

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.031

阿托伐他汀影响糖尿病患者血糖控制的 Meta 分析

杨小生¹, 陈勇川^{2△}

(1. 重庆市垫江县中医院药学部 408300; 2. 第三军医大学西南医院药学部, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 研究分析阿托伐他汀对糖尿病患者血糖控制的影响。**方法** 检索 Cochrane Library、Medline、EMBASE、CNKI 全文数据库、万方中文期刊全文数据库、维普数据库, 收集建库到 2014 年 10 月有关阿托伐他汀对糖尿病患者血糖控制的影响的随机对照临床试验。按纳入标准及排除标准选择文献和提取资料, 采用 RevMan5.3 软件对糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖(FPG)进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 项研究, 包括 4 617 例患者。Meta 分析显示, 综合 11 项研究, 阿托伐他汀组 HbA1c 水平高于安慰剂组, 差异有统计学意义($Z=4.00, P<0.01, MD=0.15, 95\%CI:0.08\sim0.23$); 亚组分析表明阿托伐他汀会导致 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平升高, 但对 1 型糖尿病患者则无影响; 其对 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平升高基本呈剂量依赖性, 10、20、80 mg 亚组的均值差(MD)分别为 0.13、0.26、0.50; 通过不同随访时间的分析表明, 阿托伐他汀组糖尿病患者 HbA1c 水平均明显高于安慰剂组。而对于 FPG 水平的 Meta 分析结果表明, 阿托伐他汀对 1 型和 2 型糖尿病患者 FPG 水平无明显影响($Z=0.15, P=0.88, MD=0.02, 95\%CI:-0.26\sim0.30$)。**结论** 阿托伐他汀会轻度升高 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平。

[关键词] 阿托伐他汀; 糖尿病; 血红蛋白 A, 糖基化; 血糖; Meta 分析

[中图分类号] R58

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2392-03

Effects of atorvastatin on glyceimic control of diabetes: Meta analysis

Yang Xiaosheng¹, Chen Yongchuan^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Dianjiang County, Chongqing 408300, China;

2. Department of Pharmacy, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the effects of atorvastatin on glyceimic control of diabetes. **Methods** Cochrane Library, Medline, EMBASE, CNKI, Wangfang, VIP database were searched, and the randomised controlled trials(RCT) studying on effects of atorvastatin on glyceimic control of diabetes were collected at the time of database buildup to October 2014. Eligible studies were screened according inclusion and exclusion criteria, and HbA1c and fasting plasma glucose (FPG) were meta analysed by RevMan5.3 software. Results Eleven studies including 4 617 patients were screened for the analysis. Meta analysis of 11 studies showed that the HbA1c level of atorvastatin group was higher than that of the placebo group, and the difference was statistically significant ($Z=4.00, P<0.01, MD=0.15, 95\%CI:0.08$ to 0.23). **Results** of subgroup analysis showed that atorvastatin increased HbA1c levels of type 2 diabetes patients, but showed no effect in type 1 diabetes. In addition, the effects on type 2 diabetes was dose dependent, MD values of 10, 20 and 80 mg subgroups were 0.13, 0.26 and 0.50, respectively. Through the analysis of different subgroups devised by follow-up, it was showed that HbA1c level of atorvastatin group was also higher than that of the placebo group. On the contrary, Meta analysis of FPG showed that no obvious difference between atorvastatin and placebo ($Z=0.15, P=0.15, MD=0.02, 95\%CI:0.26$ to 0.26) for type 1 or 2 diabetes. **Conclusion** Atorvastatin is associated with a modest increase in HbA1c in type 2 diabetes.

[Key words] atorvastatin; diabetes mellitus; hemoglobin A, glycosylated; bood glucose; Meta analysis

糖尿病是心脑血管疾病的独立危险因素, 与非糖尿病人群相比, 糖尿病患者发生心脑血管的风险增加 2~4 倍^[1]。他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶还原酶(HMG-CoA)抑制剂, 多项研究证明该类药可通过降低总胆固醇和 LDL-C 水平进而显著降低糖尿病患者发生大血管病变和死亡的风险, 因此国内外的治疗指南均把他汀类药物作为糖尿病患者预防和治疗心脑血管疾病的基础药物^[1-2]。然而, 近年来对于他汀类药物用于糖尿病引起了临床研究人员的争议, 争议的焦点为他汀类药物是否导致新发糖尿病的发生及是否导致已发糖尿病血糖控制不佳。一些研究表明, 他汀类药物会影响血糖水平, 并增加糖尿病患者糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平^[3-4]; 另一些研究证明, 他汀类药物不会影响糖尿病患者的血

糖水平, 甚至有利于糖尿病患者的血糖控制^[5-6]。但这些研究大多非严格的随机对照临床试验(randomised controlled trials, RCT), 样本量较小, 随访时间较短, 难以得到可靠的循证证据。因此, 本文以他汀类药物的主要代表药物阿托伐他汀为研究对象, 比较相关 RCT, 对阿托伐他汀与糖尿病患者血糖控制相关性进行 Meta 分析, 为临床用药提供可靠的循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准 纳入标准: (1) 试验类型为 RCT; (2) 研究对象为糖尿病患者或糖尿病合并心脑血管疾病, 1 型和 2 型糖尿病不限; (3) 试验组干预措施为阿托伐他汀, 剂量不限, 对照组干预措施为安慰剂, 两组基线特征均衡; (4) 对试验前后受试者 HbA1c 浓度进行报道。排除标准: (1) 非随机对照

的临床试验、非治疗性试验、动物试验、细胞学试验、个案报道等；(2)对照组为其他他汀类药物；(3)研究对象为高血糖症患者，未确诊为糖尿病患者。

1.2 检索策略 检索 Cochrane library、Medline、EMBASE、CNKI 全文数据库、万方中文期刊全文数据库、维普数据库，并追查了所有纳入文献的参考文献。中文检索词包括：阿托伐他汀、糖尿病、糖化血红蛋白、血糖，英文检索词包括：atorvastatin、diabetes、hemoglobin A1c、plasma glucose，检索方式包括主题词检索和自由词检索，检索年限均从建库到 2014 年 10 月。

1.3 观察指标 本研究以 HbA1c 为主要指标，空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 为次要指标。并以不同糖尿病类型、药物剂量和随访时间进行亚组分析。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件进行异质性检验、选择效应指标和统计模型。选择均值差 (mean difference, MD) 及 95% 可信区间 (confidence intervals, CI) 为效应指标。纳入研究间的异质性采用 Q 检验， $P < 0.1$

为显著性水准，异质性大小以 I^2 值表示 (范围 0~100%)。经 Q 检验若差异无统计学意义 ($P \geq 0.1$ 或 $P < 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$)，选用固定效应模型进行分析；若差异有统计学意义 ($P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$)，则选用随机效应模型。整合结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究情况及质量评价 共检索出英文文献 312 篇，中文文献 56 篇，采用 RCT 限定后，英文文献剩余 21 篇，中文文献剩余 0 篇，详细阅读英文文献摘要或全文，发现内容重复的为 1 篇，评价指标不全的 8 篇，对照组为其他他汀类药物的 4 篇，最终共纳入 8 篇 RCT 文献。其中两篇文献采用了两个阿托伐他汀剂量试验组进行研究，1 篇文献采用相同剂量，不同药物组合 (单用阿托伐他汀和阿托伐他汀联用 omega-3 ethyl esters 90) 的两个试验组，并设立了相应的安慰剂对照，因此本文按 11 项研究进行统计分析。纳入的研究基本情况见表 1，两组患者基线特征均衡，见表 2。

表 1 纳入 Meta 分析的 11 项研究的一般资料

文献	地区	样本数		糖尿病分类	药物剂量 (mg)	随访时间	实验设计
		试验组	对照组				
Colhoun 等 ^[7]	英国	595	605	2 型	10	4 年	随机对照
Berkplanken 等 ^[8]	荷兰	73	72	2 型	10	30 周	随机对照双盲
Berkplanken 等 ^[8]	荷兰	72	72	2 型	80	30 周	随机对照双盲
Freed 等 ^[9]	多中心	77	67	2 型	10	24 周	随机对照双盲
Freed 等 ^[9]	多中心	71	67	2 型	10	24 周	随机对照双盲
Goyal 等 ^[10]	印度	22	21	2 型	10	12 周	随机对照双盲
Knopp 等 ^[11]	多中心	959	946	2 型	10	4 年	随机对照双盲
Konduracka 等 ^[12]	波兰	154	50	1 型	40	6 月	随机对照
Neil 等 ^[13]	英国	169	166	2 型	20	4 月	随机对照双盲
Neil 等 ^[13]	英国	163	160	2 型	20	4 月	随机对照双盲
Tanaka 等 ^[14]	日本	18	18	2 型	10	12 周	随机对照双盲

表 2 纳入 Meta 分析的 11 项研究患者基本特征

文献	试验组/对照组				
	年龄(岁)	女(%)	BMI	HbA1c(%)	LDL-c(mmol/L)
Colhoun 等 ^[7]	61.5±8.3/61.8±8.0	456(32)/453(32)	—	7.9±1.4/7.8±1.4	3.0±0.7/3.0±0.7
Berkplanken 等 ^[8]	59.7±7.6/58.5±7.5	13(18)/26(36)	30.0±3.8/32.2±6.0	8.3±1.2/8.3±1.1	3.7±0.1/3.8±0.1
Berkplanken 等 ^[8]	60.1±7.7/58.5±7.5	19(26)/26(36)	30.4±4.5/32.2±6.0	8.4±1.1/8.3±1.1	3.7±0.1/3.8±0.1
Freed 等 ^[9]	60±10/60±10	31(38)/31(41)	32±5/32±5	7.9±1.2/7.8±1.5	3.0±0.1/3.3±0.1
Freed 等 ^[9]	60±10/60±10	29(37)/31(41)	33±6/32±5	7.6±1.1/7.8±1.5	3.2±0.0/3.3±0.1
Goyal 等 ^[10]	51.1±11.7/52.9±11.3	8(36)/8(38)	23.9±4.3/26.4±5.3	7.6±0.9/7.9±0.9	3.2±0.4/3.2±0.5
Knopp 等 ^[11]	60.5±8.3/60.4±8.3	366(38)/352(37)	28.9±3.7/28.8±3.7	7.6±1.2/7.6±1.3	2.9±0.7/2.9±0.7
Konduracka 等 ^[12]	—	—	—	7.3±0.9/7.5±0.9	—
Neil 等 ^[13]	63±12/64±11	64(38)/70(42)	30.8±5.9/30.6±6.0	7.0±1.0/6.9±1.1	3.2±0.7/3.2±0.8
Neil 等 ^[13]	65±11/63±12	74(45)/69(43)	30.8±6.4/30.7±6.2	6.9±1.1/7.0±1.1	3.3±0.8/3.1±0.7
Tanaka 等 ^[14]	61±5/55±11	7(37)/9(50)	26±4/24±4	7.7±1.2/7.4±1.1	4.4±0.5/4.5±0.7

—:此项无数据。

2.2 HbA1c 水平的 Meta 分析

2.2.1 不同糖尿病类型 纳入的 11 项研究中,10 项研究对象为 2 型糖尿病患者,1 项研究为 1 型糖尿病患者。按照两种糖尿病类型进行亚组分析后,无明显异质性,采用固定效应模型分析。对于 2 型糖尿病,阿托伐他汀组 HbA1c 水平高于安慰剂组,差异有统计学意义 [$Z=4.37, P<0.01, MD=0.17$ (95%CI:0.10~0.25)];但对于 1 型糖尿病,两组间无明显差异 [$Z=0.72, P=0.47, MD=-0.1$ (95%CI: -0.37~0.17)];综合 11 项研究,阿托伐他汀组 HbA1c 水平高于安慰剂组,差异有统计学意义 [$Z=4.00, P<0.01, MD=0.15$ (95%CI:0.08~0.23)]。

2.2.2 不同药物剂量 纳入的 11 项研究中,6 项研究阿托伐他汀的剂量为 10 mg/d,3 项研究为 20 mg/d,1 项研究为 40 mg/d,1 项研究为 80 mg/d。按照 4 种给药剂量进行亚组分析后,无明显异质性,采用固定效应模型分析。给药剂量为 10 mg/d 时,阿托伐他汀组 HbA1c 水平高于安慰剂组,差异有统计学意义 [$Z=2.66, P=0.008, MD=0.13$ (95%CI:0.03~0.22)];给药剂量为 20 mg/d 时,阿托伐他汀组 HbA1c 水平也高于安慰剂组,差异有统计学意义 [$Z=3.26, P=0.001, MD=0.26$ (95%CI:0.10~0.42)];给药剂量为 40 mg/d 时,两组间无明显差异 [$Z=0.72, P=0.47, MD=-0.1$ (95%CI: -0.37~0.17)];给药剂量为 80 mg/d 时,阿托伐他汀组 HbA1c 水平也高于安慰剂组,差异有统计学意义 [$Z=2.49, P=0.01, MD=0.50$ (95%CI:0.11~0.89)]。

2.2.3 不同随访时间 纳入的 11 项研究中,9 项研究随访时间小于 1 年,2 项研究随访时间均为 4 年。按照随访时间进行亚组分析后,无明显异质性,采用固定效应模型分析。分析结果表明,不论随访时间的是否长于 1 年,阿托伐他汀组 HbA1c 水平均高于安慰剂组,差异均有统计学意义。当随访时间小于 1 年时, $Z=3.06, P=0.002, MD=0.18$ (95%CI:0.06~0.29);当随访时间大于 1 年时, $Z=2.63, P=0.009, MD=0.14$ (95%CI:0.03~0.24)。

2.3 FPG 水平的 Meta 分析 纳入的 11 项研究中,只有 6 项研究报道了治疗前后 FPG 的变化情况,其中 5 项研究对象为 2 型糖尿病患者,1 项研究为 1 型糖尿病患者。按照两种糖尿病类型进行亚组分析后,无明显异质性,采用固定效应模型分析。分析结果表明,不论是 1 型或 2 型糖尿病患者,阿托伐他汀组 FPG 水平与安慰剂组间均无明显差异,当研究对象为 2 型糖尿病患者时, $Z=1.21, P=0.22, MD=0.24$ (95%CI: -0.15~0.63);当研究对象为 1 型糖尿病患者时, $Z=1.00, P=0.32, MD=-0.20$ (95%CI: -0.59~0.19);综合 6 项研究,阿托伐他汀组 FPG 水平与安慰剂组间也无明显差异 [$Z=0.15, P=0.88, MD=0.02$ (95%CI: -0.26~0.30)]。

3 讨 论

目前,对于糖尿病患者血糖控制的指标主要包括 HbA1c、FPG 和餐后血糖。HbA1c 是红细胞内血红蛋白长期处于高糖环境中由非酶促反应形成糖基化的终产物,能够准确反映机体糖代谢及近 3 个月内的平均血糖水平,且不会因葡萄糖波动、运动或食物的影响而改变,相对于血清葡萄糖水平,HbA1c 更稳定,国外将 HbA1c 作为糖尿病患者长期血糖控制水平的金指标^[15]。因此,本研究选择 HbA1c 作为首要评价指标,FPG 为次要评价指标。

本文的分析结果表明,阿托伐他汀会导致 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平升高 0.17%,但对 1 型糖尿病患者则无影响;其对 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平升高基本呈剂量依赖性,10、20 和 80 mg 亚组的 MD 值分别为 0.13、0.26 和 0.50(40 mg 亚组只有 1 项研究且为 1 型糖尿病患者);本文纳入的 11 项研究中随访时间为 12 周至 4 年,通过不同随访时间的分析表明,阿托伐他汀组糖尿病患者 HbA1c 水平均明显高于安慰剂组。而对 FPG 水平的 Meta 分析结果表明,阿托伐他汀对 1 型和 2 型糖尿病患者 FPG 水平无明显影响。该结果与 HbA1c 的分析结果不一致,可能是由于 FPG 分析所纳入的研究数量较少,样本量仅为 HbA1c 分析的 17.7% 所致。

目前对于阿托伐他汀影响血糖控制的相关机制主要有 3 种:(1)阿托伐他汀可以下调 GLUT4 的表达,而 GLUT4 是脂肪细胞摄取葡萄糖的重要膜蛋白^[16];(2)阿托伐他汀使胰岛素分泌减少;(3)阿托伐他汀使机体产生胰岛素抵抗^[17]。本文分析的结果表明阿托伐他汀升高 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平,而对 1 型糖尿病患者则无影响,两种类型之间的差异可能与胰岛素抵抗相关,但具体的精确机制还需要进一步的深入研究。

然而值得注意的是,尽管阿托伐他汀可能会导致 HbA1c 水平的升高,但是一方面升高的 0.17% 是否具有临床意义值得商榷,另一方面临床医生和患者应该权衡阿托伐他汀降低糖尿病患者心血管疾病的风险所带来的受益以及 HbA1c 水平的升高所带来的风险。另外 Meta 分析结果并非一成不变,目前纳入的文献数量及样本量有限,今后需要更多前瞻性、大样本、双盲随机对照多中心临床研究和更长期的研究,使研究结果更具客观性及可靠性。

参考文献

- [1] 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,2014,6(8):2-42.
- [2] Stone NJ,Robinson JG,Lichtenstein AH,et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(25B):2889-2934.
- [3] Kei A,Libopoulos E,Elisaf M. Effect of hypolipidemic treatment on glycemic profile in patients with mixed dyslipidemia[J]. Atherosclerosis,2014,235(2):E254.
- [4] Simsek S,Schalkwijk CG,Wolffenbuttel B. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes-the CORALL study[J]. Diab Med,2012,29(5):628-631.
- [5] Liu PY,Lin LY,Lin HJ,et al. Pitavastatin and atorvastatin Double-Blind randomized Comparative study among High-Risk patients,including Those with type 2 diabetes mellitus,in Taiwan (PAPAGO-T study)[J]. PLoS One, 2013,8(10):e76298.
- [6] Chapman MJ,Orsoni A,Robillard P,et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes:insights from the CAP-ITAIN and PREVAIL-US studies[J]. (下转第 2397 页)

下肢 DVT, 机械性预防措施主要有做向心性按摩, 早期的主动与被动功能锻炼被公认为有效方法, 但在骨折治疗期, 牵引状态下很难实行上述防治措施。而交互式下肢牵引带避免了以上不足, 特别适合当今老年化社会, 方便为缩短住院时间需在家持续皮肤牵引的股骨颈、股骨转子间骨折患者。

3.3 使用交互充气式下肢牵引带牵引的注意事项 骨科围术期 DVT 发生率的流行病学研究指出, 在关节置换手术中, 亚洲人群 DVT 的发生率为 43.2%, 而且发病率逐渐增高^[10]。现在普遍采用药物预防和物理预防, 但因有的患者自身出血性疾病和药物不良反应性出血的干扰, 药物预防的使用时机受到很多限制。DVT 的物理预防是利用充气或外力加压原理, 通过挤压相关部位, 促进血液流动, 减缓静脉淤滞, 减少 DVT 发生, 是与药物预防互相补充使用的预防措施。故对凝血功能障碍, 不能使用药物预防需牵引的骨折患者使用交互充气式下肢牵引带更为适宜。但交互充气式下肢牵引带不能替代药物治疗及功能锻炼。在牵引过程中同样要加强健康教育, 教会患者股四头肌舒缩活动, 膝、踝、足趾关节的主动活动。

综上所述, 将皮肤牵引与电动气压治疗效果有效结合在一起, 有效预防 DVT、压疮并发症的发生。而且在牵引状态下增加患者舒适度, 操作方便, 减少护理工作量; 减轻患者痛苦与经济负担, 提高专科护理质量。对老年骨折患者家庭皮肤牵引治疗也较为方便, 其操作简便, 效果可靠, 值得推广应用。

参考文献

[1] 吴庆华, 董国祥, 罗小云. 深静脉血栓形成的诊断和治疗

指南[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 611-614.

- [2] 邵松. 下肢深静脉栓塞预防的进展[J]. 临床骨科杂志, 2008, 11(6): 579-580.
- [3] 张博, 李晓林. 创伤后深静脉血栓形成及急性肺栓塞的防治实用骨科[J]. 实用骨科杂志, 2011, 5(25): 441-445.
- [4] 刘泽霖, 贺石林, 李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [5] Gould MK, Garcia DA, Wren SM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American college of chest physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition)[J]. Chest, 2012, 141(2): e227.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(6): 602-604.
- [7] 王梅香. 间歇充气压缩泵预防下肢深静脉血栓形成的疗效观察[J]. 现代临床护理, 2009, 8(5): 6-8.
- [8] 陈似霞, 莫新少. 下肢深静脉血栓形成的预防及护理进展[J]. 护理实践与研究, 2010, 11(7): 101-102
- [9] 张岩, 周凤华. 间歇性气压治疗在全髋关节置换术后早期康复中的作用[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2011, 26(4): 330-331.
- [10] Kesime E, Kesime C, Jebbin N, et al. Deep vein thrombosis: a clinical review [J]. J Blood Med, 2011, 2: 59-69.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-02-20)

(上接第 2394 页)

Curr Med Res Opin, 2014, 30(5): 775-784.

- [7] 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[J]. Lancet, 2004, 364(9435): 685-696.
- [8] Berkplanken I, Hoogerbrugge N, Jansen H, et al. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia-The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia[J]. Diabetes Care, 2001, 24(8): 1335-1341.
- [9] Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2, diabetes mellitus [J]. Am J Card, 2002, 90(9): 947-952.
- [10] Goyal A, Singh S, Tandon N, et al. Effect of atorvastatin on pancreatic Beta-Cell function and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized pilot study [J]. Can J Diabetes, 2014, 38(6): 466-472.
- [11] Knopp RH, D' emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safe of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes-The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Aspen)[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1478-1485.
- [12] Konduracka E, Galicka-Latala D, Cieslik G, et al. Effect of

atorvastatin on endothelial function and inflammation in long-duration type 1 diabetic patients without coronary heart disease and arterial hypertension[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(9): 719-725.

- [13] Neil H, Ceglarek U, Thiery J, et al. Impact of atorvastatin and omega-3 ethyl esters 90 on plasma plant sterol concentrations and cholesterol synthesis in type 2 diabetes: A randomised placebo controlled factorial trial[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(2): 512-517.
- [14] Tanaka A, Yamada N, Saito Y, et al. A double-blind trial on the effects of atorvastatin on glycemic control in Japanese diabetic patients with hypercholesterolemia[J]. Clinica Chimica Acta, 2001, 312(1/2): 41-47.
- [15] Knowler WC, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. HbA1c as a Predictor of Diabetes and as an Outcome in the Diabetes Prevention Program: A Randomized Clinical Trial[J]. Diabetes Care, 2014, 20(1): 11-15.
- [16] Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, et al. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 107(1): 80-89.
- [17] Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2005, 12(2): 111-119.

(收稿日期: 2014-12-08 修回日期: 2015-02-16)