

匹伐他汀对糖代谢影响的研究进展

闫芮¹, 马鑫², 吕冰慧¹, 王继伟¹, 余金明¹

(1. 复旦大学公共卫生学院临床流行病学研究中心, 上海市 200032;

2. 江苏万邦医药营销有限公司医学部, 江苏省徐州市 221004)

[专家介绍] 余金明, 复旦大学公共卫生学院教授, 博士研究生导师。现任复旦大学医学规划与科研办公室副主任、国家卫计委健康促进与教育专家指导委员会委员、中国健康促进与教育协会副秘书长兼社区分会主委、教育部高等学校预防医学专业教学指导分委员会原委员、上海市健康教育协会副会长等。1996 年上海医科大学博士毕业, 1995 至 1998 年期间曾前往荷兰鹿特丹 ERASMUS 大学、比利时 Leopold 王子热带医学研究所做访问学者。中国动脉粥样硬化防治研究会委员, 《BioMed Central》《Lancet》《中华预防医学杂志》《中华流行病学杂志》《中华高血压病杂志》等特约审稿专家。《Chronic Diseases and Translational Medicine》《中华心血管病杂志》《中国循证心血管医学杂志》《中国动脉硬化杂志》编委。从事慢性病流行病学研究及社区康复管理工作和科学研究 15 年。发表 SCI 论文 40 余篇, 曾获中华医学科技奖三等奖。



[关键词] 匹伐他汀; 糖代谢; 新发糖尿病

[摘要] 他汀类药物 (statins) 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 一级预防和二级预防的重要药物之一, 但长期使用他汀类药物与新发糖尿病 (NODM) 发生风险增加相关, 这一现象引起人们广泛关注。匹伐他汀作为第三代新型他汀类药物, 安全性和耐受性良好, 被誉为“超级他汀”。目前, 匹伐他汀与 NODM 发生风险的结论不一, 有研究表明其对糖代谢无不良影响, 甚至可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗。但也有学者认为增加 NODM 风险是他汀药物的类效应, 匹伐他汀也不例外。现对近年来有关匹伐他汀对糖代谢影响的研究进展予以综述。

[中图分类号] R972+6; R5

[文献标识码] A

Research progress on the effect of pitavastatin on glucose metabolism

YAN Rui¹, MA Xin², LV Binghui¹, WANG Jiwei¹, YU Jinming¹

(1. Institute of Clinical Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Jiangsu Wanbang Medicine Marketing Co., Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

[KEY WORDS] pitavastatin; glucose metabolism; new-onset diabetes mellitus

[ABSTRACT] Statins is an effective drug with proven benefits in the primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, several clinical researches indicate that the long-term use of statins may increase the risk of new-onset diabetes mellitus (NODM). Pitavastatin, as a newest form of statins, is called “super statin” because of its better safety and tolerability. The correlation between pitavastatin and NODM risk is inconsistent. Some research indicated that pitavastatin had no negative effect on glucose metabolism, and might even improve insulin resistance. While, some other researchers consider that increased NODM risk is a kind of effect for all statins, including pitavastatin. This review summarizes the research progress on the effect of pitavastatin and glucose metabolism.

高胆固醇血症是指血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平高于 6.2 mmol/L 的一种代谢异常性

疾病^[1]。2013 年中国慢性病监测数据结果显示, 18 岁以上成人高胆固醇血症患病率为 6.9%, 与往年相比明显升高^[2]。高胆固醇血症是动脉粥样硬化性

[收稿日期] 2018-09-21

[修回日期] 2018-11-20

[基金项目] 国家重点研发计划 (2017YFC1307600); 国家社会科学基金 (13CSH76)

[作者简介] 闫芮, 博士研究生, 研究方向为慢性病流行病学, E-mail 为 1017557415@qq.com。通信作者余金明, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为慢性病流行病学, E-mail 为 jmy@fudan.edu.cn。

心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的重要危险因素,血清胆固醇的升高将导致 2010~2030 年期间中国心血管病事件新增约 920 万^[3],严重危害中国国民健康。2013 年国际动脉粥样硬化学会“全球血脂异常诊治建议”指出,预防 ASCVD 的根本在于降低低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平,因此控制血脂水平对预防高胆固醇血症和心脑血管事件的发生具有重要的临床意义。

高胆固醇血症与高能量、高脂、高糖饮食、过度饮酒等不良生活习惯有关^[1]。因此,治疗高胆固醇血症的最基本措施是控制体重、改善饮食结构和生活方式。临床治疗高胆固醇血症的常用药物有他汀类、胆固醇吸收抑制剂、普罗布考和胆酸螯合剂等。其中他汀类药物应用最为广泛,其可有效降低胆固醇水平,显著降低心脑血管事件发生率,还具有改善血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块等多效性作用,已经成为治疗 ASCVD 的基石。

他汀类药物作为一种较为安全的调脂药,其每降低 1 mmol/L 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平,即可使心脑血管事件发生风险降低 21%^[4]。虽然他汀类药物的使用为 ASCVD 患病人群带来的获益毋庸置疑,但是随着医学研究的深入和他汀类药物使用人群的扩大,近年来有研究发现长期使用他汀类药物会增加新发糖尿病 (new-onset diabetes mellitus, NODM) 的发生风险,这也引起了医生和患者的广泛关注。他汀类药物所致 NODM 风险的强度依赖于他汀类药物的种类、剂量和个体易感性。有研究表明,匹伐他汀作为第三代他汀类药物,对糖代谢无不良影响,甚至可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。但也有学者认为,增加 NODM 风险是他汀药物的类效应,匹伐他汀也不例外。因此,系统探讨匹伐他汀对糖代谢的影响及作用机制,对高胆固醇血症患者的治疗具有重要的意义和价值。

1 他汀类药物概述

他汀类药物是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methyl glutarylcoenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂。常用的他汀类药物可分为三代,第一代为用发酵的方法得到真菌衍生物,包括洛伐他汀 (lovastatin)、辛伐他汀 (simvastatin) 和普伐他汀 (pravastatin); 第二代为人工合成的消旋体,包括氟伐他汀 (fluvastatin); 第三代为人工合成的对映体,

包括阿托伐他汀 (atorvastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 和匹伐他汀 (pitavastatin)^[5]。

他汀类药物可在胆固醇合成的早期阶段竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性,抑制肝脏内源性胆固醇的合成,同时补偿性地增加肝细胞膜上 LDL 受体的合成,加速血浆 LDL 分解,抑制极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 合成,从而降低血浆 LDL 水平,轻度增加高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平,已经成为国际上治疗高胆固醇血症的首选药物。临床应用和基础研究提示,他汀类药物的使用还有独立于降脂作用之外的其他获益,如抗炎作用、改善血管内皮功能、稳定粥样硬化斑块、抑制平滑肌细胞的增殖与迁移、抗血小板凝聚、减少血栓形成等^[6]。他汀类药物可显著降低心脑血管疾病的发生率、降低 25%~30% 心肌梗死、中风和心血管死亡风险^[7],成为目前心脑血管疾病一级预防和二级预防的重要药物之一。

糖尿病也是 ASCVD 的独立危险因素,控制血糖在 ASCVD 的预防和治疗中同样重要。然而,自他汀类药物上市后,先后报道了多例因使用他汀类药物而造成糖尿病恶化的病例。长期使用他汀类药物可能增加 NODM 风险,NODM 发生率约为 10%~12%,属于他汀类药物的类效应^[7]。有研究表明,绝经后妇女使用他汀类药物会显著增加糖尿病患病风险 (HR = 1.71; 95% CI: 1.61 ~ 1.83)^[8]。2011 年 Preiss 等^[9]对 5 项随机临床试验中的 32 752 位无糖尿病患者进行荟萃分析结果显示,强化剂量他汀治疗组 NODM 风险是中等剂量他汀治疗组的 1.12 倍 (95% CI: 1.04 ~ 1.22),提示他汀类强化剂量治疗可能与 NODM 发病率增加有关。2014 年一项荟萃分析研究同样表明,他汀类药物治疗可能增加糖尿病的发病风险 (OR = 1.31, 95%: 0.99-1.73)^[10]。

他汀类药物还可能影响糖尿病患者的血糖控制。2006 年 Takano 等^[11]发现 II 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者使用阿托伐他汀后血糖水平显著升高。2010 年 Koh 等^[12]开展的一项随机对照双盲研究结果发现,分别使用阿托伐他汀 10 mg、20 mg、40 mg 和 80 mg 治疗 2 月后,患者的空腹胰岛素水平较基线时分别升高 25%、42%、31% 和 45%,糖化血红蛋白 (HbA1c) 较基线时分别升高 2%、5%、5% 和 5%,胰岛素敏感性较基线时分别下降 1%、3%、3% 和 4%。2012 年美国食品与药物管理局发表声明,他汀类药物的使用可能会导致用药

者的血糖和 HbA1c 水平升高,增加 NODM 风险^[13]。

2 匹伐他汀对糖代谢无不良影响的研究证据

2.1 匹伐他汀与胰岛素抵抗

Nakagomi 等^[14]将高胆固醇血症患者随机分为两组,分别给予阿托伐他汀 5 mg/d 和匹伐他汀 1 mg/d 治疗。采用稳态模型评估患者的胰岛素抵抗,结果发现与基线时相比,12 个月后阿托伐他汀治疗组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著上升 25.6% ($P < 0.01$),而匹伐他汀治疗组 HOMA-IR 显著降低 13.0% ($P < 0.001$)。Braun 等^[15]将年龄在 40~65 岁之间的腹型肥胖和有胰岛素抵抗迹象的男性受试者随机分为两组,一组接受匹伐他汀 4 mg/d 治疗,另一组为安慰剂对照治疗,随访 6 个月,评估各治疗组从基线到 6 个月的平均变化差异。结果发现,匹伐他汀治疗组 6 个月后 HbA1c、空腹血糖和 2 h 口服葡萄糖耐量试验均无显著变化。与对照组相比,匹伐他汀治疗组的 HOMA-IR 显著下降,且有改善空腹胰岛素的趋势。

2.2 匹伐他汀与新发糖尿病风险

日本的 J-PREDICT 研究是世界上首个把新发糖尿病作为首要终点事件的他汀类药物研究。该研究将 1 269 例糖耐量异常患者随机分为 2 组,一组给予单独生活方式干预,另一组给予生活方式干预联合匹伐他汀治疗(1~2 mg/d),主要观察终点为糖尿病的累积发病率。结果发现两组的 NODM 发生率分别为 186/1 000 人年和 163/1 000 人年,匹伐他汀可显著降低糖耐量异常患者未来发展为糖尿病的风险($HR = 0.82, 95\% CI: 0.68 \sim 0.99$)^[16]。2015 年 Vallejo-Vaz 等^[17]对 15 项随机、安慰剂或其他他汀对照、平行临床试验中的 4 815 位无糖尿病患者(3 236 位为匹伐他汀组,1 579 为空白对照组或其他他汀类药物组)进行的荟萃分析结果显示,匹伐他汀对空腹血糖、HbA1c 和 NODM 风险的影响与对照组相比没有统计学差异,提示匹伐他汀对糖代谢和糖尿病进展无不利影响。2016 年欧洲药监局更新了匹伐他汀的说明书指出,无论是上市后研究或者前瞻性研究,均没有确切证据表明匹伐他汀会增加新发糖尿病的风险。

韩国 Yoon 等^[18]开展的一项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,阿托伐他汀 NODM 发生率为 4.196/1 000 人年,氟伐他汀为 4.176/1 000 人年,普伐他汀为 4.716/1 000 人

年,瑞舒伐他汀为 4.770/1 000 人年,辛伐他汀为 6.131/1 000 人年,其中匹伐他汀增加 NODM 的风险最小,为 1.321/1 000 人年,但不同他汀的 NODM 风险差异比较没有统计学意义。REAL-CAD 研究是迄今为止在亚洲人群中开展的最大规模的他汀类药物研究。该研究将 13 054 例稳定性冠心病患者随机分为高剂量匹伐他汀治疗组(4 mg/d)和低剂量匹伐他汀治疗组(1 mg/d),中位随访时间为 3.9 年。结果发现,高剂量匹伐他汀治疗组 NODM 发病率为 4.5%,低剂量匹伐他汀治疗组 NODM 发病率为 4.3%,两组 NODM 风险间没有统计学差异。但该研究没有设置安慰剂或空白对照,并未比较匹伐他汀与其他他汀类药物对 NODM 风险的影响是否存在差异^[19]。

2.3 匹伐他汀对糖尿病患者血糖的影响

匹伐他汀可改善血糖控制不佳的 T2DM 患者的 HbA1c 水平。Huang 等^[20]对 340 位糖尿病患者开展匹伐他汀或阿托伐他汀治疗,发现对于研究开始前使用阿托伐他汀治疗、研究开始后采用匹伐他汀治疗的患者,匹伐他汀治疗 6 月后 HbA1c 水平显著下降(9.7% 比 9.0%, $P = 0.015$),而一直使用阿托伐他汀治疗的患者 6 月后 HbA1c 水平没有显著变化。Gumprecht 等^[21]将糖尿病合并血脂异常患者分为 2 组,分别给予匹伐他汀 4 mg/d ($n = 279$)和阿托伐他汀 20 mg/d ($n = 139$)治疗,并比较治疗前后血糖变化水平,结果发现阿托伐他汀组患者在治疗 12 周和 44 周后血糖分别升高 7.2% 和 7.3%,显著高于基线血糖水平。然而,匹伐他汀组患者对糖尿病合并血脂异常患者血糖水平影响较小,在治疗 12 周和 44 周后患者的血糖平均升高 2.1% 和 3.5%,与基线水平相比无统计学差异。2017 年一项糖耐量受损患者他汀类药物选择的专家共识认为,匹伐他汀是糖尿病前期及糖尿病患者最安全的他汀类药物^[22]。

3 匹伐他汀对糖代谢无不良影响的可能机制

3.1 匹伐他汀极少影响细胞色素 P450 同工酶

不同他汀类药物的药物代谢途径有所差异。细胞色素 P450 (CYP450) 是药物代谢最重要的酶系,与 80% 以上的药物代谢密切相关。阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀主要在肝脏中通过 CYP450 3A4 代谢转化;普伐他汀主要经肝脏代谢,但不经 CYP450 3A4 代谢,不会与其他由 CYP450 系统代谢的药物产生明显的相互作用;瑞舒伐他汀是细胞色素 P450 代谢的弱底物,约 10% 参与

CYP2C9、CYP 2C19、CYP 3A4 和 CYP2D6 代谢,其余约 90%的瑞舒伐他汀以原型随粪便排出(包括吸收的和未吸收的活性物质);氟伐他汀的生物转化主要通过 CYP450 途径完成,可抑制通过 CYP2C9 代谢的化合物的代谢,与以 CYP2C9 为底物的药物产生竞争性相互作用;而匹伐他汀在体内经过内酯环化、侧链氧化、喹啉环的羟基化以及葡萄糖醛酸化或牛磺酸聚合等代谢过程,主要经肝肠循环由粪便排泄,极少经过 CYP2C9 代谢,从而大大减少了与通过 CYP450 代谢的降糖药物之间的相互作用,因此不会影响合并糖尿病患者的血糖。

3.2 匹伐他汀可改善胰岛素抵抗

脂联素是一种重要的脂肪因子,与受体 AdipoR 结合后,可通过 AMP 活化的蛋白激酶(AMPK)参与葡萄糖的摄取和 β 氧化^[23],通过过氧化体增殖物激活型受体 α (PPAR α) 增加机体对脂肪酸和能量的消耗,降低甘油三酯的水平,增加肝脏和骨骼肌的胰岛素敏感性^[24],从而对胰岛素抵抗发挥正向调节作用。Ishihara 等^[25] 研究结果显示,在成熟脂肪细胞中匹伐他汀可降低甘油三酯的合成,改善葡萄糖转运因子 4(glucose transporters 4, GLUT4) 和激素敏感性脂肪酶的表达,增加脂联素分泌水平。他们将 14 只 7 周龄的雌性 KKAy 小鼠分为两组,实验组每天给予匹伐他汀 6.2 mg/kg 治疗,另一组为空白对照,为期 6 周。6 周后,匹伐他汀实验组 KKAy 小鼠的血浆脂联素显著高于对照组,通过给予腹腔注射胰岛素(3 mU/g 体质量)进行的胰岛素耐受实验结果显示,匹伐他汀治疗组 KKAy 小鼠的时间—血糖曲线下面积较对照组明显下降 16%,提示匹伐他汀可增加 KKAy 大鼠腹膜内的胰岛素应答。

匹伐他汀还可能通过影响脂肪 C1C-3 氯通道介导降脂作用,改善胰岛素抵抗。以脂肪细胞体积增大为特征的脂肪组织更新障碍是胰岛素抵抗发生的关键起始环节^[26], C1C-3 氯通道可参与细胞容积调控^[27]。黄雪莲等^[27] 通过构建 T2DM 小鼠模型,发现匹伐他汀治疗可显著降低 T2DM 小鼠脂肪组织 C1C-3 蛋白表达水平。同时,构建 C1C-3 基因敲除 T2DM 小鼠模型,与野生型 T2DM 小鼠相比, C1C-3 基因敲除可显著降低小鼠的 HOMA-IR,改善 T2DM 小鼠的胰岛素耐受量,提示脂肪 C1C-3 可能参与 T2DM 的脂代谢紊乱以及胰岛素抵抗的发生发展,匹伐他汀可能以脂肪 C1C-3 为作用靶点改善机体胰岛素敏感性^[27]。

3.3 匹伐他汀不影响细胞摄取葡萄糖

GLUT4 主要存在与脂肪、心肌和骨骼肌细胞

内,是一类专门协助向细胞运输葡萄糖的重要蛋白质,与 T2DM 密切相关。当胰岛素释放至细胞外液后,酪氨酸蛋白激酶使胰岛素受体底物磷酸化,增加细胞膜外 GLUT4 水平,导致血糖摄取增加。而类异戊二烯化合物能够上调细胞膜 GLUT4,使脂肪细胞对葡萄糖的摄取增加。但类异戊二烯是胆固醇合成途径的中间产物,他汀类药物在抑制胆固醇合成的同时,也使类异戊二烯表达量下降。Nakata 等^[28] 研究发现在 T2DM NSY 小鼠模型中,阿托伐他汀可通过抑制类异戊二烯化合物的生成,从而阻碍脂肪细胞分化成熟,抑制 GLUT4 表达,导致脂肪细胞摄取葡萄糖显著减少。洛伐他汀也可抑制 3T3-L1 脂肪细胞中类异戊二烯化合物的生成,减少 GLUT4 表达,上调 GLUT1 的表达,使糖耐量受损^[29]。Ishihara 等^[25] 培养 3T3-L1 脂肪前体细胞,并分别给予浓度为 10 ng/mL、100 ng/mL 的匹伐他汀培养液,结果发现,匹伐他汀可显著阻止 GLUT4 表达量的下降,且对 GLUT4 表达的作用与匹伐他汀剂量间呈明显剂量反应关系。

4 总结和展望

匹伐他汀作为第三代他汀类药物,其降脂效果好,生物利用度高,药物相互作用少,被誉为“超级他汀”。虽然增加新发糖尿病风险被认为是他汀类药物的“类效应”,但目前现有的循证医学证据表明匹伐他汀对糖代谢无不良影响,甚至可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗,是目前唯一未见新增糖尿病风险的他汀类药物。然而,匹伐他汀对血糖影响的机制尚不明确,且多数随机对照研究都来自国外。匹伐他汀在中国人群中的药物安全性尚需大量临床研究加以验证,为其在中国的应用和推广提供科学有效的证据。

[参考文献]

- [1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.
- [2] 张梅, 王丽敏, 陈志华, 等. 2013年中国不同区域成人高胆固醇血症流行水平及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(2): 151-157.
- [3] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china [J]. Circ Cardiovasc Qual, 2010, 3(3): 243-252.
- [4] Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future thera-

- peutic directions [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 607-617.
- [5] 刘焕云, 李禄丰, 赵晓辉. 匹伐他汀防治动脉粥样硬化研究进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(24): 11748-11751.
- [6] 杜海燕, 林 阳. 他汀类药物的研究进展与临床应用评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(6): 488-493.
- [7] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the statin diabetes safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S17-29.
- [8] Culver AL, Ockene IS, 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.
- [9] 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.
- [10] Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 51.
- [11] Takano T, Yamakawa T, Takahashi M, et al. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13(2): 95-100.
- [12] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12): 1209-1216.
- [13] Dowdall M. US FDA approves important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [J]. *Clin Lipidol*, 2012, 7(2): 132.
- [14] Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and the carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(11): 1158-1171.
- [15] Braun LR, Feldpausch MN, Czerwonka N, et al. Effects of pitavastatin on insulin sensitivity and liver fat: a randomized clinical trial [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2018, 103(11): 4176-4186.
- [16] 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.
- [17] Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, 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.
- [18] Yoon D, Sheen SS, 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.
- [19] Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial [J]. *Circulation*, 2018, 137(19): 1997-2009.
- [20] Huang CH, Huang YY, Hsu BRS. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Invest*, 2016, 7(5): 769-776.
- [21] Gumprecht J, Goshu 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.
- [22] Millan Nunez-Cortes J, Cases A, Ascaso Gimilio JF, et al. Consensus on the statin of choice in patients with impaired glucose metabolism: results of the DIANA study [J]. *Am J Cardiovasc Drug*, 2017, 17(2): 135-142.
- [23] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1288-1295.
- [24] 安 平, 王安平, 母义明. 脂联素与胰岛素抵抗研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2017, 28(3): 360-365.
- [25] Ishihara Y, Ohmori K, Mizukawa M, et al. Beneficial direct adipotropic actions of pitavastatin in vitro and their manifestations in obese mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 131-138.
- [26] Yang J, Eliasson B, Smith U, et al. The size of large adipose cells is a predictor of insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients [J]. *Obesity*, 2012, 20(5): 932-938.
- [27] 黄雪莲, 黄运英, 任竹潇, 等. 匹伐他汀通过影响脂肪 C1C-3 氯通道介导其降脂作用和改善胰岛素抵抗 [J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(10): 1309-1314.
- [28] 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.
- [29] Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Febs Lett*, 2001, 507(3): 357-361.