

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.037

他汀类药物诱发新发糖尿病及发病机制研究进展

刘星雨, 怀文娟

(民航上海医院药剂科, 上海 200336)

摘要:目的 为临床合理选用他汀类药物提供依据。方法 查阅国外关于他汀类药物对新发糖尿病影响的相关文献,并进行归纳总结。结果 他汀类药物诱发新发糖尿病受他汀类药物类型、使用时间、剂量及患者自身因素影响;其主要可能原因,一是通过阻断胰岛B细胞钙离子通道、抑制甲羟戊酸合成途径等而减少胰岛素分泌;二是通过羟甲基戊二酰辅酶A受体(HMGCR)的基因多态性,减弱葡萄糖转运体4的表达,减少微囊蛋白、脂联素和瘦素等途径诱导胰岛素抵抗。结论 明确了临床所用他汀类药物与新发糖尿病的关系,有助于临床有针对性地选择合适的他汀类药物进行个体化治疗。

关键词:他汀类药物;新发糖尿病;发病机制;进展

中图分类号:R972+.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-129-04

Research Progress of Statins - Induced New - Onset Diabetes and Its Pathogenesis

LIU Xingyu, HUAI Wenjuan

(Department of Pharmacy, CAAC Shanghai Hospital, Shanghai, China 200336)

Abstract: **Objective** To provide a basis for the rational use of statins in the clinic. **Methods** The relevant foreign literature about the influence of statins on new-onset diabetes in recent years were reviewed and summarized. **Results** New-onset diabetes induced by statins was affected by the types, time period of use and dosage of statins, and the patient's conditions. The possible mechanisms of inducing new-onset diabetes were mainly divided into two categories: 1) blocking the calcium-ion channel of pancreatic beta-cell and inhibiting the synthesis pathway of hydroxymethylpentanoic acid to reduce insulin secretion; 2) inhibiting the expression of glucose transporter 4 through HMGCR gene polymorphism, reducing of microcapsule proteins, adiponectin and leptin to increase insulin resistance. **Conclusion** The relationship between statins used in the clinic and new-onset diabetes is clarified, which is helpful for the clinical selection of appropriate statins for individual treatment according to the etiological factors of patients.

Key words: statins; new-onset diabetes; pathogenesis; progress

他汀类药物可减少胆固醇合成,是预防动脉粥样硬化性心血管疾病的重要药物。2012年,美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局分别发布了关于“他汀类药物可升高糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血糖”“对糖尿病高危人群能增加新发糖尿病风险”的警告。高血糖能加速动脉粥样硬化,“葡萄糖假说”认为,该疾病可直接导致心血管疾病发生,心血管疾病是糖尿病患者发病和死亡的最主要原因^[1]。他汀类药物诱发新发糖尿病的机制尚不明确,不同他汀类药物的诱发概率也不相同。鉴于此,查阅了国外2000年以来他汀类药物对血糖浓度影响的相关文献,对他汀类药物与新发糖尿病间的关系及其发病机制进行综述,为临床合理选用该类药物提供依据。

1 临床证据

SUKHIJA等^[2]对345417名退伍军人进行的研究结果显示,与未服用他汀类药物的患者相比,无论使用何种他汀类药物,糖尿病与非糖尿病患者空腹血糖均升高。SATTAR等^[3]检索了Embase, Medline, Cochrane等数据库1994年至2009年的英文文献,共收集相关信息2841份,排除他汀类药物比较研究、入选样本量≤1000例的研究及平均随访时间≤1年的研究后,纳入13个以他

汀类药物为研究对象,以心脑血管事件为观察终点,以安慰剂或标准护理为对照的大样本临床研究。结果显示,其中6项已发表新发糖尿病资料;其中7项原始研究中新发糖尿病诊断标准不统一,但每人至少有1次随访空腹血糖结果,在Meta分析中统一了新发糖尿病诊断标准,对约每6个月监测1次空腹血糖的研究,须2次空腹血糖≥7.0 mmol/L;对随访周期大于6个月且仅1次空腹血糖记录的研究,须空腹血糖≥7.0 mmol/L。这13项研究中共纳入91140例无糖尿病患者,合并分析发现,他汀类药物有轻度增加新发糖尿病风险[OR=1.09, 95% CI(1.02, 1.17)];与安慰剂对照组或标准护理对照组相比,他汀类药物治疗组新增174例新发糖尿病患者,即随访期间新发糖尿病风险增加9%,新发糖尿病风险可表示为每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例新发糖尿病患者。

LEE等^[4]观察40000例患者后发现,他汀类药物使用者的糖尿病发生率高于不使用者[7.6%比5.7%, HR=1.66, 95% CI(1.49, 1.85)]。

但HAN等^[5]通过前瞻性、随机、双盲试验分析,比

较了急性冠脉综合征患者在 3 年随访期间匹伐他汀高剂量(4 mg)组和低剂量(1 mg)组的新发糖尿病风险。在原研究的 1 044 例患者中,667 例 2 型糖尿病高危患者纳入亚组分析。结果匹伐他汀低剂量组和高剂量组的新发糖尿病发生率相当($P=0.36$),表明匹伐他汀不会导致患者的血糖参数恶化。

PARK 等^[6]随机抽取 500 例每天接受大剂量匹伐他汀(4 mg)或阿托伐他汀(20 mg)持续治疗 24 个月的患者,检测其 HbA_{1c} 水平及其他生物标志物时发现,强化剂量的阿托伐他汀可能比强化剂量的匹伐他汀更易诱发新发糖尿病,这种差异可能源于两者对脂联素影响的差异。

2 危险因素

2.1 他汀类药物类型

KOSTAPANOS 等^[7]认为,他汀类药物较高的致新发糖尿病倾向可能与其亲脂性有关,亲脂性他汀类(如辛伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀)较亲水性他汀类(如瑞舒伐他汀和普伐他汀)更易诱发新发糖尿病。与亲水性他汀类药物相比,亲脂性他汀类药物对细胞膜具有更强的亲和力,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。

2.2 他汀类药物剂量

既往的回顾性研究结果支持高剂量他汀类药物致糖尿病风险增加的论点。PREISS 等^[8]的荟萃分析发现,强化剂量他汀类药物增加新发糖尿病的风险大于中等剂量,在 32 752 例非糖尿病患者中,强化组(阿托伐他汀或辛伐他汀 80 mg/d)有 1 449 例新发糖尿病,中等剂量组(辛伐他汀 10~40 mg/d 和阿托伐他汀 10 mg/d)有 1 300 例新发糖尿病;强化组相较中等剂量组,每年每 1 000 例患者中会额外增加 2 例新发糖尿病,但可减少 6.5 例心血管事件。CHAN 等^[9]的回顾性分析发现,匹伐他汀能大幅提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,不太可能引发新发糖尿病,且匹伐他汀在降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)方面具有剂量依赖性,高危患者可首选高剂量匹伐他汀治疗。

2.3 他汀类药物使用时间

MACEDO 等^[10]研究发现,新发糖尿病风险随他汀类药物使用时间的延长而升高,但随年龄的增长而降低,提示他汀类药物短期和长期应用可能给患者带来不同的风险获益比。

2.4 其他高危影响因素

包括女性、高龄、亚洲人种及患者本身存在糖尿病的危险因素[如高空腹血糖、高体质量指数(BMI)、高三酰甘油、高 LDL-C、低 HDL-C、高血压等]。WATERS 等^[11]的荟萃分析提示,合并 2~4 个糖尿病危险因素的患者,大剂量使用阿托伐他汀会显著增加新发糖尿病的风险。

3 可能作用机制

3.1 影响胰岛素分泌

阻断胰岛 B 细胞钙离子通道:细胞内钙离子浓度主要受电压门控钙通道的开放控制,可诱导胰岛 B 细胞分泌胰岛素^[12],而胰岛细胞中钙离子浓度依赖于细胞内胆固醇的含量,内源性胆固醇能激活胰岛 B 细胞膜上电压依赖性 L-型钙离子通道,从而导致钙离子内流。他汀类药物对内源性胆固醇合成的抑制会阻断 L-型钙离子通道介导的钙内流,降低胰岛 B 细胞内钙离子浓度,进而影响胰岛素的分泌^[13]。这也是脂溶性他汀类药物(如阿托伐他汀和辛伐他汀)影响血糖的机制。

抑制甲羟戊酸合成:他汀类药物在抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)转化为甲羟戊酸和降低胆固醇含量的同时,也可能改变细胞信号通路,抑制甲羟戊酸、辅酶 Q₁₀、法尼基焦磷酸(FPP)、香叶基焦磷酸(GGPP)等中间产物的合成。小分子 G 蛋白在葡萄糖和钙离子诱导的胰岛素分泌中发挥重要作用,而小分子 G 蛋白在被转运到细胞膜上与相应的效应蛋白结合并发挥作用前需异戊二烯化和甲基化等转录后修饰,这是生理性胰岛素分泌的重要步骤。异戊二烯化修饰由 FPP 和 GGPP 催化完成,他汀类药物可抑制甲羟戊酸合成,从而影响 FPP 和 GGPP 对 G 蛋白异戊二烯化的修饰,阻断葡萄糖和钙离子对胰岛素分泌的诱导作用^[14]。

3.2 降低辅酶 Q₁₀ 水平、减少三磷酸腺苷(ATP)生成及导致线粒体损伤

辅酶 Q₁₀ 是甲羟戊酸的代谢产物之一,在胰岛素分泌过程中起重要作用,也是线粒体能量电子传递链和 ATP 生成过程中的重要成分之一^[15]。他汀类药物对甲羟戊酸合成的抑制即抑制了辅酶 Q₁₀ 的合成,影响线粒体中 ATP 的生成,从而减少 ATP 依赖性胰岛素分泌^[16]。辅酶 Q₁₀ 还可造成生长因子信号通路受损、减弱线粒体功能,导致胰岛素分泌减少和葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)转位减少^[17]。

3.3 血浆胆固醇促炎性反应

他汀类药物虽有抗炎作用,但其在胰岛 B 细胞中对胆固醇合成和脂质稳态的破坏可能促进炎性反应。DONATH 等^[18]指出,HMG-CoA 抑制剂可诱导 LDL-C 受体上调,以补充细胞内的消耗,这可能会导致细胞内胆固醇浓度升高,引发免疫反应及有害的炎性级联反应,损害细胞功能的完整性。BESSELING 等^[19]的研究证明,家族性高胆固醇血症(FH)患者 2 型糖尿病的患病率明显低于未受影响的亲属(1.75% 比 2.93%, $P<0.01$)。由于 FH 中的高胆固醇血症与 LDL-C 受体细胞外胆固醇转运受损密切相关。因此推断 LDL-C 受体介导的胰岛 B 细胞内胆固醇增加与胰岛素分泌受损可能直接相关。

3.4 引起胰岛素抵抗

羧甲基戊二酰辅酶A受体(HMGCR)的基因多态性:基因多态性是导致他汀类药物诱导胰岛素抵抗的重要因素之一^[20-21]。STANÁKOVÁ等^[22]研究发现,在5327名非糖尿病芬兰男性中,有TCF7L2,SLC30A8,HHEX,CDKN2B,CDKALI,MTNR1B,KCNJ11,IGF2BP2基因片段的患者均会出现早期胰岛素释放受损或胰岛素原转化受损。在孟德尔随机分析中,HMGCR基因中有2个单核苷酸多态性基因(SNPs),Rs17238484-G被认为是他汀类药物抑制HMGCR的相关基因^[23]。LABOS等^[24]的研究发现,该基因每增加1个等位基因,就会部分减弱HMG-CoA还原酶的活性,并减弱LDL-C水平,增大腰围、BMI,升高血糖、血浆胰岛素水平,增加2型糖尿病风险。

抑制GLUT4表达:脂肪细胞是胰岛素作用的靶组织之一。胰岛素分泌后,脂肪细胞对葡萄糖的摄取增加,该过程需以GLUT4为载体^[25]。GLUT4从细胞内转移到质膜,受胰岛素受体酪氨酸激酶磷酸化的调控。BETTERIDGE等^[26]的研究表明,脂溶性他汀类药物能降低脂肪细胞中GLUT4的表达,从而减少GLUT4的总体量。当胰岛素作用于脂肪细胞时,载体量的不足导致进入脂肪细胞的葡萄糖减少,引起血糖升高。阿托伐他汀和洛伐他汀已被证明可通过减少GLUT4向细胞膜的转运而诱导胰岛素抵抗^[27]。GANESAN等^[28]在体外试验中发现,加入甲羟戊酸可逆转他汀类药物对GLUT4基因表达的影响,进一步证明了他汀类药物对GLUT4表达的影响是由类异戊二烯胆固醇前体的合成减少所致。

减少微囊蛋白产生:微囊蛋白属重要细胞质膜蛋白,是非胰岛素依赖型糖尿病的早期标志物^[12]。当受到胰岛素刺激,GLUT4被转运到富含微囊蛋白的细胞膜。阿托伐他汀能在肝脏、肌肉、脂肪组织中减少GLUT4和微囊蛋白,导致葡萄糖摄入减少和胰岛素抵抗,并导致高血糖和高胰岛素血症。

减少脂联素产生:脂联素也叫脂肪联接蛋白,属脂肪细胞特异的30kDa分泌蛋白,有胰岛素增敏作用。在活体试验模型中,脂联素在脂肪组织中的过表达能增强胰岛素敏感性,删除脂联素基因,该影响即消失。脂联素可抑制肝糖异生,并对胰腺细胞具有抗凋亡活性,促进胰腺细胞质量的重建^[29]。由于低脂联素血症与胰岛素抵抗和肥胖相关,他汀类药物抑制脂联素水平是新发糖尿病的潜在机制^[12]。KOH等^[30]在细胞水平和人体中的研究表明,他汀类药物(如辛伐他汀和阿托伐他汀)的使用与脂联素水平的降低及胰岛素抵抗有关。

减少瘦素产生:另一种脂肪细胞分泌的激素是瘦素,是一种类似细胞因子的激素,通过诱导饱腹感和增

加能量消耗,在能量代谢中起重要调节作用。人类的瘦素由146个氨基酸组成,以单体或与可溶性瘦素受体结合的方式在血液中循环^[31],能增强胰岛B细胞的作用。采用阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀治疗,相关的瘦素减少,会对非细胞增殖和胰岛素分泌产生负面影响,从而导致糖尿病发生^[32]。辛伐他汀降低瘦素是抑制PI3K导致细胞内环磷酸腺苷(cAMP,一种蛋白激酶A激活剂)升高的结果。也许瘦素分泌的抑制是导致活化的蛋白激酶A减少的原因^[33]。

3.5 其他可能机制

他汀类药物诱发新发糖尿病还可能与解偶联蛋白3(UCP3)相关。LARSEN等^[33]2013年研究了辛伐他汀治疗个体的口服糖耐量试验和UCP3,发现在接受辛伐他汀治疗的受试者中,葡萄糖耐受不良和UCP3减少同时发生,推测他汀类药物诱导的胰岛素抵抗是该类药物诱导的UCP3减少的结果。

此外,他汀类药物诱发糖尿病还可能与mRNAs有关。研究发现,mRNAs可通过调节脂质代谢、增强内皮功能、抑制炎症反应、改善斑块稳定性和免疫调节等途径介导他汀类药物的正向多效性作用^[34]。

4 结语

他汀类药物能升高血糖水平或增加新发糖尿病发生风险,临床应警惕,尤其对于存在易患糖尿病风险、老年、强化他汀治疗及长期使用他汀类药物治疗的患者,应监测血糖和相关生化指标。临床医师可结合患者的性别、年龄、种族及是否合并糖尿病的高危因素等综合评估,谨慎选择合适的他汀类药品种与剂量。

参考文献

- [1] HAAS AV, MCDONNELL ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2017, 47(1): 51-63.
- [2] SUKHIJA R, PRAYAGA S, MARASHDEH M, et al. Effect of statins on Fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients[J]. J Invest Med, 2009, 57(3): 495-499.
- [3] SATTAR N, PRESISS D, MURRAY H, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 735-742.
- [4] LEE SE, SUNG JM, CHO IJ, et al. Risk of new-onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender: results from a nationwide health-screening cohort[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195459.
- [5] HAN SJ, SOON JH. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg Versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 162.
- [6] PARK JB, JUNG JH, YOON YE, et al. Long-term effects of high-dose pitavastatin on diabetogenicity in comparison with

- atorvastatin in patients with metabolic syndrome (LESS – DM): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trial*, 2017, 18(1):501.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] CHAN P, SHAO L, TOMLINSON B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019, 20(1):103 – 113.
- [10] MACEDO AF, DOUGLAS I, SMETTH L, et al. Stains and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research data link[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:85.
- [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] BRAULT M, RAY J, GOMEZ YH, et al. Statin treatment and new – onset diabetes: A review of proposed mechanisms[J]. *Metabolism – Clinical and Experimental*, 2014, 63(6):735 – 745.
- [13] COLE JB, ARENS AM, LAES JR, et al. High dose insulin for beta – blocker and calcium channel – blocker poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10):1817 – 1824.
- [14] AMIN R, CHEN HQ, TANNOUS M, et al. Inhibition of glucose – and calcium – induced insulin secretion from betaTC3 cells by novel inhibitors of protein isoprenylation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(1):82 – 88.
- [15] BLIZNAKOV EG. Diabetes and the role of isoprenoid biosynthesis[J]. *FEBS Lett*, 2002, 525(1/2/3):169 – 170.
- [16] MABUCHI H, HIGASHIKATA T, KAWASHIRI M, et al. Reduction of serum ubiquinol – 10 and ubiquinone – 10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(2):111 – 119.
- [17] ROBINSON JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(3):228 – 235.
- [18] DONATH MY, BÖNI – SCHNETZLER M, ELLINGSGAARD H, et al. Islet inflammation impairs the pancreatic beta – cell in type 2 diabetes[J]. *Physiol Bethesda Md*, 2009, 24:325 – 331.
- [19] BESSELING J, KASTELEIN JJP, DEFESCHE JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2015, 313(10):1029 – 1036.
- [20] RUSCICA M, MACCHI C, MORLOTTI B, et al. Statin therapy and related risk of new – onset type 2 diabetes mellitus[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2014, 25(5):401 – 406.
- [21] SATTAR N, TASKINEN MR. Statins are diabetogenic – myth or reality? [J]. *Atherosclerosis Supplements*, 2012, 13(1):1 – 10.
- [22] STAN ÁKOVÁ 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.
- [23] SWERDLOW DI, PREISS D, KUCHENBAECKER KB, et al. HMG – coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: Evidence from genetic analysis and randomised trials[J]. *The Lancet*, 2015, 385(9965):351 – 361.
- [24] LABOS C, BROPHY JM, SMITH GD, et al. Evaluation of the pleiotropic effects of statins[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2018, 38(1):262 – 265.
- [25] KHAN AH, PESSIN JE. Insulin regulation of glucose uptake: A complex interplay of intracellular signalling pathways[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(11):1475 – 1483.
- [26] BETTERIDGE DJ, CARMENA R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(2):99 – 110.
- [27] ROBINSON JG. Statins and diabetes risk: How real is it and what are the mechanisms? [J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2015, 26(3):228 – 235.
- [28] GANESAN S, ITO MK. Coenzyme Q10 ameliorates the reduction in GLUT4 transporter expression induced by simvastatin in 3T3 – L1 adipocytes[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(4):251 – 260.
- [29] RUSCICA M, BARAGETTI A, CATAPANO AL, et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions[J]. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2017, 27(5):379 – 395.
- [30] KOH KK, QUON MJ, SAKUMA I, et al. Effects of simvastatin therapy on circulating adipocytokines in patients with hypercholesterolemia[J]. *International Journal of Cardiology*, 2011, 146(3):434 – 437.
- [31] CHETBOUN M, ABITBOL G, ROZENBERG K, et al. Maintenance of redox state and pancreatic beta – cell function: Role of leptin and adiponectin[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2012, 113(6):1966 – 1976.
- [32] 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]. *Journal of Biochemistry*, 2009, 145(6):771 – 781.
- [33] LARSEN S, STRIDE N, HEY – MOGENSEN M, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: Relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61(1):44 – 53.
- [34] MOLLAZADEH H, ATKIN SL, BUTLER AE, et al. The effect of statin therapy on endoplasmic reticulum stress[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 137:150 – 158.

(收稿日期:2020 – 06 – 10)