

糖脂代谢异常患者血脂管理新思路

杨进刚

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.017

脂代谢紊乱是血脂代谢不平衡、血脂成分出现不适当地增高或降低的状态,通常指总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。由于存在胰岛素抵抗这块共同“土壤”,脂代谢紊乱在 2 型糖尿病中很常见,既是 2 型糖尿病的重要始发因素,又可以是糖代谢紊乱的继发结果。目前,有超过 65% 的糖尿病患者合并血脂异常^[1]。糖尿病合并脂代谢紊乱主要表现为 TG 升高, HDL-C 降低, TC 和 LDL-C 正常或升高^[2]。而高 TG 和低 HDL-C 均为独立于 LDL-C 水平的心脑血管风险的预测因子。因此,脂代谢紊乱是糖尿病患者动脉粥样硬化的重要危险因素,可明显增加糖尿病患者的心脑血管等并发症的发生率,调脂治疗则可大幅降低发病风险^[3]。

1 血脂水平变化的季节性差异

心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件在冬季更为常见。血脂变化是否也存在季节性变化? Moura 等^[4]纳入 227 359 例健康受试者,对血脂异常患病率的季节变异进行了评估。结果显示,冬季 LDL-C >130 mg/dL 的发生率较夏季升高 8%, LDL-C、HDL-C 和 TG 的变异幅度分别为 7 mg/dL、3.4 mg/dL 和 12 mg/dL。目前,冬季 LDL-C 升高的原因尚不明确。

2 糖脂代谢异常患者应强化降脂

糖脂代谢异常患者的心血管病风险显著增加^[5]。UKPDS 研究曾发现,降低 LDL-C 所带来的心血管获益远大于降低糖化血红蛋白(HbA1c)水平和降压^[6]。大型临床试验显示,对于糖尿病患者,仅仅强化降糖并未带来显著的大血管获益。

Steiner 等^[7]研究他汀类药物对糖尿病患者的获益。该研究纳入 2 800 多例 2 型糖尿病患者,无心脏病史且胆固醇水平相对较低。与安慰剂组相比,加用阿托伐他汀组的主要心血管事件发生率降低 37%,脑卒中降低 48%,总病死率降低 27%。此

外,还有多项临床研究证实不管是一级预防还是二级预防,他汀类药物给糖尿病患者带来显著获益^[8]。目前国内外多项指南推荐血脂异常合并糖尿病患者需应用他汀类药物降脂治疗。2013 中国 2 型糖尿病防治指南指出^[9],对于血脂异常合并糖尿病患者,需应用他汀类药物;2011 欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会血脂异常管理指南指出^[10],血脂异常合并糖尿病患者为心血管疾病高危/极高危风险人群,需应用他汀类药物;2012 美国糖尿病协会糖尿病诊疗指南指出^[11],对于血脂异常合并糖尿病患者,需应用他汀类药物。

他汀类药物是糖脂代谢患者血脂管理的基石,美国食品药品监督管理局提出,应同时注意监测血糖和 HbA1c。

3 阿托伐他汀具有脑保护作用

Patti 等^[12]比较氯吡格雷负荷剂量和阿托伐他汀再负荷预防脑缺血的作用。该研究纳入 156 例长期接受他汀类药物治疗的拟行颈动脉支架置入术的患者,随机接受氯吡格雷 600 mg 和 300 mg 负荷剂量,并加用阿托伐他汀再负荷,与不加他汀再负荷治疗组对比。主要终点为 30 d 短暂性脑缺血发作(TIA)、脑卒中发生或大脑弥散加权磁共振影像显示有新的缺血损伤。结果显示,600 mg 负荷剂量氯吡格雷可降低颈动脉支架置入术患者围手术期缺血性脑血管事件和 30 d TIA 和脑卒中发生率,即使患者已经长期服用他汀类药物,短期再次给予负荷高剂量阿托伐他汀也可显著降低脑血管事件。之前,颈动脉支架置入指南中推荐的药物治疗主要来自冠状动脉介入研究^[13],而该研究则提供了颈动脉介入治疗的直接证据,阿托伐他汀再负荷减少了介入术后脑损伤事件,这对于颈动脉支架置入术的药物治疗具有指导意义。

4 匹伐他汀耐受性好

约 10%~15% 的患者不能耐受他汀类药物。

匹伐他汀作为一种新型他汀类药物,受细胞色素 P450 酶影响最小,且为水溶性,不易透过血脑屏障进入脑组织,不降低辅酶 Q10。Hollaway 等^[14]纳入 40 例不能耐受至少 2 种他汀类药物的患者,给予匹伐他汀 2 mg/d,其中有 27 例患者能耐受。即 2/3 的不耐受其他他汀类药物的患者对低剂量的匹伐他汀有良好的耐受性,其中男性和无冠状动脉粥样硬化性心脏病或糖尿病史者对匹伐他汀耐受性较好。低剂量匹伐他汀能使 LDL-C 水平降低 34%,且不影响其他空腹血脂谱参数。因此,建议不耐受其他他汀药物的患者可以考虑使用低剂量匹伐他汀。

5 匹伐他汀是脂质代谢异常患者的优选

他汀类药物有共同的药效基团,即二羟基庚酸基团,可抑制羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶,但不同的他汀类药物与药效基团相连的取代基不同,造成了药效学、药代动力学、疗效、安全性和降脂外作用的差异。匹伐他汀具有独特的分子结构——环丙基,环丙基侧链结构使其具有最佳的 HMG-CoA 还原酶抑制活性和良好的安全性^[15]。匹伐他汀能强效降低 LDL-C 水平、升高 HDL-C 水平,且不影响糖代谢,对肾脏无不良影响,药物相互作用少。从有效性角度讲,在降低 LDL-C 的作用上,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀属强效他汀,可首选^[16]。而匹伐他汀同时能有效升高 HDL-C 水平,且在低 HDL-C 水平患者中这种作用更明显^[17]。欧洲 3 期临床试验结果表明^[18],2 型糖尿病伴混合性血脂异常患者,接受匹伐他汀 2~4 mg/d 有良好的升高 HDL-C 作用。从安全性角度讲,阿托伐他汀剂量>20 mg 显著升高空腹血浆胰岛素和 HbA1c 水平,而匹伐他汀能显著降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平^[18]。平均随访 5.31 年的 LIVES 研究延长试验发现,匹伐他汀降低 HbA1c 水平具有长期效应^[19]。不同他汀类药物对糖代谢影响可能存在不同机制,阿托伐他汀能阻止葡萄糖转运蛋白 P 转位至细胞膜,对糖代谢影响较普伐他汀明显;阿托伐他汀显著降低脂肪细胞的葡萄糖摄入,而匹伐他汀无此作用^[20]。

另外,20%~40% 的糖尿病患者会发生糖尿病肾病,防治肾脏病变能有效改善患者预后。LIVES 研究慢性肾病亚组分析显示^[21],匹伐他汀可显著改善伴血脂异常的慢性肾病患者估计肾小球滤过率水平,改善糖尿病微量蛋白尿患者的肾脏功能。基础研究发现,匹伐他汀显著改善肾功能的作用独立

于降脂之外,是通过显著改善肾脏病理学改变而实现的,而且匹伐他汀经肾脏排泄少,肾脏安全性良好^[22]。阿托伐他汀与 CYP3A4 抑制剂合用,可增加其不良反应的危险性,而匹伐他汀基本不经细胞色素 P450 代谢(只有很少一部分经 CYP2C9 代谢),药物相互作用少,LIVES 研究 2 年随访数据显示,匹伐他汀不良反应发生率很低^[23]。

综上所述,对于脂质代谢异常的患者,调脂治疗比单纯降低 HbA1c 水平和降压带来更多的获益。作为脂质代谢异常患者一级或二级预防治疗,他汀类药物可明显降低心脑血管疾病的发生率和病死率,改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 敬 华,许樟荣,杨晋德,等. 糖尿病 2545 例血脂检测结果与临床分析[J]. 中国实验诊断学,2004,8(4):415-417.
- [2] Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 - 2004[J]. Am Heart J, 2008, 156(1):112-119.
- [3] 郭 莲,刘维娟,徐 伟,等. 匹伐他汀对 2 型糖尿病脂代谢紊乱的调脂作用研究[J]. 中国药房,2011,22(18):1696-1698.
- [4] Moura FA, Saraiva F, Faria ED, et al. Seasonal variation of lipid profile and prevalence of dyslipidemia: A large population study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(10):E1330.
- [5] Pinsky JL, Branch LG, Jette AM, et al. Framingham Disability Study: relationship of disability to cardiovascular risk factors among persons free of diagnosed cardiovascular disease[J]. Am J Epidemiol, 1985, 122(4):644-656.
- [6] Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2002, 324(7339):705.
- [7] Steiner G, Stewart D, Hosking JD. Baseline Characteristics of the study population in the diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). World Health Organization Collaborating Centre for the study of Atherosclerosis in Diabetes[J]. J Am Cardiol, 1999, 84(9): 1004-1010.
- [8] 陈姝君,陈海平. 他汀类药物对糖尿病肾病保护机制的研究进展[J]. 医学临床研究,2008,25(10):1900-1903.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2014, 88(8):26-89.
- [10] Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). [J]. Atherosclerosis, 2011,

- 217(1):3-46.
- [11] Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [12] Patti G, Tomai F, Melfi R, et al. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting. Results of the randomized ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) study [J]. *J Am Cardiol*, 2013, 61(13): 1379-1387.
- [13] Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) [J]. *Circulation*, 2005, 114(16):44.
- [14] Hollaway B, Jensen C, Steinmann H, et al. Tolerability and efficacy of pitava statin among hyperlipidemic patients intolerant to at least two other statins [J]. *JACC*, 2013, 61(10):E1465.
- [15] 武芳莉,董金华. 匹伐他汀(pitavastatin)[J]. *中国药物化学杂志*, 2010, 20(2): 155.
- [16] Borghi C, Cicero AF. Which statin is the ideal statin for polymedicated patients [J]. *Clinical Lipidology*, 2012, 7(3s):11-16.
- [17] 杨建云,彭水芳,于 锋. 防治冠心病新药——匹伐他汀[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(6):534-537.
- [18] Gumprecht J, Goshio M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(11):1047-1055.
- [19] Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study[J]. *Clin Lipid*, 2015, 7(3s):25-31.
- [20] Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(Suppl 1):S2.
- [21] Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(6):601-609.
- [22] Kawai Y, Satoishida R, Motoyama A, et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5(2):283-397.
- [23] da Silva PM. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2):93-107.

(收稿:2016-05-13 修回:2016-07-20)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 312 页)

参 考 文 献

- [1] 王深明. 我国腹主动脉瘤血管腔内治疗的现状与问题[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 26(11):889-891.
- [2] Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms [J]. *Ann Vase Surg*, 1991, 5(6):491-499.
- [3] 李昌义,金 炜. 调节性 T 细胞与动脉粥样硬化[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(1):4-6.
- [4] Higashiura W, Nagata T, Tabayashi N, et al. Initial experience of branched endovascular graft for abdominal aortic aneurysm with complex anatomy of proximal neck: planning and technical considerations [J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28(1):66-74.
- [5] 舒 畅,邱 剑,胡晓磊,等. 解剖条件复杂的肾下型腹主动脉瘤的腔内治疗[J]. *中华外科杂志*, 2011, 49(10):903-906.
- [6] Grisafi JL, Rahbar R, Nehns J, et al. Challenging neck anatomy is associated with need for intraoperative endovascular adjuncts during endovascular aortic aneurysm repair(EVAR) [J]. *Ann Vase Surg*, 2011, 25(6):729-734.
- [7] 刘昌伟,刘 暴,吴巍巍,等. 腹主动脉瘤腔内治疗 84 例分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(11):913-915.
- [8] 禹纪红,黄连军,蒋世良,等. 腔内隔绝术治疗高风险腹主动脉瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 25(4):287-290.
- [9] 王春喜. 腹主动脉瘤的治疗方法与其远期效果评价[J]. *中国现代手术学杂志*, 2007, 4(2):91-93.
- [10] 梅志军,景在平. 腹主动脉瘤腔内隔绝术内漏处理进展. [J] *临床外科杂志*, 2005, 13(9):582-583.
- [11] Peynircioglu B, Türkbey B, Ozkan M, et al. Use of glue and microcoils for transarterial catheter embolization of a type 1 endoleak [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2008, 14(2):111-115.
- [12] Wolff KS, Prusa AM, Polterauer, et al. Endografting increases total volume of AAA repairs but not at the expense of open surgery: experience in more than 1000 patients [J]. *J Endovasc Ther*, 2005, 12(3):274-279.
- [13] 张林娜,侯静波. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3):136-138.
- [14] 张 征,陈 忠,吴章敏,等. 腹主动脉瘤开放手术和腔内修复术的短期随访研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(6): 658-662.

(收稿:2016-02-23 修回:2016-05-26)

(本文编辑:丁媛媛)