

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

李锦红

(先声再康江苏药业有限公司 江苏南京 210032)

摘要: 他汀类药物是临床上用于降脂的主要用药, 各种诊治指南中都将其作为治疗高脂血症的一线用药。但是, 此类药物也有一定的副作用。近几年, 不断有研究提出此类药物具有导致新发糖尿病的风险。分析这与使用的他汀类药物的类型、服用的剂量以及用药人自身的体质等均有关联。不同类型的他汀类药物致在诱发新发糖尿病几率上也有所差异, 分析这是因不同的药物间的药代动力学以及药物的理化性质有关, 也可能与其他因素有关, 更为确切的致病机制尚待专家们进行更为深入的研究。

关键词: 他汀类药物; 高脂血症; 高胆固醇血症; 新发糖尿病; 机制

高脂血症是导致冠状动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的重要高危因素之一^[1]。因此, 降低血脂水平可在一定程度上使动脉粥样硬化的进展得以延缓。各国的相关诊治指南中均推荐使用他汀类药物用于治疗高脂血症, 目前该类物质已经是治疗高脂血症, 尤其是高胆固醇血症的一线用药。然而, 即便他汀类药物的耐受性以及安全性已经受到了普遍的认可, 但在近几年不断有研究提出此类药物可致新发糖尿病。因此, 近几年使用他汀类药物能够诱发糖尿病的说辞也受到了社会各界的广泛关系。本文就此类药物至新发糖尿病的风险的相关研究以及发病机制进行综述, 以期安全使用他汀类药物提供依据。

1 背景

早在 2001 年就有专家提出: 使用他汀类药物可能降低用药者罹患糖尿病的风险。但是, 到了 2008 年, 《新英格兰医学杂志》上发表了一篇与上述观点截然不同的文章, 提出此类药物可致新发糖尿病^[2]。此篇文章作者通过双盲安慰剂试验, 且在研究中纳入了大量的研究对象 (共计 17802 例), 结果显示使用瑞舒伐他汀的患者新发糖尿病的风险明显高于使用安慰剂组, 这是人们首次通过试验证实了他汀类药物可能致新发糖尿病。此后, 陆续有专家、学者通过相关的研究提出并证实了此观点。

经过大量的荟萃分析以及回顾性分析, 美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局均更新了信息, 在信息中均提出了此类药物可能会致新发糖尿病, 而且可能使已经确诊的糖尿病患者的病情加重。

2 他汀类药物致新发糖尿病是一种类效应吗?

截止到目前为止, 已经有大量的研究证实此类药物与新发糖尿病具有相关性^[3], 但是此类药物导致新发糖尿病是一种类效应还是个别现象, 目前仍有较大争议。部分荟萃分析认为, 此类药物致新发糖尿病风险可能是类效应; 但也有研究人员认为部分他汀类药物不会对用药者的血糖参数产生影响, 因此认为此类药物对葡萄糖稳态的影响不是类效应。

有学者针对市面上常用的他汀类药物进行了荟萃分析, 发现不同种类的他汀类药物均有致新发糖尿病的风险, 但是不同种类的他汀类药物致新发糖尿病的风险方面对比则无明显差异, 因此认为此类药物致新发糖尿病的风险应为一种类效应^[4]。

然而, 还有研究人员对近几年新出现的他汀类药物——匹伐他汀进行了研究, 结果显示该药物不会使用药者的血糖参数发生恶化, 因此他们对“他汀类药物致新发糖尿病是一种类效应”的理论产生了怀疑。有学者通过前瞻性研究, 随机对两组受试者分别使用了等量的匹伐他汀和阿托伐他汀, 持续用药 12 周, 结果显示两组受试者的基线血脂水平对比无明显差异, 研究结束后使用匹伐他汀的受试者的糖化血红蛋白水平未见升高。但是这一研究纳入的受试者样本量较少, 因此此结论未得到普遍的认可。还有一篇荟萃研究结果表明, 使用阿托伐他汀与使用匹伐他汀的受试者的空腹血糖以及糖化血红蛋白以及新发糖尿病的发病率方面对比均无明显差异。但是相关的荟萃分析纳入的受试者样本量均比较有限, 且随访时间也相对较短。因此结论也都有一定的局限性。NMA 荟萃分析中纳入了 1 万 6 千余例受试者进行了分组研究, 结果再一次证实了此类药物致新发糖尿病是一种类效应, 此外, 此次研究还揭示了不同他汀类药物致新发糖尿病的风险也有所差异^[5]。从上述研究中可以看到, 此类药物致新发糖尿病风险是一种类效应的学说的可靠性更高一些, 且不同种类药物在致新发糖尿病的风险上也有所差异^[5]。

3 他汀类药物致新发糖尿病的相关因素

虽然截止到目前为止, 此类药物致新发糖尿病是否为类效应仍有争议, 但是大量研究证实了诸多风险因素均可提高他汀类药物使用者新发糖尿病的风险, 比如使用剂量、人群异质性差异等。

3.1 使用剂量

此类药物的使用剂量是否会影响新发糖尿病的发生风险方面仍存在争议, 既往相关的回顾性研究中普遍认为使用剂量越高致新发糖尿病的风险则越高, 但也有完全相反的结论, 认为二者之间并无关联。有学者通过荟萃分析对 3 万余例受试者进行了分组研究, 分别对不同受试组使用了强化剂量他汀类药物 (用药为阿托伐他汀或是辛伐他汀, 用量为 80mg qd)、中等剂量 (用药为普伐他汀, 用量为 40mg、辛伐他汀, 用量为 10-40mg、阿托伐他汀, 用量为 10mg qd), 结果显示强化剂量组以及中等剂量组患者新发糖尿病率分别为 4.4% 和 4.0%。这一结果相当于强化组 1000 例受试者每年会比中剂量组额外增加 2 例新发糖尿病患者^[6], 但是相应的, 强化组可减少 6.5 例的心血管不良事件。此外, 日本的一项研究中则提出了使用剂量与新发糖尿病发生率间无明显关联性的结论。

3.2 此类药物的亲脂性

有研究认为, 此类药物之所以会诱发新发糖尿病, 与该类药物亲脂性有关。有研究人员通过试验表明, 亲脂性 (如辛伐他汀、阿托伐他汀) 他汀类药物比亲水性 (如瑞舒伐他汀或是普伐他汀) 他汀药物比保持血糖稳态方面效果要差。亲脂性他汀类药物对细胞膜的亲和力十分强, 极易进入细胞内, 因此在抑制葡萄糖刺激胰岛素分泌的内源性代谢途径中此类药物极有可能会参与其中。亲脂性他汀药物可通过抑制 HMG-CoA 而发挥抑制胰岛素分泌的作用, 还可对 β 细胞产生毒性^[7]。而亲水性他汀药物在上述两方面的表现力则较弱。

3.3 其他因素

此类药物致新发糖尿病的风险中还包括了性别、年龄以及人种等, 有研究称相对而言, 女性用药者、高龄用药者以及亚洲人种用药后新发糖尿病的风险会更高^[8]。此外, BMI 指数过高以及三高人群等用药后新发糖尿病的风险也会更高。

4 他汀类药物致新发糖尿病的可能致病机制

除了 3 中阐述的各种风险因素以外, 这些问题所涉及的发病机制也可能使他汀类药物产生相同的副反应。虽然此类药物致新发糖尿病的发病机制尚不完全明确, 但一些研究中仍为我们提供了参考。

4.1 抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

此类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A (HMGCoA) 还原酶抑制剂, 可使 3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA 无法转化成甲羟戊酸, 在使胆固醇水平下降的同时, 也能够通过改变细胞信号通路使其他中间体 (如戊二酰或辅酶 Q10 (CoQ10)、焦磷酸法尼酯 (FFP) 等) 无法生成。焦磷酸法尼酯水平下降后类异戊二烯的合成也会相应的减少, 而类异戊二烯的作用即是可增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取量, 此类药物使类异戊二烯的合成减少后会进一步诱导机体对胰岛素发生抵抗。

辅酶 Q10 能够降低血管内的氧化应激水平, 该物质合成量降低可导致生长因子 (IGF) 的信号通路受到损伤, 使线粒体的功能削减, 还可导致胰岛素分泌量下降以及葡萄糖转运蛋白 4 转位下降^[9]。有研究证实, 在使用常规剂量 (40mg) 普伐他汀时对血浆中辅酶 Q10 的含量不会产生较大影响, 但是若使用大剂量药物时则会导致

内源性辅酶 Q10 生成量减少。目前已有学者提出在使用他汀类药物时有必要配合使用辅酶 Q10, 但是二者联合应用能够使新发糖尿病发生风险下降尚待进一步研究。

4.2 使胰岛素信号通路下降

葡萄糖转运蛋白 4 的作用是将外周血糖转运至细胞内, 它是一种转运体。已经有研究证实了洛伐他汀、阿托伐他汀均可使葡萄糖转运蛋白 4 的转位减少^[9], 进而使得机体对胰岛素发生抵抗。用药者服用洛伐他汀后可导致焦磷酸法尼酯水平下降, 进而损伤了胰岛素类似生长因子的信号通路, 同时也使得 PPAR 基因的表达力下降, 而 RRAP 基因是针对胰岛素抵抗的一种基因^[9]。关于此类药物对葡萄糖转运蛋白 4 成熟以及表达的影响, 有学者进行了针对性的小鼠模型试验, 结果提示阿托伐他汀能够对类异戊二烯的生物合成产生抑制作用, 可使脂肪细胞的成熟以及葡萄糖转运蛋白 4 的表达能力减弱, 同时还可使机体对葡萄糖的耐受力下降。但是研究还表明, 使用匹伐他汀对细胞摄取葡萄糖的能力则不会产生影响。

4.3 使脂肪细胞成熟分化受到抑制

有研究发现, 部分他汀类药物能够对脂肪细胞的成熟分化产生抑制作用, 比如洛伐他汀和阿托伐他汀等, 进而能够对葡萄糖转运蛋白 4 的表达以及脂联素的分泌产生抑制作用。脂联素在降低肥胖相关性疾病中扮演了重要的角色。脂联素水平下降可能肥胖者胰岛素抵抗和新发糖尿病的重要机制^[10]。但是, 并不是所有他汀类药物都会使脂联素水平下降, 也有他汀类药物可使其水平增加, 或是不会对其水平产生影响。比如辛伐他汀可使其水平下降, 阿托伐他汀、氟伐他汀则对其水平几乎不造成影响, 匹伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀则可使其水平上升^[10]。分析这是由于不同类型他汀药物对糖代谢能力不同造成的。

4.4 其他可能致新发糖尿病的机制

此类药物致新发糖尿病的其他可能的致病机制还包括以下几点: ①此类药物会导致胰岛素的分泌量下降, 这是由于它能使胰岛 β 细胞中电压门控钙通道功能发生紊乱; ②可使炎症通路发生变化, 使机体对胰岛素的抵抗能力增加; ③使胰岛素分泌量减少的同时还可增加对外周胰岛素的抵抗, 这是由于此类药物对胰腺 β 细胞以及脂肪细胞的线粒体功能能够产生破坏作用^[11]; ④可使肌肉产生疲劳并诱导能量下降, 产生肌肉减少症后可增加胰岛素抵抗^[12]。

5 总结

尽管使用他汀类药物有可能会诱发糖尿病, 但是使用此类药物

的核心问题应该在于: 用药者用药后发生糖尿病风险能否得到冠状动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险下降的净获益^[13]。目前, 尚无研究提出使用此类药物可增加糖尿病并发症的风险, 而此类药物在降低冠状动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险方面的效果是毋庸置疑的。因此在用药前, 临床医师可根据用药者的综合情况进行合理判断并谨慎选择此类药物。

参考文献:

- [1]张荣, 杨鑫泉, 王大新. 他汀类药物致糖尿病的研究进展及线粒体在此过程中的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(9):991-993.
- [2]莎伦摘译. 他汀类药物增加 2 型糖尿病风险获新证[J]. 中华医学信息导报, 2019, 34(6):13.
- [3]宁海宁, 王金华, 肖斌, 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.
- [4]刘晓嘉. 他汀类药物所致不良反应及其相关影响因素的研究进展[J]. 北方药学, 2019, 16(2):157-196.
- [5]于泽芳, 李颖, 贾凤姹, 等. 他汀类药物致新发糖尿病的研究概况[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2):252-256.
- [6]石雪梅. 他汀类药物对糖尿病的影响及研究机制[J]. 中国社区医师, 2020, 36(8):5+7.
- [7]陈云, 顾冬秋, 俞丽萍. 应用不同剂量的他汀类药物对心血管疾病患者新发糖尿病发生风险的影响[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(12): 56-57.
- [8]刘思宁, 田学峰, 陈琳, 等. 不同他汀类药物对血糖影响及机制的研究[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(17):76-78.
- [9]秦俊峰. 他汀类药物不同剂量的应用对心血管疾病患者新发糖尿病的风险研究[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(3): 419-421.
- [10]毕君霞, 高燕燕. 他汀类药物对新发糖尿病影响的研究进展[J]. 安徽医学, 2018, 39(12):120-123.
- [11]郑国超. 他汀类药物致新发糖尿病风险的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(2): 114-116.
- [12]刘星雨, 怀文娟. 他汀类药物诱发新发糖尿病及发病机制研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(13):后插 1-4.
- [13]徐唯. 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[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2):205-208