

史塔丁對新發生糖尿病與血糖控制之影響

陳拓邦 林時逸 許惠恒

台中榮民總醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘要

實證醫學資料已經證實高血脂是造成心血管疾病的重要危險因子，而史塔丁類 (Statins, HMG-CoA reductase inhibitors) 降血脂治療可以有效減少心臟血管疾病。然而，最近有些研究指出，使用史塔丁可能影響糖尿病發生以及糖尿病病人血糖控制。WOSCOPS 研究發現使用 pravastatin 可減少 30% 的糖尿病發生，而 HPS 和 ASCOT-LLA 團隊分別研究 simvastatin 和 atorvastatin，結果兩種藥物對糖尿病新生的影響並無統計意義。JUPITOR 研究則指出使用 rosuvastatin 可能增加新診斷糖尿病之機會。而整合分析告訴我們，使用史塔丁可能略增加新診斷糖尿病的機會，但是其預防心血管疾病的好處優於壞處，故仍建議使用史塔丁。至於史塔丁對糖尿病病人之血糖控制，HPS 和 CARDS 團隊分別研究 simvastatin 和 atorvastatin，結果並不影響糖化血色素，而大型觀測研究發現使用史塔丁會略增加糖尿病病人空腹血糖。另外，本文也對其他種類的降血脂藥物進行討論，就已知文獻，膽酸結合樹脂 (bile acid sequestrant resin) 有助於糖尿病前期病人與糖尿病病人血糖控制；膽固醇吸收抑制劑 (ezetimibe) 似乎不影響空腹血糖與糖化血色素；菸鹼酸 (niacin, nicotinic acid) 可能使血糖或糖化血色素小幅上升，但其預防心血管疾病的好處仍優於壞處；纖維酸 (fibrates, fibric-acid derivatives) 中的 benzafibrate 發現可降低新診斷糖尿病；N3 多元不飽和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acid) 若適量使用，不至於影響血糖控制。結論是某些種類的史塔丁或許略增加新發生之糖尿病個案，也對血糖略為增加，但史塔丁預防心血管疾病以及減少相關死亡率的效果絕對是肯定的，因此，只要定時監控血糖與血脂肪變化，臨床上仍建議可以安心使用史塔丁或其他降血脂藥物。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus)
血糖控制 (Blood glucose control)
史塔丁 (Statin)
膽酸結合樹脂 (Bile acid sequestrant resin)
膽固醇吸收抑制劑 (Ezetimibe)
纖維酸 (Fibrate)
菸鹼酸 (Niacin)
N3 多元不飽和脂肪酸 (Omega-3 polyunsaturated fatty acid)

前言

史塔丁 (Statin) 能有效降低血液中低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 常被用於心血管疾病的初級預防和次級預防¹⁻⁶, 臨床上常見的副作用一般以肌肉病變和肝功能異常為主。然而, 最近有些研究指出史塔丁的使用可能影響糖尿病發生, 其中以 WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 研究是最早提出的隨機分派與安慰劑對照組試驗⁽⁷⁾。其後, 陸續有許多臨床研究探討各種史塔丁類藥物對糖尿病發生以及對糖尿病病人的血糖控制。本文整理最近十多年國外對此議題的研究。另外, 也探討其他種降血脂藥物對糖尿病與血糖的影響。

史塔丁與新發生糖尿病之研究

關於不同種史塔丁與新生糖尿病的相關性, 已有許多大型的隨機分派與安慰劑對照組試驗, 分別討論如下:

一、WOSCOPS⁷

WOSCOPS 團隊收集 5,974 位年齡介於 45 到 64 歲具有高血脂而無心血管疾病的男性受測者, 隨機給予 pravastatin (每日 40mg) 和安慰劑, 平均追蹤 4.9 年, 結果顯示使用 pravastatin 可減少 30% 的糖尿病發生 (hazard ratio: 0.70 ; 95% CI 0.50 to 0.99; P=0.042)。然而, 此研究對新生糖尿病的定義為兩次空腹血糖大於 126mg/dL 加上有一次血糖上升和基準值 (病人接受試驗前測量的空腹血糖) 相比超過 36mg/dL, 有別於一般臨床定義, 因此結果受人質疑。

二、HPS (MRC/BHF Heart Protection Study)²

HPS 團隊收集 20,536 位年齡介於 40 到 80 歲具有高血脂且有心血管疾病或糖尿病病史的病人, 隨機給予 simvastatin (每日 40mg) 或安慰劑, 平均追蹤 4.6 年, 結果顯示使用 simvastatin 的全死亡率 (all cause mortality) 低於安慰劑組 (12.9% 對 14.7%, P 值為 0.0003), 尤其以冠心病造成的死亡最明顯 (5.7% 對 6.5%, P 值為 0.0005)。其中, 14,573 位一開始沒有糖尿病的病人, 研究 simvastatin 對新生糖尿病發生的影

響, 結果顯示無統計上的意義 (4.6% 對 4.0%, P 值為 0.10)。HPS 在當時為相關研究中收集病人數最多且涵蓋年齡層最廣的, 然而, 其對新生糖尿病的認定為臨床醫師發現以及病人開始使用藥物控制血糖, 因此並不是非常嚴謹客觀的糖尿病認定標準。

三、ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)³

ASCOT 團隊收集 19,342 位年紀介於 40 到 79 歲具有三項以上心血管疾病危險因子的高血壓患者, 隨機接受乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑, 以及隨機接受 atorvastatin (每日 10mg) 或安慰劑, 觀察其心血管疾病的預後。經過平均 3.3 年的追蹤, 結果發現冠心病或中風的發生率在使用 atorvastatin 的病人明顯降低。其中, 7,773 位一開始沒有糖尿病的病人, 以空腹血糖大於 126mg/dL 或是兩小時口服葡萄糖耐量試驗血糖值大於 200mg/dL 定義為新生糖尿病, 結果發現使用 atorvastatin 對新生糖尿病的影響並無統計上的意義 (3.9% 對 3.5%, P 值為 0.2493)。另外本篇研究收集的女性患者比例不到總人數的 20%, 這種現象在許多心血管疾病研究中也常常可見, 像是 WOSCOPS 就完全排除女性患者, 因此藥物對女性使用效果的檢定力 (power) 相對較小。

四、JUPITOR (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁴

JUPITOR 團隊收集 17,802 位中年以上 (男性大於 50 歲, 女性大於 60 歲) 且無心血管疾病、LDL-C 小於 130mg/dL 以及 C 反應蛋白 (CRP) 大於 2.0mg/dL 的健康受測者, 隨機給予 rosuvastatin (每日 20mg) 或安慰劑, 結果顯示使用 rosuvastatin 可降低血液中 LDL-C 達 50%, 降低 CRP 達 37%, 以及降低心血管疾病的發生 (hazard ratio: 0.56, P 值小於 0.00001)。至於對新生糖尿病的影響, 使用 rosuvastatin 的受測者其比率較高 (3.0% 對 2.4%, P 值為 0.01)。然而, 此研究平均追蹤時間僅 1.9 年, 是類似降血脂藥物研中最短的, 無法呈現藥物的長期影響。另外, 其糖尿病診斷標準雖然是臨床醫師報告,

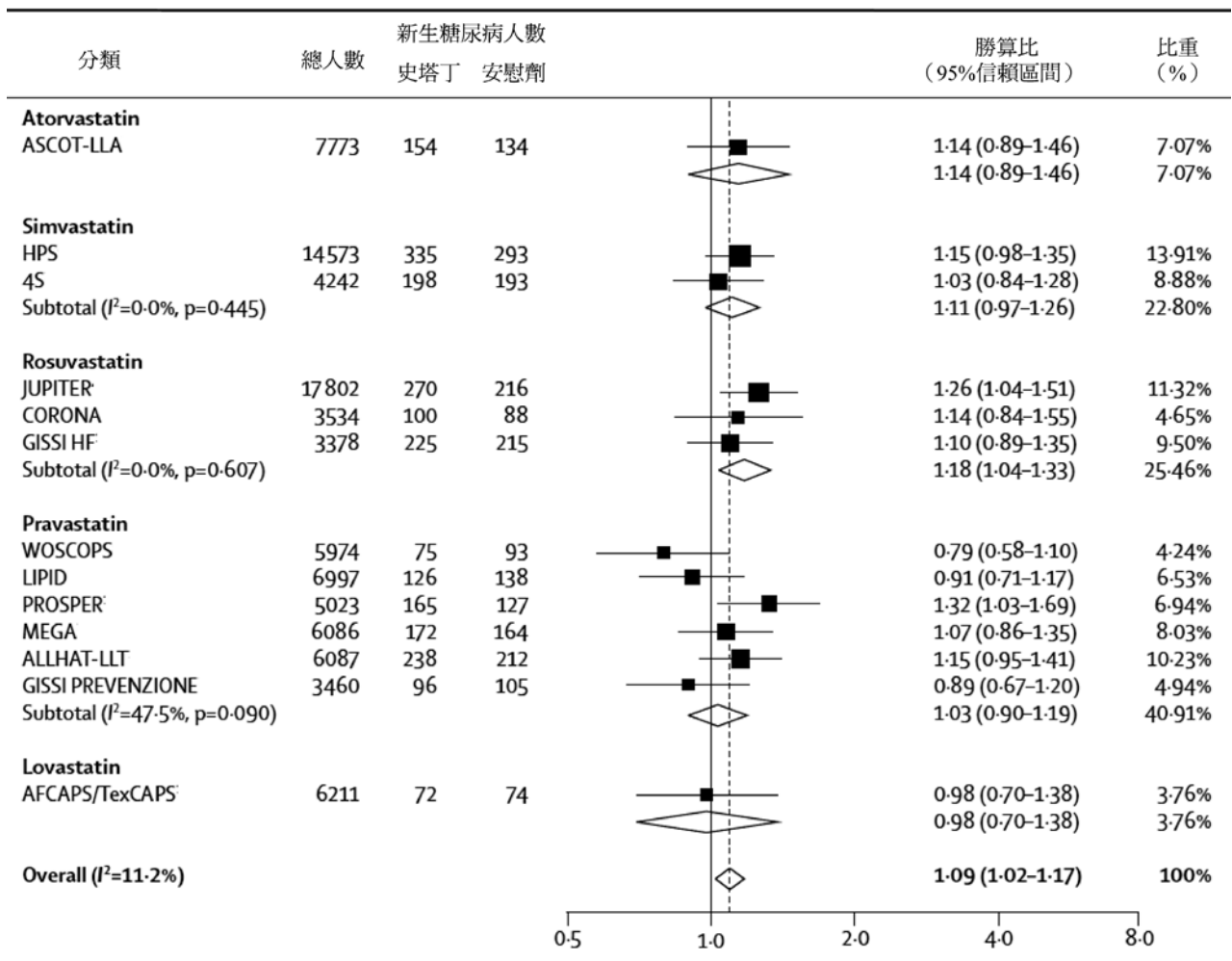
但後續 Satter N 等人⁸ 做整合分析時，JUPITOR 能提供相關診斷證據，諸如開始用藥、兩次空腹血糖大於 126mg/dL、兩小時口服葡萄糖耐受試驗血糖值大於 200mg/dL，因此仍符合客觀定義標準。另外，由於實驗對象為健康受測者，女性佔總人數 38.2%，為類似研究中女性比例最高的。

五、整合分析

Satter N 等人⁸ 整理 1994 到 2009 年間 13 個關於史塔丁使用與新生糖尿病的隨機分派與安慰劑對照組試驗，一共 91,140 位受試者，在平均追蹤四年的期間，使用史塔丁的受試者有較高人數 (2,226 人對 2,052 人) 以及較高風險 (勝算比 1.09，95% 信賴區間為 1.02 至 1.17) 的新發

生糖尿病 (圖一)。整體而言，使用史塔丁四年，每 255 位使用者中會增加 1 位新生糖尿病病人。至於對新生糖尿病的定義，作者對於未公開相關資訊的 7 個試驗要求其臨床數據，最後診斷標準至少包含一次空腹血糖大於 126mg/dL。

從過去研究可知，不論對糖尿病或非糖尿病患，整體而言，使用史塔丁能明顯降低心血管疾病的發生率以及相關死亡率，由 CTT (Cholesterol Treatment Trialists) 所提供 14 個關於史塔丁使用的隨機分派臨床試驗數據中⁹，也證實使用史塔丁四年，在非糖尿病患者中，每降低 39mg/dL (1mmol/L) 的 LDL-C，可使每 255 位使用者減少 5.4 位心肌梗塞發生。因此，使用史塔丁雖然略增加糖尿病發生的機會，但



圖一：不同種類史塔丁與糖尿病的相關性⁸。

比重 (%) 由隨機效應分析得知。由圖一可知，對不同史塔丁的大型隨機分派與安慰劑對照組實驗中，atorvastatin、simvastatin 和 rosuvastatin 皆呈現增加新診斷糖尿病的風險，而 pravastatin 可能增加也可能減少，lovastatin 略減少新診斷糖尿病風險，總體而言，呈現略增加新診斷糖尿病風險。

是其整體益處還是明顯優於害處，因此臨床上仍建議必要時仍需要使用史塔丁來治療高血脂症。

至於史塔丁如何影響葡萄糖代謝以及造成較高風險的新生糖尿病機轉，目前所知有限。研究顯示，身體的發炎反應會增加罹患糖尿病的風險^{10,11}，而史塔丁具抗發炎作用¹²，理論上能改善胰島素的阻抗性以及促進葡萄糖耐受性，進而減少糖尿病的發生。然而，史塔丁因透過抑制 3- 羥基 -3- 甲基 - 戊二酰輔酶 A 還原酶 (HMG-CoA reductase) 減少膽固醇合成，同時也造成 HMG-CoA 下游代謝物減少，包含類異戊二烯 (isoprenoid)、法尼基焦磷酸 (farnesyl pyrophosphate)、四異戊二烯焦磷酸 (geranylgeranyl pyrophosphate) 以及輔酶 Q (ubiquinone, Coenzyme Q₁₀)，這些代謝物會影響脂肪細胞對葡萄糖的攝取以及胰臟β細胞 (β cell) 分泌胰島素，進而增加胰島素阻抗性而可能產生糖尿病^{13,14}。

另外，不同種史塔丁對於血糖的影響也不同，像是親水性的 pravastatin 相較於親油性的 simvastatin 較不容易被脂肪組織或腎臟細胞吸收，因而較不易影響 HMG-CoA 還原酶，對血糖影響較小¹⁵。我們研究團隊 Lee WJ 等人¹⁶ 研究 pravastatin 用於非糖尿病但血中 LDL-C 過高的病人，發現使用 pravastatin 治療 8 週後，除了能有效降低血液 LDL-C、總膽固醇、三酸甘油酯外，還能增進口服葡萄糖耐受試驗後的胰島素敏感性以及減少發炎指標如血中 CD-40 ligand 和 sP-selectin 濃度。

史塔丁與是否影響糖尿病人的血糖控制

史塔丁除了可能誘發新生糖尿病外，對於糖尿病病人的血糖控制也會造成影響，分述如下：

一、HPS (MRC/BHF Heart Protection Study)¹⁷

HPS 也對研究一開始已有糖尿病病人的血糖控制進行分析，發現 1,087 名病人中，使用 simvastatin 的病人其糖化血色素變化相較於安慰劑組並無統計上的意義 (+0.15% 對 +0.12%，P

值等於 0.8)。另外，病人因血糖控制不穩定而住院的比例以及視網膜病變需接受雷射治療的比例，兩組間也無明顯差異。

二、CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)⁶

CARDS 團隊收集 2,838 位年紀介於 40 歲至 75 歲的糖尿病病人，隨機給予 atorvastatin (每日 10mg) 或安慰劑，結果顯示使用 atorvastatin 可降低心血管疾病發生率達 37% (P 值為 0.001)。在血糖控制方面，經過平均 4 年追蹤，糖化血色素變化在兩組間並無明顯差異 (+0.43% 對 +0.29%)，兩組間使用胰島素的病人比例也無差異。CARDS 的結果對糖尿病病人使用史塔丁以預防心血管疾病提供了強力證據，而 atorvastatin 的使用也不致影響血糖控制。

三、關於史塔丁對血糖影響的大型觀測研究¹⁸

Sukhija R 等人¹⁸ 分析美國退伍軍人事務健康照護系統 (United States Veterans Affairs Healthcare System) 的資料，研究 345,417 位病人的檢查數據 (第一筆和最後一筆資料，平均間隔 2 年)，發現在糖尿病的病人中，有用史塔丁類藥物和未用藥者相比，其空腹血糖有明顯上升情形 (表一)；而沒有糖尿病的病人中，空腹血糖也是有用史塔丁類藥物者上升較多 (表一)。由於史塔丁提高血糖的效果在兩組都可見，此一致性可消除結果為偶發性的考量。這篇文章是目前所知關於史塔丁與空腹血糖研究中人數最多的，但並未對不同種史塔丁做個別分析，因此不知不同史塔丁對空腹血糖的影響。另外，由於研究數據主要來自退伍軍人，是以女性病患很少 (小於 5%)。

四、日本的史塔丁臨床與觀測研究¹⁹

日本的研究多是以兩種史塔丁做直接比較，較少安慰劑對照組試驗。Sasaki, J 等人¹⁹ 整理史塔丁對糖尿病人空腹血糖控制與糖化血色素影響相關的 11 個研究，大部分的研究結果顯示史塔丁並不會影響糖尿病人的血糖控制，只有一個研究顯示 pitavastatin 會增加糖化血色素²⁰，而另一個研究顯示 atorvastatin 比 pravastatin 更易造成糖化血色素上升²¹。不過因為實驗設計的關係，其證據等級較為不足。

表一：史塔丁對空腹血糖的影響¹⁸

| | 糖尿病病人 | | 非糖尿病病人 | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 使用史塔丁 | 未用史塔丁 | 使用史塔丁 | 未用史塔丁 |
| 第一次空腹血糖 (mg/dL) | 97 | 97 | 97 | 97 |
| 最後一次空腹血糖 (mg/dL) | 136 | 129 | 104 | 102 |
| 空腹血糖變化 (mg/dL) | 39 | 32 | 7 | 5 |
| P 值 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

註一：校正年紀、身體質量指數 (BMI)、用藥

註二：實驗數據來自美國退伍軍人事務健康照護系統，收集使用史塔丁與未使用史塔丁的病人在此系統中第一次建立的空腹血糖資料，以及為期兩年的研究中最後一筆空腹血糖資料。

其他降血脂藥對糖尿病血糖之影響

一、膽酸結合樹脂 (Bile acid sequestrant resin)

Zieve FJ 等人最早發現 colesevelam 同時具有降血脂與降糖化血色素 (-0.50%，P 值等於 0.007) 的效果²²，其後對於膽酸結合樹脂的降血糖研究陸續發表。最近有三篇隨機雙盲兼安慰劑對照組試驗發現 colesevelam 有助於糖尿病人的血糖控制，無論病人原本是使用 metformin、sulfonyleurea、胰島素或是多種藥物²³⁻²⁵。

至於糖尿病前期 (prediabetes) 的病人，Handelsman Y 等人發現使用 colesevelam 16 週後，可小幅降低空腹血糖 (-2.0 mg/dL，P 值為 0.02) 以及糖化血色素 (-0.10%，P 值為 0.02)，但對口服葡萄糖耐受試驗沒有影響 (-1.9mg/dL，P 值為 0.75)²⁶。

膽酸結合樹脂會在腸道中與膽酸結合，減少膽酸被身體吸收，進而減少膽固醇的合成。膽酸結合樹脂對血糖調控的機轉目前仍不明確，可能機轉包括減少腸胃道對醣類的吸收以及影響法尼酯衍生物 X 受體 (Farnesoid X receptor, FXR) 而減少肝臟的葡萄糖新生^{27,28}。另外，膽酸結合樹脂主要副作用為腸胃不適，諸如噁心、腹脹、腹痛和肝功能異常，影響藥物和脂溶性維生素吸收，還有部分報告顯示合併降血糖藥可能比較容易低血糖²³⁻²⁵。

二、膽固醇吸收抑制劑 (cholesterol absorption inhibitors; ezetimibe)

此藥主要作用在腸胃道上皮以及肝臟的膽固醇運送蛋白 (Niemann-Pick C1 like 1 protein; NPC1L1) 進而影響膽固醇吸收^{29,30}，然而，

ezetimibe 單獨做用降血脂效果較差，一般用於單用史塔丁治療不理想時的合併治療，而臨床研究也多探討合併治療時的效果。

LEAD (Ezetimibe+simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics) 研究團隊針對具有心血管疾病與糖尿病且每日單用 simvastatin 20mg 而 LDL-C 介於 100 到 160mg/dL 的病人，隨機給予每日 simvastatin 20mg 與 ezetimibe 10mg 或每日 simvastatin 40mg，結果顯示，經過六週的治療，LDL-C 與總膽固醇的治療效果皆為合併藥物治療的病人較好，而在空腹血糖與糖化血色素變化方面，兩組並無顯著差異³¹。另一個大型的事後分析 (post-hoc) 研究收集 769 位高血脂的病人，隨機給予史塔丁加 ezetimibe 或單用史塔丁，經過 8 週治療，合併治療在降 LDL-C、總膽固醇、三酸甘油酯皆優於單用史塔丁，而空腹血糖與糖化血色素變化上，兩組差距不大³²。然而，這些試驗追蹤時間都不足兩個月，對於藥物長期使用效果需要進一步研究。

三、菸鹼酸 (Niacin)

菸鹼酸是目前提升高密度脂蛋白膽固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 效果最好的藥物，然而，菸鹼酸可能造成血液中脂肪酸上升、肝臟葡萄糖新生，進而影響身體血糖調控。相關研究如下：

(一) ADMIT (Arterial Disease Multiple Intervention Trial)³³

ADMIT 團隊收集 468 位高膽固醇的病人，先給予 12 週菸鹼酸，之後隨機分成兩組，一組持續使用菸鹼酸，一組改用安慰劑，再進行

36 週研究。結果發現，持續給菸鹼酸的組別，HDL-C 上升、LDL-C 下降、三酸甘油酯下降皆明顯優於對照組。在血糖控制方面，無論病人是否有糖尿病，持續使用菸鹼酸的組別其空腹血糖變化值皆稍高於安慰組（有糖尿病： $+8.7\text{mg/dL}$ ， P 值為 0.004；沒有糖尿病： $+6.3\text{mg/dL}$ ； P 值小於 0.001），而糖化血色素無明顯差距，然而，空腹血糖的差距隨著使用時間增長而變得不明顯。ADMIT 為最早研究菸鹼酸對血脂肪影響的隨機分派與安慰劑對照組試驗，追蹤時間達 48 週也是最長的，可顯示長期使用對血糖控制的影響。

(二) ADVENT (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial)³⁴

ADVENT 團隊則是針對糖尿病病人，隨機給予菸鹼酸或安慰劑追蹤 16 週，在血糖控制方面，發現菸鹼酸會增加糖化血色素 (7.21% 變 7.50%， P 值為 0.048)，而空腹血糖在一開始會上升但到試驗結束時會回到基準值而無明顯變化。

(三) CDP (Coronary Drug Project)³⁵

CDP 團隊研究 8,341 位有心肌梗塞病史的男性，比較使用菸鹼酸（每日 3g）、clofibrate、其他種類降血脂藥以及安慰劑的效果，在血糖控制方面，發現無論空腹或餐後血糖，使用菸鹼酸的病人都稍高於安慰劑組，但是比較病人後來發作冠心症的比例甚至總死亡率，可見使用菸鹼酸的病人明顯較低。

綜合上述研究可知，菸鹼酸的使用可能導致血糖或糖化血色素小幅度上升，但是與降血脂和預防心血管疾病作比較，好處大於壞處，有必要時可建議使用。但臨床上，史塔丁類藥物與纖維酸類藥物，其降血脂效果優於菸鹼酸，因此兩者一線藥物的地位目前不可能被菸鹼酸取代。

四、纖維酸 (Fibrates)

纖維酸類藥物可作用在核蛋白 peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) 以影響脂肪代謝，透過抑制載脂蛋白 CIII (Apoprotein CIII；Apo CIII) 及增加脂蛋白酯酶 (lipoprotein

lipase) 以降低三酸甘油酯，透過增加載脂蛋白 AI (Apoprotein AI；Apo AI) 增加 HDL-C。纖維酸類也被發現能調控葡萄糖代謝，尤其在 bezafibrate 上可看出。BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) 研究收集 303 位 42 到 74 歲的糖尿病前期受測者，隨機給予 bezafibrate（每天 400mg）或安慰劑，結果發現使用 bezafibrate 可降低新生糖尿病達 30% (hazard ratio, 0.70；95% 信賴區間 0.49 到 0.99) 且產生糖尿病的時間也延後 (4.6 年對 3.8 年， P 值等於 0.004)³⁶。另一篇在以色列針對肥胖病人做的研究也發現類似的結果³⁷。至於 fenofibrate 和 gemfibrozil 就目前所知似乎對血糖影響不大^{38,39}，另有小型研究甚至發現 fenofibrate 可能增加糖尿病人的糖化血色素⁴⁰。這可能與 bezafibrate 可同時作用於三種 PPAR (α 、 γ 和 δ)，而另兩種 fibrates 只作用於 PPAR- α ⁴¹ 有關。

五、N3 多元不飽和脂肪酸 (Omega-3 polyunsaturated fatty acid)

對於 N3 多元不飽和脂肪酸的研究，最早是發現格陵蘭島的伊努特人 (Inuits，愛斯基摩人的一支) 和北歐人相比有較低的心血管疾病⁴²，進而發現他們的飲食中富含魚油，魚油成分含有 eicosapentaenoic acid (EPA) 和 docosahexaenoic acid (DHA) 等 N3 多元不飽和脂肪酸⁴³。N6 與 N3 多元不飽和脂肪酸是產生人體細胞膜磷脂的重要原料，若以 N3 不飽和脂肪酸為原料，其產生的 eicosanoid 產物具有抑制血小板凝集、抑制發炎反應和增加一氧化氮釋放等功能，而有保護心血管的作用^{44,45}。

過去有些研究顯示使用 N3 不飽和脂肪酸會影響新生糖尿病⁴⁶ 與糖尿病血糖控制⁴⁷，De CR 等人⁴⁸ 整理過去 N3 不飽和脂肪酸與糖尿病血糖控制相關的文章，發現血糖控制不良的研究多為早期研究且使用的劑量有的可能過大（每日 10 到 16g），近期的研究發現適量的使用（每日小於 3g）並不影響血糖控制。

結 論

綜合以上，某些種類的史塔丁或許略增加新發生之糖尿病個案，對血糖也會略為增加，但史塔丁預防心血管疾病以及減少相關死亡率

的效果絕對是肯定的，同樣的，其他種降血脂藥對於血糖調控各有利弊，但一樣無法忽視其心血管的益處，因此，只要定時監控血糖變化，我們仍然可以安心使用各種降血脂藥物。

參考文獻

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
3. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
7. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
8. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
10. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-78.
11. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-52.
12. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431-3.
13. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881-92.
14. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111-9.
15. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205-13.
16. Lee WJ, Lee WL, Tang YJ, et al. Early Improvements in insulin sensitivity and inflammatory markers are induced by pravastatin in nondiabetic subjects with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2008; 390: 49-55.
17. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
18. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009; 57: 495-9.
19. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 123-9.
20. Yamada N, Kawazu S, Utsugi T, et al. Efficacy of pitavastatin for lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Rinsho-Iyaku* 2001; 17: 945-56.
21. Osaki F, Ikeda S, Suehiro T, et al. Effect of statins on glucose metabolism. *Jpn J Clin Exp Med* 2005; 82: 359-63.
22. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colessevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29: 74-83.
23. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1975-83.
24. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, Jones MR. Efficacy and safety of colessevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1531-40.
25. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1479-84.
26. Handelsman Y, Goldberg RB, Garvey WT, et al. Colesevelam hydrochloride to treat hypercholesterolemia and improve glycemia in prediabetes: a randomized, prospective study. *Endocr Pract* 2010; 16: 617-28.
27. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential

- mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121: 25-30.
28. Staels B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 1383-92.
 29. Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
 30. Temel RE, Tang W, Ma Y, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007; 117: 1968-78.
 31. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le GC, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:20.
 32. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1437-45.
 33. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA* 2000; 284: 1263-70.
 34. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568-76.
 35. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95: 254-7.
 36. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 2197-202.
 37. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005; 26: 2032-8.
 38. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Glass L, Musi N, DeFronzo RA. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha and PPAR-gamma agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50: 1723-31.
 39. Whitelaw DC, Smith JM, Natrass M. Effects of gemfibrozil on insulin resistance to fat metabolism in subjects with type 2 diabetes and hypertriglyceridaemia. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 187-94.
 40. Anderlova K, Dolezalova R, Housova J, et al. Influence of PPAR-alpha agonist fenofibrate on insulin sensitivity and selected adipose tissue-derived hormones in obese women with type 2 diabetes. *Physiol Res* 2007; 56: 579-86.
 41. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 14.
 42. Bjerregaard P, Mulvad G, Pedersen HS. Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1182-90.
 43. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
 44. Schmidt EB. Marine n-3 fatty acids and thrombosis. *Thromb Res* 2003; 111: 9-10.
 45. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 2004; 39: 1125-32.
 46. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
 47. Malasanos TH, Stacpoole PW. Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 1160-79.
 48. De CR, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB. n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* 2007; 30: 1012-26.

Statin's Effect on New Incident Diabetes and Blood Glucose Control

To-Pang Chen, Shih-Yi Lin, and Wayne H-H Sheu

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Evidence-based data has confirmed that hyperlipidemia is an important risk factor leading to development of cardiovascular diseases and treatment by statins can greatly reduce incidence of cardiovascular diseases. However, recent studies revealed that statin treatment may slightly increase new onset of diabetes and elevate blood glucose levels in patients with diabetes. Results from WOSCOPS found that pravastatin therapy resulted in a 30% reduction in the hazard of becoming diabetic. Use of simvastatin in HPS and atorvastatin in ASCOT-LLA showed that both of the statins did not influence the risk of newly diagnosed diabetes. On the contrary, the result from JUPITOR indicated that rosuvastatin may increase such risk. Findings from meta-analysis suggested that using statins may slightly increase the risk of new onset of diabetes, but the benefit of preventing cardiovascular disease is greater than its harm. Thus, we suggest statin should be used clinically if needed. In patient with established diabetes, results from HPS and CARDS studies showed that simvastatin and atorvastatin didn't alter levels of glycated hemoglobin. However, some other studies showed that use of statins may slightly increase fasting blood glucose levels. Furthermore, we also reviewed effects of other lipid lowering agents. In general, bile acid sequestrant resin is helpful for blood glucose control in patients with pre-diabetes and diabetes. Ezetimibe doesn't seem to influence fasting blood sugar and glycated hemoglobin. Niacin may slightly increase levels of blood glucose and glycated hemoglobin, but its benefit in preventing cardiovascular diseases is also greater than its disadvantage. Bezafibrate, one of fibrate, were found to reduce the risk of new onset of diabetes. Omega-3 polyunsaturated fatty acid is not going to affect blood sugar control if the dosage is adequate. In conclusion, use of statins reduces cardiovascular events in subjects with prediabetes and diabetes, although some of them might increase risk of new diabetes and worse glycemic control. In consideration of its risk and benefit, carefully use of statins with regular monitoring of glucose and lipids level in those individuals is warranted. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 106-114)