

# 他汀类药物与新发糖尿病之间的关系

马依热·阿不都拉, 付真彦\*

新疆医科大学第一附属医院冠心病二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

## 摘要

观察性研究、随机对照临床试验及meta分析表明, 中等强度的他汀类药物使NOD风险增加约11%, 其中有12%的人可能会转而服用高强度他汀类药物, 因此与安慰剂组相比, 高强度的他汀类药物可能使NOD风险增加20%或更多。而这其中有许多其他变量参与。但他汀类药物可能导致NOD发生的机制尚未完全明确。遗传学研究将HMG-CoA还原酶抑制与糖尿病风险和体重增加联系起来。除外, 我们对被研究最广泛的潜在机制, 即他汀类药物诱导的胰岛素抵抗的理解仍然远远不完整。而且, 许多数据来源于分离的细胞系统或动物模型中的体外研究, 其可能与人类相关或不相关。当医生给患者开他汀类药物处方时, 应该警告患者该药物有轻微的糖尿病风险, 并告诉他们适度的生活方式改善既可消除他汀类药物的糖尿病风险, 也可改善他汀类药物以外的心血管风险。医生还应检测患者他汀类药物使用后的血糖情况, 包括最常见的HbA1c、FBG, 并根据检查结果制定患者的生活方式和护理措施。

## 关键词

他汀类药物, 新发糖尿病, HMGCoA还原酶抑制, 低密度脂蛋白胆固醇, 2型糖尿病, 不良反应

# Relationship between Statins and New Onset Diabetes Mellitus

Mayire·Abudula, Zhenyan Fu\*

II Department of Cardiovascular Disease, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Observational studies, randomized controlled clinical trials, and meta-analysis have shown that

\*通讯作者。

**moderate intensity statins increase the risk of NOD by around 11% with a potential further 12% moving to high-intensity statins, such that high intensity may increase risk by 20% or more relative to placebo. There are many other variables involved in this. However, the mechanism by which statins may cause NOD has not been not fully understood. Genetic studies have linked HMG-CoA reductase inhibition to diabetes risk and weight gain. In addition, our understanding of the most widely studied underlying mechanism, statin induced insulin resistance, is still far from complete; moreover, much data derives from in vitro studies in isolated cell systems or animal models, which may or may not be relevant to humans. Patients should be warned about a slight diabetes risk when prescribed statin and told that modest lifestyle improvements can not only nullify diabetes risk, but also improve cardiovascular risks beyond statins. Doctors should also measure glycemia status post statin commencement, most commonly with HbA1c, FBG, and tailor lifestyle advice and care dependent on the results.**

## Keywords

Statins, Newonset Diabetes, HMGCoA Reductase Inhibition, LDL-C, T2DM, Adverse Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

他汀类药物有效降低 LDL-C 水平来预防首次和复发性心血管事件(包括 T2DM 患者)的疗效是毋庸置疑的[1] [2], 而且大规模的临床实验也验证了其治疗的安全性、有效性及较低的不良事件发生率。但符合该临床试验纳入标准的特定人群接受他汀类药物治疗时间相对较短, 而少见的不良反应可能只有大量患者长期暴露于该因素后才会出现或更明显。

2008 年, Jupiter 试验[3]提出, 与安慰剂组相比, 25%的瑞舒伐他汀使用患者被诊断为 T2DM, 尽管使用瑞舒伐他汀组的心血管风险降低了 44%; 该报道引起了学术界对他汀类药物影响血糖的广泛关注; 随后的观察性研究[4] [5] [6] [7]、随机对照试验[8] [9]和 meta 分析[10] [11] [12]证明, 他汀类药物可诱发 NOD, 且高强度他汀类药物治疗比中等强度他汀类药物更容易引起 NOD; 中等强度他汀类药物使 NOD 风险增加约 11%, 其中 12%的人可能转而服用高强度他汀类药物[13], 因此与中强度用药组相比, 高强度他汀类药物可能使 NOD 风险增加 20%或更多(4%~22%) [14]; 除外, 在合并症相关负担较重的老年患者中, 长期使用他汀类药物可能会增加他汀类不良反应的风险, 而其获益较小[15] [16]。这种情况下, 临床医生应该评估每个患者的总体心血管风险, 来更好地分析该患者服用他汀类药物治疗的临床获益及其风险, 并确保他汀类药物对每个患者的益处大于其风险。

## 2. 遗传学告诉我们什么?

他汀类药物可能导致 NOD 发生的机制尚未完全明确。他汀类药物抑制 HMG-CoA 还原酶活性似乎是一个关键机制[17]。因为 HMG-CoA 还原酶是胆固醇从头生物合成途径(甲羟戊酸(MVA)途径)中的关键限速酶。他汀类药物部分可逆的竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶转化成甲羟戊酸, 从而阻断内源性胆固醇, 进而引起肝脏和外周组织中的 LDL 受体(LDLR)表达增加, 导致血液中 LDL-C 去除增加 50%以上[18]; 遗传学研究将 HMG-CoA 还原酶抑制与糖尿病风险和体重增加联系起来。一项采用孟德尔随机化原则的研究表明, 他汀类药物对 NOD 风险的影响与 HMG-CoA 还原酶活性降低有关[19]。在大规模人群中测量

了与较低血浆 LDL-C 浓度相关的 HMG-CoA 还原酶基因单核苷酸多态性, 并确定了与体重、体重指数 (BMI)、腰围、血糖、胰岛素和 T2DM 风险之间的关系并提出 HMG-CoA 还原酶活性降低与 LDL-C 降低、T2DM 风险轻微增加和体重显著增加(糖尿病发生的已知促成因素)相关。这些结果提示糖尿病的风险与 HMG-CoA 还原酶活性的抑制程度和他汀类药物的效力相关。与 BMI 的相关性在统计学上是可靠的, 并提供了 HMG-CoA 还原酶效应下游的可能机制, 即: BMI 升高导致胰岛素抵抗增加和 NOD 的发生[20]。然而, 在高强度和低强度他汀类药物试验中, 体重无明显的差异, 从表面上看, 这似乎不利于解释糖尿病风险的增加。然而, 体重是脂肪重(即体脂重)和去脂体重(又称瘦体重, 通常以反映人体肌肉量)的复合物, 由于患有心血管疾病的患者往往会因无意中的减肥, 体重随着时间的推移而减轻, 他汀类药物诱导的脂肪增长的任何信号可能也随之减弱或丢失[20]。

其他使用基因分析和新的 Egger 回归分析的研究[21]表明, 他汀类药物对糖尿病的影响, 与他汀类药物的心血管益处一致, 很可能完全可以通过他汀类药物对 LDL-c 水平的影响来解释。换句话说, LDL-C 越低, NOD 风险越高[22], 而多效性作用不太可能解释他汀类药物升血糖的作用。而在观察性研究及系统性 meta 分析[12]中提出: 新发糖尿病的风险也似乎与 LDL-C 浓度无关, 可能是由于他汀类药物本身的原因引起的; 所以, LDL-C 的减少程度还是取决于 HMG-CoA 还原酶活性的抑制程度, 而且这些结果与早期的遗传学研究数据以及比较高强度他汀类药物影响的试验数据一致。

### 3. 他汀类药物的糖尿病风险机制: 基本未知

他汀类药物增加糖尿病风险的机制尚未达成明确共识。最有说服力的作用途径是他汀类药物诱导的体重增加, 因为体重超标是糖尿病发病机制的一个关键特征。采用孟德尔随机化原则的研究表明, 他汀类药物对糖尿病风险的影响约有一半可能是由于其对体重的影响[23]。然而, 该试验数据显示, 与安慰剂/标准对照组相比, 体重仅略有增加(~0.3 Kg), 这数值似乎太小, 无法解释他汀类药物引起糖尿病风险高出 10%~20% 的原因, 除非他汀类药物诱导的体重增加又通过他汀对肌肉质量的细微减少作用而减弱。在一项他汀类药物随机对照试验中[24]提示, 他汀类药物治疗使肌酸激酶中值略微升高, 约为正常上限的 0.02 倍。该结果临床意义虽然不大, 但肌酸激酶水平的小幅上升确实在大程度上反映了肌肉质量或功能的变化, 而有没有增加糖尿病风险这一点尚不确定, 需要更多的研究来梳理他汀类药物对身体成分的影响。

对于他汀类药物引起的糖尿病效应, 很难提供一个全面的观点, 因为我们对被研究最广泛的潜在机制, 即他汀类药物诱导的胰岛素抵抗增加和/或胰岛素分泌降低的潜在机制的理解仍然远远不完整。一项针对一群非糖尿病男性的研究结果支持了这种双重机制的存在[4], 该研究表明, 与不使用他汀类药物的人相比, 他汀类药物使用者的 NOD 风险高 46%, 同时胰岛素分泌显著减少 12%, 胰岛素抵抗增加 24.3%。一些体外和体内的研究数据表明, 他汀类药物通过减少甲羟戊酸途径产物的合成, 增加  $\beta$  细胞中胆固醇负荷, 导致  $\beta$  细胞功能受损, 导致胰岛素敏感性和胰岛素释放降低, 但是, 支持这一结论的证据基础总体上相当薄弱。而且, 许多数据来源于分离的细胞系统或动物模型中的体外研究[25], 其可能与人类相关或不相关。

### 4. 他汀类药物与糖尿病之间的临床相关性

他汀类药物治疗在一级和二级 ASCVD 预防人群中已显示出压倒性的心血管益处。一项具有里程碑意义的 CTT 研究[26]表明, 他汀类药物治疗每降低 LDL-C 水平 38.67 mg/dL (1 mmol/L), 可使每年心血管事件风险降低四分之一。这种关系在很大程度上与年龄、性别、基线 LDL-C 水平或既往心血管疾病无关。在心血管风险相同的男性、女性中, 主要心血管事件的减少程度相似; 据估计, 在一级和二级 ASCVD 预防人群中, 每 10,000 名患者在 5 年内接受他汀类药物治疗, 将分别预防近 500 和 1000 起主要血管事

件, 以实现持续的 77 mg/dL (2 mmol/L) LDL-C 绝对降低[27]。在这一框架下, 估计有 100 名患者可能会出现新发的 2 型糖尿病[26]; 而这其中有许多其他变量参与, 包括糖尿病前期、中心性肥胖、血脂异常、高血压、生活方式和其他药物等, 其中最明显的是糖皮质激素[28]; 获益与其危害相比较, 他汀引起的新发糖尿病应被视为血糖水平升高的诊断, 而不是他汀类药物本身的硬性结果。这种糖尿病风险也是可以预测的, 在糖尿病风险因素较高的人群中, 其患的糖尿病的风险绝对值较高, 因为他们更接近糖尿病诊断的阈值; 而且, 这类患者的心血管风险通常也高于平均水平。相反, 那些没有或仅有极少糖尿病危险因素的人在服用他汀类药物时转化为糖尿病的绝对风险较低。

因此, 对糖尿病风险的担忧很少成为停用他汀类药物的理由, 但即使该风险是适度的, 也应向患者提及, 特别是因为简单的生活方式改变就可以缓解糖尿病风险。患者还应被告知, 任何适度的、理想的、可持续的生活方式改变也将有助于预防他汀类药物治疗以外的血管事件。通过这种方式, 向患者传达他汀类药物相关的糖尿病风险是一个重要观点, 以帮助确保他们比其他人更认真地对待生活方式的改变。

而且, 在已经患有糖尿病的患者中, 他汀类药物对 HbA1c 的总体变化的影响通常很小的[29], 以至于目前临床上很少关注这一点。不过, 应该会有更多关于这一点的的多从他汀类药物的试验结果的重新分析中得出。当然, 应该记住的是, 即使糖尿病患者服用他汀类药物后 HbA1c 确实会轻度升高, 但是对微血管的影响可能经过多年后才会出现(如果有的话); 而且他汀类药物诱导的新发糖尿病对微血管风险的影响可能与一般的糖尿病不同, 但这一点也需要更多的数据来证明。

最后, 值得注意的是, 大多数关于他汀引起新发糖尿病的实验数据分析存在诸多不足, 包括缺乏对新发糖尿病的标准定义、缺少对血糖、糖化血红蛋白的测定, 除大多数诊断的试验数据是在事后收集的, 方法多种多样, 从重复测试空腹血糖、糖化血红蛋白到医生诊断的糖尿病。因此最后得出的结论都存在一定的差异性; 所以, 他汀类药物对于新发糖尿病或糖尿病恶化的影响目前仍需进一步探究。

## 5. 总结

有明确的证据证明, 他汀类药物对新发糖尿病的发生有着很小但却很重要的影响。他汀类药物强度越大, NOD 相对风险越高, 而当他汀类药物强度为基线水平时, 患者糖尿病风险因素越多, 其发生 NOD 的绝对风险越大。然而, 这类患者通常具有较高的心血管风险。他汀类药物可适度提高血糖水平, 但其潜在机制仍不完全明确。轻微的体重增加可能是关键, 但仍需要更多的研究来证明他汀对身体组成成分、组织胰岛素敏感性及  $\beta$  细胞功能的影响。关于他汀类药物引起的 HbA1c 水平变化, 应该进一步研究 HbA1c 升高的速度以及是否随着时间的推移持续升高, 以及一旦停止他汀类药物后 HbA1c 是否下降以及下降的速度。

目前, 他汀类药物对主要心血管疾病的获益超过了其对糖尿病风险的影响; 在 5 年内, 每 100~200 名他汀类药物接受者中会发生 1 例糖尿病病例, 至少在目前他汀类药物治疗的心血管风险阈值下, 对主要血管结局的益处是 10 倍以上。临床上, 医生需要就开始服用他汀类药物时糖尿病风险可能会适度增加的可能性向患者提供咨询, 并建议通过改善生活方式, 包括多运动, 吃更优质的饮食来减轻这些风险。患者还应该被告知, 适度的生活方式改变除了减少他汀类药物的不良影响外, 也有助于降低心血管风险。医生还应该对那些最近开始服用他汀类药物的患者测量 HbA1c 或空腹血糖, 以诊断糖尿病前期或新发糖尿病并进行相应的治疗, 或者在重新评估血糖状态之前, 在适当的情况下, 通过额外的生活方式努力(通常包括减肥)给患者一个降低 HbA1c 水平的机会。

## 参考文献

- [1] Pearson, G.J., Thanassoulis, G., Anderson, T.J., *et al.* (2021) 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the



- Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1129-1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- [2] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会, 李建军, 赵水平, 等. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- [3] Wheeler, D.C. (2009) The Jupiter Trial—New Territory for Statins? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 2036-2037. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp237>
- [4] Cederberg, H., Stančáková, A., Yaluri, N., *et al.* (2015) Increased Risk of Diabetes with Statin Treatment Is Associated with Impaired Insulin Sensitivity and Insulin Secretion: A 6 Year Follow-Up Study of the METSIM Cohort. *Diabetologia*, **58**, 1109-1117. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3528-5>
- [5] Kim, J., Lee, H.S. and Lee, K. (2018) Effect of Statins on Fasting Glucose in Non-Diabetic Individuals: Nationwide Population-Based Health Examination in Korea. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0799-4>
- [6] Roy, R., Ajithan, A., Joseph, A., Mateti, U.V. and Subramanyam, K. (2019) Statin-Induced New Onset of Diabetes in Dyslipidemic Patients: A Retrospective Study. *Postgraduate Medicine*, **131**, 383-387. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1643636>
- [7] Na, E., Cho, S., Kim, D.J., Choi, J. and Han, E. (2020) Time-Varying and Dose-Dependent Effect of Long-Term Statin Use on Risk of Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01037-0>
- [8] Ridker, P.M., Pradhan, A., MacFadyen, J.G., Libby, P. and Glynn, R.J. (2012) Cardiovascular Benefits and Diabetes Risks of Statin Therapy in Primary Prevention: An Analysis from the JUPITER Trial. *Center for Cardiovascular Disease Prevention*, **380**, 565-571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)
- [9] Crandall, J.P., Mather, K., Rajpathak, S.N., *et al.* (2017) Statin Use and Risk of Developing Diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **5**, e438. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000438>
- [10] Thakker, D., Nair, S., Pagada, A., Jamdade, V. and Malik, A. (2016) Statin Use and the Risk of Developing Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*, **25**, 1131-1149. <https://doi.org/10.1002/pds.4020>
- [11] Kamran, H., Kupferstein, E., Sharma, N., *et al.* (2018) Statins and New-Onset Diabetes in Cardiovascular and Kidney Disease Cohorts: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*, **8**, 105-112. <https://doi.org/10.1159/000485196>
- [12] Khan, S.U., Rahman, H., Okunrintemi, V., *et al.* (2019) Association of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Contemporary Lipid-Lowering Therapies and Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e011581. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011581>
- [13] Sattar, N. (2023) Statins and Diabetes: What Are the Connections? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **37**, Article ID: 101749. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101749>
- [14] Preiss, D., Seshasai, S.R.K., Welsh, P., *et al.* (2011) Risk of Incident Diabetes with Intensive-Dose Compared with Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-Analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, **305**, 2556-2564. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>
- [15] Hussain, A., Kaler, J. and Ray, S.D. (2023) The Benefits Outweigh the Risks of Treating Hypercholesterolemia: The Statin Dilemma. *Cureus*, **15**, e33648. <https://doi.org/10.7759/cureus.33648>
- [16] Fiore, V., Barucca, A., Barraco, S., *et al.* (2023) Dyslipidemia and Cardiovascular Prevention in the Elderly: A Balance between Benefits and Risks of Statin Treatment in a Specific Population. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **23**, 1371-1379. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230428092828>
- [17] Laakso, M. and Fernandes Silva, L. (2023) Statins and Risk of Type 2 Diabetes: Mechanism and Clinical Implications. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1239335. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239335>
- [18] Ferri, N. and Corsini, A. (2020) Clinical Pharmacology of Statins: An Update. *Current Atherosclerosis Reports*, **22**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00844-w>
- [19] Swerdlow, D.I., Preiss, D., Kuchenbaecker, K.B., *et al.* (2015) HMG-Coenzyme a Reductase Inhibition, Type 2 Diabetes, and Bodyweight: Evidence from Genetic Analysis and Randomised Trials. *The Lancet*, **385**, 351-361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61183-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61183-1)
- [20] Li, S. and Schooling, C.M. (2022) Investigating the Effects of Statins on Ischemic Heart Disease Allowing for Effects on Body Mass Index: A Mendelian Randomization Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3478. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07344-8>
- [21] Labos, C., Brophy, J.M., Smith, G.D., Sniderman, A.D. and Thanassoulis, G. (2018) Evaluation of the Pleiotropic Effects of Statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 262-265. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310052>

- [22] Gross, M., Schwartz, S.W., Sebastião, Y.V., Alman, A., Salemi, J.L., Ghimire-Aryal, P. and Foulis, P. (2023) LDL Reduction and Risk of Diabetes in Veteran Statin Users. *Annals of Pharmacotherapy*, **57**, 283-291. <https://doi.org/10.1177/10600280221115816>
- [23] Yang, G.Y. and Schooling, C.M. (2023) Statins, Type 2 Diabetes, and Body Mass Index: A Univariable and Multivariable Mendelian Randomization Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 385-396. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac562>
- [24] Reith, C., Baigent, C., Blackwell, L., et al. (2022) Effect of Statin Therapy on Muscle Symptoms: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Large-Scale, Randomised, Double-Blind Trials. *The Lancet*, **400**, 832-845.
- [25] Carmena, R. and Betteridge, D.J. (2019) Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Current Atherosclerosis Reports*, **21**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0780-z>
- [26] Mehta, A., Dixon, D.L., Saeed, A., et al. (2023) With Current Safety and Efficacy Data, Should Statins Be Made Available as Nonprescription Over-the-Counter Drugs? *Current Cardiology Reports*, **25**, 423-430. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01861-2>
- [27] Banach, M. and Penson, P.E. (2020) Statins and LDL-C in Secondary Prevention—So Much Progress, So Far to Go. *JAMA Network Open*, **3**, e2025675. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25675>
- [28] Hoogwerf, B.J. (2023) Statins May Increase Diabetes, But Benefit Still Outweighs Risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **90**, 53-62. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22069>
- [29] Alvarez-Jimenez, L., Morales-Palomo, F., Moreno-Cabañas, A., et al. (2023) Effects of Statin Therapy on Glycemic Control and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pharmacology*, **947**, Article ID: 175672. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175672>