

· 临床研究 ·

他汀类药物对老年2型糖尿病患者死亡风险影响的巢式病例对照研究

樊 垚¹, 顾刘宝¹, 唐 伟², 杨 俊², 窦 毓^{3*}¹南京医科大学附属老年医院临床流行病学研究室, ²内分泌科, ³心血管科, 江苏 南京 210024

[摘要] 目的: 因他汀类药物在年龄 ≥ 75 岁老年人群中的心血管一级预防的应用仍然存在较大争议, 本研究关注他汀用药对老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者死亡风险的影响。方法: 研究对象为自2010年起于南京医科大学附属老年医院自愿参与糖尿病分阶段达标管理(China Staged Diabetes Targeting Management, SDTM)的T2DM患者。截止2017年12月对4 285例T2DM患者随访7.4年, 随访期间基线年龄 ≥ 75 岁患者共发生死亡事件172例。按照性别、年龄进行1:1匹配, 选择165例随访期间未死亡T2DM患者为对照。一般人口学信息、疾病史和用药史由护士采用面对面访谈的形式收集。采用单因素和多因素Logistic回归模型分析他汀用药与死亡风险的关联。结果: 多因素Logistic回归结果表明, 在总人群中他汀与死亡关联无统计学意义; 在校正年龄、性别等影响因素后, 他汀用药未降低T2DM患者总体死亡风险(OR 0.61, 95%CI 0.36~1.01)。进一步按性别、冠心病疾病史及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)达标情况进行分层分析发现, 仅在女性人群中, 他汀用药与死亡风险降低有关, OR和95% CI分别为0.538和0.256~1.131, 校正影响因素后OR(95%CI)为0.36(0.15~0.85), $P < 0.05$ 。结论: 在老年T2DM人群中他汀药物的使用并没有明显降低死亡风险, 但是可能由于女性人群激素的影响, 他汀类药物的使用降低该人群的死亡风险。

[关键词] 他汀; 老年; T2DM; 死亡风险; 巢式病例对照研究**[中图分类号]** R587.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)12-1820-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20201215

A nested case-control study on effects of statin on mortality risk of the elderly with type 2 diabetes mellitus

FAN Yao¹, GU Liubao¹, TANG Wei², YANG Jun², DOU Yu^{3*}¹Division of Clinical Epidemiology, ²Department of Endocrinology, ³Department of Cardiovascular, Affiliated Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China

[Abstract] **Objective:** Effects of statin for reducing mortality is controversial in individuals aged 75 years or older. We undertook this study to investigate whether there is an association between statin therapy and the risk of mortality in patients over the 75 years with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** The present study was conducted using the data taken from the Staged Diabetes Targeting Management Study (SDTM), which was started since 2010. A total of 4 285 diabetic patients were enrolled in the SDTM study until September 2017. There were 172 T2DM patients dead for the final analysis. There were 165 age and gender-matched individuals who remained survival during the median follow-up of 7.4 years selected as controls. Details on personal information, history of disease and use of medications were obtained through interviews by the nurses. **Results:** Logistic regression results showed that there was no statistically significant association between statin and mortality in the total population. After adjusting for age and gender, statins did not reduce the overall risk of death in patients with type 2 diabetes (OR 0.61, 95% CI 0.36~1.01). Further stratified analysis was carried out according to gender, CHD disease history and LDL-c levels. Statin use was associated with a reduced risk of death in female. Odds ratio and 95% confidence interval was 0.538 and (0.256~1.131), respectively. After further adjustment for age, gender and all potential confounders, OR(95%CI) was 0.36(0.15~0.85), $P < 0.05$. **Conclusion:** Statin use did not significantly reduce the risk of death in old people with T2DM. However, statin use may reduce the risk of death in women because of hormonal effects.

[Key words] statin; old people; type 2 diabetes mellitus; risk of mortality; nested case-control study**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金(NMUB2019256)

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1820-1823, 1833]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13913006931@163.com

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全球主要致死性疾病之一^[1-2],而血脂异常是导致ASCVD的重要危险因素。他汀类药物是防治动脉粥样硬化性心血管疾病的重要药物,被证明可用于所有成年人群的ASCVD二级预防以及<75岁人群的二级预防^[3],但目前各相关指南及临床试验结果对他汀类药物在≥75岁老年人群中的心血管疾病一级预防中的应用仍然存在一定争议^[4]。针对75岁以上老年人群,2016CCS、2016ESC/EAS及2018ACC/AHA指南建议在使用他汀类药物治疗前^[5-7],应首先评估老年人ASCVD的危险因素,结合老年人的伴随疾病、合并用药、肝肾功能等情况,充分权衡他汀类药物治疗的获益和风险,再根据个体特点确定老年人他汀类药物治疗的目标、种类和剂量^[4-8]。另一方面,2016年USPSTF指南则不推荐针对75岁以上老年人使用他汀进行心血管疾病的一级预防^[6]。

心血管疾病与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)存在共患的情况,且可增加2型糖尿病患者的死亡风险^[7],降血脂治疗对于糖尿病患者的心血管事件的一级预防具有显著意义,进而可以降低死亡风险^[8]。目前,针对≥75岁老年糖尿病患者的降血脂治疗与死亡风险之间关联的研究较少,因此,本研究评估他汀类药物对≥75岁老年2型糖尿病患者死亡风险的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

所有研究对象均来自南京医科大学附属老年医院糖尿病分阶段达标管理(China Staged Diabetes Targeting Management, SDTM)项目的注册2型糖尿病患者。本项目开放式队列随访研究,自2010年开始招募研究对象,研究对象的入组条件为签署知情同意书并在本院就诊T2DM患者;截止2017年12月底共入组4 285例T2DM患者进行动态随访。该项目经过南京医科大学附属老年医院伦理委员会审核,所有研究对象在纳入SDTM项目管理时均签署知情同意书。

本研究采用巢式病例对照设计,按照性别、年龄进行1:1匹配,采用倾向性评分法进行对照的匹配,卡钳值设置为0.02。在2010—2017年随访期间,基线年龄≥75岁患者共观察到172例死亡病例,成功匹配165例对照,另7例死者因年龄过大(≥95岁)未能找到符合条件的对照,故最终纳入165例对照进

行分析。165例具体死亡原因:肿瘤35例,心血管24例,脑血管25例,肺部感染14例,呼吸衰竭5例,肾脏衰竭8例,多脏器衰竭33例,其他21例。

1.2 方法

一般人口学信息、疾病史和用药史由糖尿病专科护士采用面对面访谈的形式收集。身高、体重和血压由糖尿病专科护士测量,体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²。所有研究对象于禁食12 h以上采集外周静脉血,用于检测血糖、HbA1c、生化等项目。留取晨尿检测尿微量白蛋白水平(DCA 2000, Bayer公司,美国)。eGFR采用Cockcroft-Gault公式计算。所有参与研究的护士均经过统一专题培训并考核合格。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)达标定义为:无ASCVD病史的糖尿病患者LDL-C<2.6 mmol/L;有明确ASCVD病史患者LDL-C<1.8 mmol/L为LDL-C达标。

1.3 统计学方法

采用Epidata3.1进行数据录入,采用SPSS24.0对数据进行分析。连续型变量如符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验比较两组人群变量间的差异;非正态分布,则以中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney U -检验比较两组人群变量间的差异;二分类变量用 χ^2 检验比较组间构成差异;采用单因素和多因素Logistic回归模型分析他汀用药与死亡风险的关联, $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般人口学资料、疾病史和用药史比较

死亡组平均基线年龄为84.33岁,T2DM病程中位数为9.83年,其中男107例(63.9%);对照组平均年龄为83.76岁,T2DM病程中位数为9.75年,其中男104例(63.03%)。死亡组和对照组年龄、性别均均衡可比,差异无统计学意义。除血糖指标及磺酰脲类、胰岛素类用药史,其他指标在两组间差异均无统计学意义(表1)。

2.2 他汀和死亡的关联分析

多因素Logistic回归结果表明,在总人群中他汀与死亡关联无统计学意义;在校正年龄、性别等影响因素后,他汀用药未降低T2DM患者总体死亡,风险比值比(odds ratio, OR)为0.61,95%可信区间(confidence interval, CI)为0.36~1.01。进一步分别按性别、冠心病(coronary heart disease, CHD)疾病史及LDL-C达标情况进行分层分析发现,仅在女性人

表1 研究对象一般人口学特征和临床特征
Table 1 Characteristics of the study population

变量	总人群(n=330)	对照组(n=165)	死亡组(n=165)	P值
男[n(%)]	211(63.90)	107(64.85)	104(63.03)	0.73
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	84.05 ± 4.57	84.33 ± 4.31	83.76 ± 4.80	0.25
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	117.50(34.00, 205.50)	117.00(37.50, 195.50)	118.00(33.00, 212.00)	0.99
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.52 ± 3.41	24.44 ± 3.50	24.61 ± 3.33	0.66
吸烟[n(%)]	47(14.20)	25(15.15)	22(13.33)	0.64
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.13 ± 14.89	133.19 ± 15.09	133.06 ± 14.73	0.94
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.40 ± 2.51	7.04 ± 1.88	7.74 ± 2.95	0.01
餐后血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.61 ± 4.89	11.67 ± 4.58	13.64 ± 5.03	<0.001
HbA1C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.76 ± 2.00	7.44 ± 1.82	8.06 ± 2.11	0.01
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.47 ± 1.09	4.45 ± 1.04	4.48 ± 1.14	0.83
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.47 ± 0.94	1.42 ± 0.77	1.53 ± 1.07	0.30
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.17 ± 0.52	1.19 ± 0.30	1.15 ± 0.67	0.50
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.65 ± 0.87	2.57 ± 0.82	2.73 ± 0.92	0.10
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	65.67 ± 24.09	66.90 ± 22.18	64.40 ± 25.94	0.37
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	21.92 ± 10.39	22.16 ± 10.16	21.68 ± 10.64	0.69
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	20.33 ± 12.77	21.19 ± 13.93	19.48 ± 11.50	0.24
UA(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	345.97 ± 96.19	340.34 ± 82.87	351.31 ± 107.31	0.32
ABI值($\bar{x} \pm s$)	0.99 ± 0.22	1.01 ± 0.20	0.97 ± 0.24	0.15
疾病史[n(%)]				
CHD	79(23.90)	39(23.64)	40(24.24)	0.90
HT	217(65.80)	114(69.09)	103(62.42)	0.20
用药[n(%)]				
他汀	113(34.20)	54(32.73)	59(35.76)	0.56
钙离子阻断剂	121(36.70)	61(36.97)	60(36.36)	0.91
血管紧张素受体阻滞剂	144(43.60)	75(45.45)	69(41.82)	0.51
磺酰胺类	104(31.50)	42(25.45)	62(37.58)	0.02
胰岛素	125(37.90)	74(44.85)	51(30.91)	0.01
二甲双胍	76(23.00)	37(22.42)	39(23.64)	0.79
β受体阻滞剂	188(57.00)	98(59.39)	90(54.55)	0.37
阿司匹林	179(54.20)	92(55.76)	87(52.73)	0.58

TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; UA: 尿酸; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALT: 谷丙氨酸转氨酶; CHD: 冠心病; HT: 高血压。

群中, 他汀用药与死亡风险降低有关, OR(95% CI)为0.54(0.26~1.13), 进一步校正年龄、性别等影响因素后, OR(95% CI)为0.36(0.15~0.85)($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

由于老年人大多合并多种疾病, 各脏器功能不全发生率及病死率高, 大多数的临床试验均排除年龄 ≥ 75 岁的老年人群, 因此该人群使用他汀类药物一级预防的证据不充分; 降血脂治疗与死亡风险之间关联的研究较少。本研究发现仅在女性人群中, 他汀用药与 ≥ 75 岁老年T2DM患者死亡风险降低存在关联, 而在总人群及男性人群均未发现他汀类药

物具有降低死亡风险的作用; 并且无论患者是否合并CHD疾病史、以及LDL-C是否达标, 他汀药物的使用都没有明显降低患者死亡风险。

≥ 75 岁老年人群给予他汀类药物治疗是否获益尚存在争议。PROSPER研究是迄今为止唯一一项专门针对70岁以上老年人群的研究, 其结果提示, 他汀药物未能降低72~82岁老年人群冠心病事件发生^[9]。另一项JUPITER研究评价他汀类药物对LDL-C水平正常或低于正常、但C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高的老年人的治疗效果, 结果显示, 对于年龄 > 70 岁亚组人群, 瑞舒伐他汀组和安慰剂组比较, 70岁以上人群病死率无明显差异^[10]。然

表2 他汀和死亡的关联分析
Table 2 Association between statin and mortality

因素	n	OR(95%CI)		
		模型a	模型b	模型c
总人群	330	0.87(0.55~1.38)	0.89(0.56~1.40)	0.61(0.36~1.01)
男性	211	1.20(0.67~2.15)	1.18(0.66~2.13)	0.82(0.42~1.57)
女性	119	0.54(0.26~1.13)	0.57(0.27~1.21)	0.36(0.15~0.85)*
无CHD史	251	0.79(0.46~1.35)	0.78(0.46~1.35)	0.57(0.31~1.03)
CHD	79	1.16(0.48~2.82)	1.33(0.53~3.34)	0.75(0.25~2.23)
LDL-C不达标	178	0.99(0.53~1.87)	1.00(0.52~1.91)	0.7(0.35~1.43)
LDL-C达标	136	0.62(0.31~1.24)	0.61(0.30~1.22)	0.48(0.22~1.07)

模型a:单因素模型;模型b:校正年龄、性别;模型c:多因素模型,调整了校正年龄、性别、HbA1C、磺酰脲类、胰岛素;*:P<0.05。

而,在一项针对年龄在75岁或以上、无心血管疾病患者的大规模回顾性队列研究中,Ramos等^[11]发现,他汀类药物的使用与糖尿病患者的病死率降低显著相关。SCOPE-75研究也表明75岁以上的他汀类药物使用者的一级预防死亡的相对风险显著降低^[12]。本研究结果与前两项研究一致。本文认为不同研究结果存在不一致,可能是由于研究人群的异质性所导致。例如本研究所纳入研究对象的平均年龄达到84岁,Ramos等^[11]发现,他汀类药物对糖尿病患者死亡率的保护作用随着年龄的增长而减弱,在82岁时开始失去统计学意义,提示年龄是影响他汀类药物保护作用的重要因素。

本研究发现他汀类药物对于75岁以上的老年女性人群具有降低死亡风险的作用。既往研究表明绝经后女性CHD的发病率是绝经前的4倍^[13],提示雌激素在女性CHD的发生发展中起着重要作用。雌激素参与体内多种生理活动,对脂质代谢有一定影响,包括抑制肝脏脂醇,使高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平升高;雌激素还在外周影响脂蛋白脂酶等^[14-15]。随着绝经年限的延长^[16],雌激素水平逐渐下降,老年女性患者更易出现血脂谱紊乱而引起冠心病,因此老年女性患者服用他汀药物获益可能更加明显。

本研究具有一些优势,如所有研究对象均来自一项经过严格设计的队列研究,各资料信息均经专科护士认真核实,信息准确真实;主要观察终点死亡经双重核实;对4 285例T2DM患者随访7.4年的基础上,针对期间发生的死亡事件开展巢式病例对照研究,推断因果关系的能力优于普通的病例对照研究。但由于队列中≥75岁人群样本量有限,死亡事件发生的数量也有限,因此无法进一步探讨他汀类药物对≥75岁老年2型糖尿病患者具体

死亡原因风险的影响,后期需经更大样本的研究进行验证。

[参考文献]

- [1] VOLGMAN A S, PALANIAPPAN L S, AGGARWAL N T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in South Asians in the United States: epidemiology, risk factors, and treatments: A scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2018, 138(1):e1-e34
- [2] YANG X, LI J, HU D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: The China - PAR project (Prediction for ASCVD risk in China)[J]. Circulation, 2016, 134(19):1430-1440
- [3] Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[J]. Lancet, 1994, 344(8934):1383-1389
- [4] YANDRAPALLI S, GUPTA S, ANDRIES G, et al. Drug therapy of dyslipidemia in the elderly[J]. Drugs Aging, 2019, 36(4):321-340
- [5] AUTHORS/TASK FORCE M, PIEPOLI M F, HOES A W, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. Atherosclerosis, 2016, 252:207-274
- [6] FORCE U S P S T, BIBBINS-DOMINGO K, GROSSMAN D C, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: us preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2016, 316(19):1997-2007

(下转第1833页)

- [9] 李 宁,陈红武,张俊亮,等. 新生儿持续肺动脉高压的危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(9):687-690
- [10] GIJTENBEEK M, LOPRIORE E, STEGGERDA S J, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn after fetomaternal hemorrhage [J]. *Transfusion*, 2018, 58(12): 2819-2824
- [11] SETH S A, SORAISHAM A S, Harabor A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(23): 3147-3152
- [12] FUNG W L, BUTCHER N J, COSTAIN G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Genet Med*, 2015, 17(8):599-609
- [13] CHOUDHARY M, MEENA M K, CHHANGANI N, et al. To study prevalence of persistent pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome in western Rajasthan, India: a prospective observational study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(2):324-327
- [14] SHAIKH M, IRFAN WAHEED K A, JAVAID S, et al. Detrimental complications of meconium aspiration syndrome and their impact on outcome [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2016, 28(3):506-509
- [收稿日期] 2020-05-30

(上接第 1823 页)

- [7] IOACHIMESCU A G. Diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1):xiii-xiv
- [8] MORTENSEN M B, FALK E. Primary prevention with statins in the elderly[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(1): 85-94
- [9] SHEPHERD J, BLAUW G J, MURPHY M B, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9346):1623-1630
- [10] GLYNN R J, KOENIG W, NORDESTGAARD B G, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(8): 488-496
- [11] RAMOS R, COMAS-CUFI M, MARTI-LLUCH R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 362:k3359
- [12] KIM K, LEE C J, SHIM C Y, et al. Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: The SCOPE-75 study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284(1):31-36
- [13] GROUP E C W. Hormones and cardiovascular health in women[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(5):483-497
- [14] 罗晓玲,张 蕾,吴兰华. 低雌激素水平对绝经后妇女血压、血脂及骨密度的影响中国妇幼保健[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(24):5877-5879
- [15] 徐怿琳,魏晨敏,桑苗苗,等. 中国中老年人群内脏脂肪指数与胰岛素抵抗和糖代谢的关系[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9):1252-1258
- [16] 木尼拉·吾拉木,依沙来提·司马义. 绝经对女性血脂水平的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(19):2957-2958
- [收稿日期] 2020-03-29