]。韩国 1 项基于健康保险审查和评估服务索赔数据库的信息研究共纳入 156 360 例缺血性心脏病患者,结果显示所有 94 370 例服用他汀类药物患者均可增加 NODM 风险^[20]。空腹血糖水平较高的肝移植患者应用他汀类药物也可增加 NODM 风险^[21]。甲状腺功能减退、与噻嗪类联用等亦可增加 NODM 风险^[22]。而家族性高胆固醇血症患者应用他汀类药物并不增加 NODM 风险^[23]。

1.2.5 年龄、性别和种族 2010 年的首个 meta 分析发现老年受试者 NODM 风险最高^[9]。有研究指出 40~60 岁的女性较 >65 岁的女性风险更高^[24]。亦有研究指出 65 岁以上及以下人群应用他汀类药物后出现 NODM 的风险相似^[25]。年龄是否是他汀类药物致 NODM 的危险因素有待进一步研究。美国一项研究结果显示绝经后女性服用他汀类药物可增加 NODM 风险^[12]。高剂量他汀类药物是导致西方人 NODM 高风险的原因,而对于南亚人群,由于糖尿病危险因素阈值较低且发病较年轻化, NODM 风险与他汀类药物应用相关度不大^[26]。对绝经后妇女使用他汀类药物与 NODM 风险的研究发现白种人、西班牙人、亚洲人风险分别为 1.49, 1.57, 1.78, 亚裔人群可能对他汀类药物致 NODM 发病更敏感^[27]。

1.2.6 “超级他汀”——匹伐他汀 第 3 代他汀类药物——匹伐他汀的降脂效果、安全性和耐受性良好,可能通过促进细胞分泌脂联素和瘦素、促进 HDL 合成、调节脂肪细胞分化成熟等机制促进 β 细胞分泌胰岛素以及外周组织摄取葡萄糖,维持正常的糖代谢^[28]。现有大部分医学证据表明匹伐他汀对糖代谢无不良影响,甚至可以改善胰岛素抵抗^[29]。2011 年发表的 J-PREDICT 研究将 1 269 例糖耐量异常患者分为 2 组,一组给予生活方式干预,另一组给予生活方式干预联合匹伐他汀 ($1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 治疗,结果发现 2 组 NODM 发生率分别为 18.6% 和 16.3%,匹伐他汀可显著降低 NODM 风险^[30]。2015 年发表的 PATROL 研究发现高脂血症患者服用匹伐他汀对 HbA1c 无影响^[31]。同年 1 项 meta 分析纳入了 15 个临床 RCT 研究,发现匹伐他汀未对患者糖代谢产生不利影响,未增加 NODM 风险^[28]。然而,2016 年发表的韩国基于电

子健康记录数据库的回顾性队列真实世界研究结果显示,不同种类他汀类药物致 NODM 风险没有统计学差异^[32]。截至目前,匹伐他汀对血糖影响的机制研究尚且不足,且多数 RCT 研究来自国外,在中国人群中的药物安全性尚需进一步研究。

当前已有足够的研究证实他汀类药物与 NODM 密切相关,且不同种类、剂量的他汀类药物致 NODM 的发生率不同。然而与保护心血管方面的受益相比,他汀类药物致 NODM 的风险微乎其微,但需严格把控用药剂量^[11]。

2 他汀类药物致 NODM 机制

2.1 影响胰岛素分泌

对服用洛伐他汀或辛伐他汀 6 个月、 β 细胞退化、血糖控制不佳而胰岛素敏感性未发生变化的 T2DM 患者进行追踪研究发现,胰岛素分泌水平对 NODM 影响相比胰岛素敏感性更大^[33]。

胰腺 β 细胞摄取葡萄糖产生 ATP,引起电压依赖性的 L 型 Ca^{2+} 通道开放,从而诱导 β 细胞分泌胰岛素,L 型 Ca^{2+} 通道功能障碍或变化可显著影响葡萄糖稳态^[34]。辛伐他汀可抑制 L 型 Ca^{2+} 通道,阻断葡萄糖诱导的大鼠胰岛细胞 Ca^{2+} 信号传导。抑制胆固醇合成与 Ca^{2+} 通道功能障碍的关联可能与细胞膜上脂筏结合蛋白的错误分选或 Ca^{2+} 通道亚基构象变化有关^[35]。

异戊二烯可上调脂肪细胞 GLUT4 表达从而增加葡萄糖摄取,异戊二烯合成的抑制在洛伐他汀诱导的胰岛素抵抗中起着关键作用。多萜醇是 N-连接糖基化的重要辅助因子,辅酶 Q10(Coenzyme Q10, CoQ10)是线粒体呼吸链生成 ATP 的必要组成部分。线粒体 ATP 的减少会导致 β 细胞中 ATP 依赖性 K^{+} 通道关闭,抑制胰岛素分泌^[34]。循环 CoQ10 主要通过 LDL 转运,洛伐他汀可降低循环和组织中 CoQ10 水平,可能通过减少 ATP 生成抑制 β 细胞分泌胰岛素。他汀类药物还可通过拮抗 HMG-CoA 还原酶受体 (HMG-CoA reductase receptor, HMGCR) 诱发 NODM。

他汀类药物可通过 2 种路径降低胆固醇:一是通过阻断 HMG-CoA 还原酶显著降低 LDL-C 的合成;二是通过上调肝脏及外周组织中 LDLR 的表达提高血液中 LDL-C 的清除率^[36]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)主要由肝脏合成和

分泌,可与特定蛋白质结合转送至内体/溶酶体室内降解。LDLR为PCSK9的主要靶点,PCSK9缺陷小鼠表现出肝脏LDLR表达的增加,导致循环LDL清除的增加以及低胆固醇血症,而PCSK9过表达则导致胆固醇水平升高。PCSK9严格控制胰腺中LDLR的表达可能有助于维持生理平衡以限制 β 细胞胆固醇超载。PCSK9不足将导致胰岛LDLR表达增加以及胆固醇酯的积聚,从而使胰岛素分泌受损^[37]。

瘦素是脂肪细胞分泌的另一种细胞因子类激素,可产生饱腹感并增加能量消耗。研究表明,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀治疗后瘦素水平的下降可对 β 细胞增殖和胰岛素分泌产生不利影响,从而导致糖尿病的发展^[38]。有研究提出辛伐他汀降低瘦素水平是由于抑制PI3K导致细胞内环磷酸腺苷的升高造成的^[39]。

2.2 影响胰岛素敏感性

葡萄糖转运体4(glucose transporter 4, GLUT4)负责外周胰岛素介导的横纹肌细胞和脂肪细胞对葡萄糖的摄取。GLUT4从细胞内到细胞膜的募集需要启动由胰岛素受体酪氨酸激酶磷酸化所刺激的信号级联。阿托伐他汀和洛伐他汀可降低GLUT4由细胞内至细胞膜的转移从而诱导胰岛素抵抗^[22]。小窝蛋白是重要的细胞膜蛋白。GLUT4在胰岛素刺激下可转移至细胞膜内小窝蛋白丰富的区域。阿托伐他汀能抑制GLUT4和小窝蛋白-1,从而导致肌肉、肝脏和脂肪组织对葡萄糖摄取的减少以及胰岛素抵抗^[40]。

他汀类药物可通过抑制必要的蛋白磷酸化和改变小G蛋白细胞分布诱发NODM。胰岛素或胰岛素样生长因子与胰岛素受体的结合引起胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)磷酸化,磷酸化的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或Akt)通过调节GLUT4向细胞膜的转移调控葡萄糖摄取^[41]。阿托伐他汀可剂量依赖性地降低IRS-1与Akt磷酸化,在脂肪细胞分化过程中下调IRS-1和IR- β 水平^[40]。RhoA和Rab4 2种小G蛋白可通过调节IRS-1与Akt磷酸化介导胰岛素信号转导。阿托伐他汀可诱导Rab4功能障碍下调GLUT4在细胞膜上的表达。RhoA可调节3T3-L1脂肪细胞中IRS-1活性,阿托伐他汀可降

低活性RhoA和Rab4在细胞膜的分布比例^[41]。

脂联素又称脂肪细胞补体相关蛋白,具有胰岛素增敏和抗炎作用,可抑制肝糖异生以及 β 细胞凋亡,还可促进 β 细胞团块重建^[42]。研究发现脂联素基因敲除小鼠的脂肪酸分解代谢中断且血清TNF- α 增加,当给予高脂/高蔗糖饮食时,胰岛素抵抗和血糖水平升高。由于低脂联素血症与胰岛素抵抗和肥胖相关,他汀类药物对脂联素水平的抑制可能是其致NODM的潜在机制^[34]。体内外研究证实应用阿托伐他汀和辛伐他汀与脂联素水平及胰岛素敏感性降低相关^[43]。在高胆固醇血症受试者中,辛伐他汀(10, 20, 40或80 mg·d⁻¹)治疗2个月可显著降低脂联素水平^[44]。

解偶联蛋白3(uncoupling protein 3, UCP3)可阻止线粒体中非酯化脂肪酸的聚集,肌细胞内TG水平升高可降低骨骼肌胰岛素敏感性。对接受辛伐他汀治疗人群的口服糖耐量和UCP3水平测试发现,葡萄糖不耐受与UCP3水平下降相关,这可能与他汀类药物诱导UCP3水平下降引起胰岛素抵抗有关^[45]。

动脉粥样硬化性脂蛋白(主要是LDL)水平增加是冠心病主要致病因素。降低LDL-C水平可降低心血管疾病的发生率和死亡率,LDL-C降低程度与心血管事件的减少直接相关。他汀类药物是LDL-C降低和达标的首选^[46]。他汀类药物还可通过改变脂蛋白颗粒大小诱导NODM。他汀类药物可增大极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C)颗粒,减小LDL-C、HDL-C颗粒和脂蛋白胰岛素抵抗评分,均有助于NODM的进展。而较大的LDL-C、HDL-C颗粒和较小的VLDL-C颗粒对NODM的进展具有反作用^[47]。瑞舒伐他汀可降低LDL-C和HDL-C颗粒大小,并降低脂蛋白胰岛素抵抗评分^[48]。

2.3 遗传多态性

孟德尔随机化分析发现HMGCR基因中2个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在他汀类药物拮抗HMGCR中发挥重要作用^[49]。每增加1个等位基因、LDL-C降低0.06 mol·L⁻¹、体重增加0.3 kg,腰围、血糖和胰岛素水平略有升高,这些变化常伴随约2%~6%的NODM风险^[22]。研究发现非糖尿病芬兰男性中有下列SNP的患者存在早期胰岛素释放受损或胰岛素原转化胰岛素

受损: TCF7L2、SLC30A8、HHEX、CDKN2B、CDKALI、MTNR1B、KCNJ11 和 IGF2BP2^[50]。随着胰岛素抵抗的进展, 遗传多态性可导致 HMG-CoA 还原酶失活, 进而导致 LDL-C 的显著降低以及体质量增加, 在针对他汀类药物的随机试验中已证实 *rs17238484-G* 等位基因与 NODM 风险增加相关^[49]。针对他汀类药物的 25 个具有心血管不良事件数据的 RCT 研究以及 12 个具有糖尿病不良事件数据的临床试验的再分析支持了这一假说^[51]。

2.4 对 miRNA 的影响

小非编码 RNA(miRNA)由 21~23 个核苷酸组成, 可调节基因表达, miRNAs 参与了糖尿病的进展^[52]。研究证实 miR-375, miR-7, miR-195, miR-126, miR-9, miR-96 和 miR-34a 在胰腺发育和胰岛素分泌中发挥作用, miR-7, miR-139, miR-145 和 miR-1 在胰岛素生长因子-1 受体表达中发挥作用^[53]。miRNAs 亦可调节胰岛素靶向组织中的胰岛素信号传导。T2DM 患者中存在约 60 个 miRNAs 的水平变化^[54]。

miRNAs 可通过调节脂质代谢、增强内皮功能、抑制炎症、改善斑块稳定性和免疫调节等途径介导他汀类药物药效, 还可通过 HMG-CoA 还原酶或间接靶向 CYP450, 导致他汀类药物治疗反应的个体差异^[55]。循环 miR-122 与胰岛素抵抗、肥胖、代谢综合征、T2DM 等相关, 阿托伐他汀治疗 12 个月可减少循环 miR-122。miR-30c 是脂质稳态中具有调节功能的 miRNA 之一, 在外泌体和 HDL3 上均有转运, 普伐他汀治疗显著增加了循环 miR-30c 的表达^[56]。miR-221/222 与内皮祖细胞的增殖密切相关, 阿托伐他汀可降低 CAD 患者的内皮祖细胞数量和 miR-221/222 水平^[57]。

3 降低他汀类药物致 NODM 风险的措施

3.1 生活方式干预

生活方式干预是诸多慢性代谢性疾病包括高血压、高血脂、糖尿病等的重要预防与治疗措施。改变生活方式也是预防 NODM 的重点。积极治疗肥胖、高血压等并发症, 定期检测血糖, 坚持适量运动与健康饮食等, 都可在他汀药物治疗获益的同时降低 NODM 风险^[58]。

3.2 特定人群减少剂量

老年患者是服用他汀类药物的主要人群。中

国指南建议老年人服用他汀类药物应从小剂量开始, 逐渐加量直至血脂达目标值, 同时应监测肝肾功能和肌酸激酶水平^[27]。小剂量和常规剂量的阿托伐他汀与瑞舒伐他汀可降低 TC、LDL-C 及非 HDL-C 水平, 安全性良好。国际血脂协会 2014 年建议一级预防中 LDL-C 的理想目标为 $<2.59 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、非 HDL-C 为 $<3.37 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 二级预防的 LDL-C 目标为 $<1.81 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、非 HDL-C 为 $<2.59 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。对于风险相对较低或存在其他危险因素的人群, 适用较为宽松的干预目标^[59]。

3.3 联合用药

他汀类药物仍为降脂药的首选, 然而随着依折麦布等胆固醇吸收抑制剂的出现, 可考虑联合用药, 以减少他汀类药物剂量依赖性的 NODM 风险。研究发现在给予替米沙坦和瑞舒伐他汀联合治疗 6 个月的高血压患者中, 胰岛素抵抗指数较基础值下降 29%, 而受试者空腹血糖及 HbA1c 在治疗前后无明显变化, 提示联用替米沙坦或许能降低他汀类药物致 NODM 风险^[60]。已有研究显示可通过补充外源性 CoQ10 治疗他汀类药物所致线粒体功能障碍, 但是否可以预防他汀类药物所致 NODM 尚不清楚^[61]。

3.4 避免药物相互作用

急性冠脉综合征患者是他汀类药物的获益人群, 在治疗中常联用阿司匹林与氯吡格雷。CYP3A4 在氯吡格雷转化为硫醇活性代谢产物的过程中发挥作用, 而辛伐他汀、洛伐他汀以及阿托伐他汀均经过 CYP3A4 途径代谢。氯吡格雷与这 3 种他汀类药物联用会竞争 CYP3A4 同一结合位点, 引发药物相互作用, 应避免联用^[62]。质子泵抑制剂经肝脏 CYP2C19 代谢, 常用质子泵抑制剂对 CYP2C19 抑制强弱为兰索拉唑>奥美拉唑>埃索美拉唑>雷贝拉唑>泮托拉唑。使用经 CYP2C19 代谢的瑞舒伐他汀如需加用质子泵抑制剂应选择对 CYP2C19 抑制较小的泮托拉唑或者雷贝拉唑, 以减少药物相互作用。

4 结语

他汀类药物已广泛应用于动脉粥样硬化性血管疾病的一级和二级预防, 基于人群的研究以及 meta 分析均证实长期应用他汀类药物可通过 β 细胞、外周组织及相关基因产生影响, 与 NODM 风险显著相关。合并糖尿病危险因素及基础疾病、

他汀类药物种类与用药剂量、年龄、性别、种族等均为 NODM 的危险因素。他汀类药物致 NODM 病理机制研究尚不足,可关注相关风险因素并采取相关防治措施如生活方式干预、特定人群减少剂量、联合用药、避免药物相互作用等降低此类疾病的发病率。在今后的临床治疗中,可考虑设定新的 LDL-C 目标值,使之既能降低 NODM 风险,又不增加心血管事件,同时可适当补充 COQ10,以阻止这种损伤。这或许可为今后的临床治疗提供新思路,但仍需设计严格的 RCT 试验进行进一步研究。

REFERENCES

- [1] PAN W B, SUN W J, YANG S, et al. LDL-C plays a causal role on T2DM: A Mendelian randomization analysis[J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2584-2594.
- [2] STONE N J, ROBINSON J G, LICHENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [3] FDA. Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs[EB/OL]. 2018-02-14. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
- [4] LI Y, YANG X, ZOU Y, et al. Association between statin use and physical function among older Chinese inpatients with type 2 diabetes[J]. *J Nutr Heal Aging*, 2020, 24(2): 194-197.
- [5] BELTOWSKI J, WOJCIKA G, JAMROZ-WISNIEWSKA A. Adverse effects of statins-mechanisms and consequences[J]. *Curr Drug Saf*, 2009, 4(3): 209-228.
- [6] SIRTORI C R. The pharmacology of statins[J]. *Pharmacol Res*, 2014(88): 3-11.
- [7] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A H, 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.
- [8] SIMSEK S, SCHALKWIJK C G, WOLFFENBUTTEL B H R. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type2 diabetes-the CORALL study[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(5):628-631.
- [9] SATTAR N, PREISS D, MURRAY H M, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.
- [10] CARTER A A, GOMES T, CAMACHO X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: Population based study[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2013(346): f2610. Doi: 10.1136/bmj.f2610.
- [11] PREISS D, SESHASAI S R, 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.
- [12] CULVER A L, OCKENE I S, 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.
- [13] ORESIC M, PONS I B, CEDERBERG H, et al. Serum lipidome as an independent predictor of progression to type 2 diabetes: The METSIM study[J]. *Diabetologia*, 2015: S23. Doi: 10.1172/jci.insight.130317.
- [14] CAI R R, YUAN Y, ZHOU Y, et al. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104922. Doi: 10.1371/journal.pone.0104922.
- [15] MASSON W, HUERÍN M, LOBO L M, et al. Impact of the 2019 European guidelines on diabetes in clinical practice: Real and simulated analyses of lipid goals[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2020, 7(1): 6. Doi: 10.3390/jcdd7010006.
- [16] CASULA M, MOZZANICA F, SCOTTI L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(5): 396-406.
- [17] WATERS D D, HO J E, BOEKHOLDT S M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: Effect of baseline risk factors for diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 148-152.
- [18] MACEDO A F, DOUGLAS I, SMEETH L, et al. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink[J]. *BMC Card Dis*, 2014, 14(1): 85.
- [19] MA T, CHANG M H, TIEN L, et al. The long-term effect of statins on the risk of new-onset diabetes mellitus in elderly Taiwanese patients with hypertension and dyslipidemia: A retrospective longitudinal cohort study[J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(1): 45-51.
- [20] LEE J, NOH Y, SHIN S, et al. Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: A population-based cohort study using the korean national health insurance claims database[J]. *Ther Clin Risk Man*, 2016(12): 1533-1543.
- [21] CHO Y, LEE M J, CHOE E Y, et al. Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels[J]. *Liver Transplant*, 2014, 20(5): 557-563.
- [22] ROBINSON J G. Statins and diabetes risk: How real is it and what are the mechanisms?[J]. *Cur Opin Lipidol*, 2015, 26(3): 228-235.
- [23] FUENTES F, ALCALA-DIAZ J F, WATTS G F, et al. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study[J]. *Int J Cardiol*, 2015(201): 79-84.
- [24] CHEN C W, CHEN T C, HUANG K Y, et al. Differential impact of statin on new-onset diabetes in different age groups: A population-based case-control study in women from an Asian country[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71817. Doi: 10.1371/journal.pone.0071817.
- [25] WANG K L, LIU C J, CHAO T F, et al. Statins, risk of

- diabetes, and implications on outcomes in the general population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14): 1231-1238.
- [26] SONAL SEKHAR M, UNNIKRISHNAN M K. South-Asian population has a higher likelihood for diabetes risk for statins regardless of potency[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(3): 283-284.
- [27] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10), 31: 937-953.
- [28] VALLEJO-VAZ A J, KONDAPALLY SESHASAI S R, KUROGI K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 409-418.
- [29] 闫芮, 马鑫, 吕冰慧, 等. 匹伐他汀对糖代谢影响的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(3): 185-189.
- [30] YAMAZAKI T, KISHIMOTO J, ITO C, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients[J]. *Diabetol Int*, 2011, 2(3):134-140.
- [31] AMABOLDI L, CORSINI A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 16:1-27.
- [32] YOON D, SHEEN S S, LEE S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus a real-world cohort study using a clinical research database[J]. *Medicine*, 2016, 95 (46): e5429.
- [33] BELLIA A, RIZZA S, LOMBARDO MF, et al. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(1): 197-203.
- [34] BRAULT M, RAY J, GOMEZ Y H, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms[J]. *Met Clin Experim* 2014, 63(6): 735-745.
- [35] XIA F Z, XIE L, MIHIC A, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic β -cells[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5136-5145.
- [36] BELTOWSKI J, WOJCICKA G, JAMROZ-WISNIEWSKA A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences[J]. *Curr Drug Saf*, 2009, 4(3): 209-228.
- [37] DA DALT L, RUSCICA M, BONACINA F, et al. PCSK₉ deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: The role of the low-density lipoprotein receptor[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(4): 357-368.
- [38] CHETBOUN M, ABITBOL G, ROZENBERG K, et al. Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: Role of leptin and adiponectin[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(6): 1966-1976.
- [39] MAEDA T, HORIUCHI N. Simvastatin suppresses leptin expression in 3T3-L1 adipocytes via activation of the cyclic AMP-PKA pathway induced by inhibition of protein prenylation[J]. *J Biochem*, 2009, 145(6): 771-781.
- [40] 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.
- [41] TAKAGURI A, SATOH K, ITAGAKI M, et al. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 107(1): 80-89.
- [42] RUSCICA M, BARAGETTI A, CATAPANO A L, et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions[J]. *Nutr Met Card Dis*, 2017, 27(5): 379-395.
- [43] KOH K K, QUON M J, SAKUMA I, et al. Effects of simvastatin therapy on circulating adipocytokines in patients with hypercholesterolemia[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(3): 434-437.
- [44] KOH K K, QUON M J, HAN S H, et al. Simvastatin improves flow-mediated dilation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 776-782.
- [45] LARSEN S, STRIDE N, HEY-MOGENSEN M, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: Relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 44-53.
- [46] DANCHIN N, ALMAHMEED W, AL-RASADI K, et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS)[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(10): 1087-1094.
- [47] MACKEY R H, MORA S, BERTONI A G, et al. Lipoprotein particles and incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): 628-636.
- [48] DUGANI S B, AKINKUOLIE A O, PAYNTER N, et al. Association of lipoproteins, insulin resistance, and rosuvastatin with incident type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 136-145.
- [49] SWERDLOW D I, PREISS D, KUCHENBAECKER K B, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: Evidence from genetic analysis and randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 351-361.
- [50] STANCÁKOVÁ A, KUULASMAA T, PAANANEN J, et al. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5, 327 nondiabetic Finnish men[J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 2129-2136.
- [51] LABOS C, BROPHY J M, SMITH G D, et al. Evaluation of the pleiotropic effects of statins[J]. *Arter Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 262-265.
- [52] GUAY C, ROGGLI E, NESCA V, et al. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease?[J]. *Trans Res*, 2011, 157(4): 253-264.
- [53] CHAKRABORTY C, GEORGE PRIYA DOSS C, BANDYOPADHYAY S. miRNAs in insulin resistance and diabetes-associated pancreatic cancer: The 'minute and miracle' molecule moving as a monitor in the 'genomic galaxy'[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(10): 1110-1117.

- [54] GALLAGHER I J, SCHEELE C, KELLER P, et al. Features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Gen Med*, 2010, 2(2): 9. Doi: 10.1186/gm130.
- [55] MOHAJERI M, BANACH M, ATKIN S L, et al. MicroRNAs: novel molecular targets and response modulators of statin therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(11): 967-981.
- [56] SODI R, EASTWOOD J, CASLAKE M, et al. Relationship between circulating microRNA-30c with total- and LDL-cholesterol, their circulatory transportation and effect of statins[J]. *Clin Chimica Acta*, 2017(466): 13-19.
- [57] MINAMI Y, SATOH M, MAESAWA C, et al. Effect of atorvastatin on microRNA 221/222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Investig*, 2009, 39(5): 359-367.
- [58] GUI Y J, LIAO C X, LIU Q, et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(9): 907-916.
- [59] BARTER P. International atherosclerosis society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia[J]. *Clínica E Investig En Arterioscler*, 2014, 26(1): 21-22.
- [60] RIZOS C V, MILIONIS H J, KOSTAPANOS M S, et al. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: A 24-week, randomized, open-label, prospective study[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(3): 492-505.
- [61] MURAKI A, MIYASHITA K, MITSUISHI M, et al. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance[J]. *J Appl Physiol Bethesda Md*, 2012, 113(3): 479-486.
- [62] SPENCE J D, DRESSER G K. Overcoming challenges with statin therapy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(1): e002497. Doi: 10.1161/jaha.115.002497.

收稿日期: 2020-01-12
(本文责编: 李艳芳)