

美國糖尿病學會針對糖尿病合併高血脂 之標準治療建議

郝立智 楊純宜¹ 吳達仁²

永康榮民醫院 新陳代謝科
台南奇美醫院 ¹內科部新陳代謝科
成大醫學院附設醫院 ²內科部新陳代謝科

摘 要

第2型糖尿病人會有血脂異常流行率增加的現象，造成更高的心血管疾病風險。血脂異常治療的主要目標在降低低密度膽固醇 (LDL)、增加高密度膽固醇 (HDL) 和降低三酸甘油酯 (TG)。對於第2型糖尿病人而言，已顯示可以減低大血管病變和死亡率，特別是那些先前已有心臟血管疾病者。良好的生活習慣探討包括增加攝取水果、蔬菜和低脂食物的營養治療，增加運動、減重、戒煙可以使一些病人達到血脂標準濃度 (LDL<100 mg/dl、TG<150 mg/dl、HDL 男性>40 mg/dl，女性>50 mg/dl)。假如病人已有生活習慣的改善和良好之血糖控制而血脂異常仍然反應不佳時，此時可以考慮使用藥物治療。然而，在那些具有臨床症狀的心血管疾病並且LDL>100mg/dl的病人，藥物治療和行為治療應該同時開始。

藥物治療的首要目標是要將LDL降低到<100mg/dl(2.6 mmol/l)或LDL降低30-40%。針對LDL降低方面，statins是首要的藥物選擇。針對非常高危險並有心血管疾病的病人，LDL的控制目標是<70mg/dl。如果病人之HDL <40mg/dl 並且LDL介於100和129 mg/dl之間，可選用fibric acid derivative 或niacin。合併使用statin和fibrate 或statin和niacin治療，對於那些三種血脂成份(LDL、HDL、TG)都需要治療的病人是有效的治療方法。但是這種合併治療會增加轉氨酶的濃度、心肌炎或橫紋肌溶解的機率。在第1型糖尿病人仍然應該考慮與第2型糖尿病人相似的降血脂治療，特別是他們有其他的心血管疾病的危險因子或代謝症候群的特徵時。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)
高血脂 (Hyperlipidemia)
心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD)

糖尿病是相當錯綜複雜的全身性代謝疾病，所引起的慢性併發症並不只是血糖過高而已，而是加速血管硬化造成大血管病變，如中風及心臟冠狀動脈疾病，或者引起小血管病變，如腎功能衰退、視網膜病變，甚至失明。第2型糖尿病病人罹患心臟血管疾病的風險較常人高出2至4倍²，且一旦發生心肌梗塞時，其5年存活率也較非糖尿病病人為低³，甚至有報告指出罹患心肌梗塞之第2型糖尿病病人有接近一半病人在一年後死亡，其死亡率幾與一些癌症病人相當！再者，在East and West 研究中發現：無心肌梗塞之糖尿病患者與無糖尿病之心肌梗塞患者，其罹患心血管病之風險相同，這顯示糖尿病人等同心肌梗塞病人⁴！因此，照顧糖尿病人應該更用心及積極。從英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)得知血糖控制良好能有效地減少糖尿病微小血管併發症⁵，唯對大血管併發症卻沒有令人滿意的結果。這是因為早在第2型糖尿病人發生前，這些病人早已存在著多項心臟血管疾病的其他危險因子，因此為了有效降低第2型糖尿病人死於心血管疾病的風險，除了嚴格控制血糖外，其他併存的危險因子(例如血脂異常、高血壓等)也應一併加以處理⁶。

第2型糖尿病人會有血脂異常流行率增加的現象，造成更高的心血管疾病風險。第2型糖尿病人最常見之血脂異常為：三酸甘油酯(TG)升高(大多 < 400 mg/dl，否則應考慮基因異常或合併其他次發原因)及高密度膽固醇(HDL)下降⁷。雖然其低密度膽固醇(LDL)值與非糖尿病人差別不大，唯其LDL顆粒變得較細小及緻密，較易被吞噬細胞吸收而加速動脈硬化的進行⁸。血脂異常治療的主要目標在降低低密度膽固醇(LDL)、增加高密度膽固醇(HDL)和降低三酸甘油酯(TG)。對於第2型糖尿病人而言，已顯示可以減低大血管病變和死亡率，特別是那些先已有心臟血管疾病者。

良好的生活習慣探討包括增加攝取水果、蔬菜和低脂食物的營養治療，增加運動、減重、戒煙可以使一些病人達到血脂標準濃度(LDL < 100 mg/dl、TG < 150 mg/dl、HDL 男性 > 40 mg/dl，女性 > 50 mg/dl)⁹。營養治療應該根據每一位病

人的年齡、糖尿病的類型、藥物治療、血脂濃度、和其他醫學狀況，並且應該專注在降低飽和脂肪、膽固醇、和反轉非飽和脂肪的攝食。良好之血糖控制可改善糖尿病人的血脂異常，特別是在病人具有非常高的三酸甘油酯和血糖控制不良時，降低血糖來控制高三酸甘油酯血症是必須的。理想的血糖控制可以有效的降低TG，而對LDL的下降也稍有幫助。由於有效的降低TG，故細小而緻密的LDL比例會下降，而HDL較不易被代謝掉，故對「抗動脈硬化」有利。假如病人已有生活習慣的改善和良好之血糖控制而血脂異常仍然反應不佳時，此時可以考慮使用藥物治療。然而，在那些具有臨床症狀的心血管疾病並且LDL > 100 mg/dl的病人，藥物治療和行為治療應該同時開始。對於年齡小於四十歲的糖尿病人，假如具有增加心血管疾病的危險時(例如有另外的心血管疾病危險因子或者糖尿病患病較久時)，同樣要考慮降低LDL的治療。對於這個年齡族群的病人，目前只有非常少數的臨床試驗數據可供參考。

藥物治療的首要目標是要將LDL降低到 < 100 mg/dl (2.6 mmol/l)或LDL降低30-40%。針對LDL降低方面，statins是首要的藥物選擇；其他可以降低LDL的藥物包括nicotinic acid, ezetimibe, bile acid sequestrants, 和fenofibrate等⁹⁻¹⁰。

針對第2型糖尿病人併血脂異常而設計的大型臨床試驗首先被發表者為2003年的Heart Protection Study¹¹，該試驗納入5963位年齡40歲以上的糖尿病人(總膽固醇 > 135 mg/dl)，其中服用simvastatin 40 mg者，不論其基礎總膽固醇高低(包括 < 116 mg/dl者)或是否已併有血管病變、糖尿病的類型或期限、或其血糖控制是否理想，其LDL約降低30%而心血管疾病事件均減少約25%。跟著在2004年8月，另一項主要以LDL不高之第2型糖尿病人(2838位)為對象之臨床試驗(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS)發表出來¹²，它是特別針對第2型糖尿病人所作的primary prevention study，其結果發現不論第2型糖尿病人其基礎LDL值如何($>$ 或 < 120 mg/dl)，在服用atorvastatin 10 mg(1428人)後，均可有效的($p=0.001$)降低其發

生首次主要心血管疾病事件 37% ，其中腦中風更降低達 48% 。此外，以往其他以 statin 所作的少數糖尿病人「亞組分析」(subgroup analysis) 臨床試驗 Scandinavian Simvastatin Study (4S) ，也發現降低 LDL 的確可以有效地降低心血管疾病的發生。最近針對高危險病人的臨床試驗，例如那些患有急性冠心症候群或先前曾發生心血管疾病者¹³⁻¹⁵，有證據顯示使用高劑量的 Statins 積極治療控制 LDL < 70 mg/dl，可以明顯地減低進一步心血管疾病事件的發生。使用高劑量的 Statins 治療對於心血管疾病高危險病人的好處明顯比它引起的副作用來的重要。因此，針對非常高危險並有心血管疾病的病人，LDL 的控制目標是 < 70 mg/dl¹⁰。至於糖尿病人併高血脂者，使用 fibric acid derivative (主要降 TG 及升 HDL) 的試驗，例如赫爾辛基心臟試驗 (Helsinki Heart Study, HHS)，其使用 gemfibrozil 亦可減少糖尿病人發生首次冠心病的風險 (雖然統計上未達顯著數值)¹⁶，而在 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) 的亞組試驗中¹⁷，使用 gemfibrozil 可有效 (p=0.004) 降低糖尿病併低 HDL (< 40 mg/dl) 及心血管疾病病人的心血管疾病再發生率達 32% (雖然其 LDL 治療前後沒有收變)。因此，降低 LDL 對糖尿病人而言至為重要⁸，其次為升高糖尿病人之 HDL 及降低其 TG⁸。

對於第 1 型糖尿病人的降血脂治療探討則是相對較少的數據可供利用。在 Heart Protection Study 針對將近 600 位第 1 型糖尿病人的研究發現，與第 2 型糖尿病人相較在降低心血管疾病的危險方面，有成比例性相似但不具有明顯統計意義的相關性。雖然這些數據並不是絕對的，在第 1 型糖尿病人仍然應該考慮與第 2 型糖尿病人相似的降血脂治療，特別是他們有其他的心血管疾病的危險因子或代謝症候群的特徵時。

如果病人之 HDL < 40 mg/dl 並且 LDL 介於 100 和 129 mg/dl 之間，可選用 fibric acid derivative 或 niacin。雖然 Nicotinic acid 類降血脂藥物升高 HDL 能力最強，而且也能同時降低 LDL 及 TG，唯因其會引起胰島素抗阻，導致血糖惡化、尿酸升高，故不宜使用於糖尿病人身上或只

能列為「第二線藥物」，並且限制每天用量 750-2000 mg^{18,19}。

合併使用 statin 和 fibrate 或 statin 和 niacin 治療，對於那些三種血脂成份 (LDL、HDL、TG) 都需要治療的病人是有效的治療方法。但是這種合併治療會增加轉氨酶的濃度、心肌炎或橫紋肌溶解的機率會增加，尤其是併發腎功能不佳時，這類病人必須嚴格監控其血中 creatinine phosphokinase (CK) 值以便早期發現，早期停藥。合併使用 statin 和 fenofibrate 比合併 statin 和 gemfibrozil 造成橫紋肌溶解的危險率來得低。血中肌酸肝 creatinine 也可能會增加，特別是使用 fenofibrate 的時候。重要而必須注意的是，使用 fibrates 和 niacin 合併治療的臨床試驗已證明對於那些沒有使用 statins 治療的病人有好處。合併治療若使用高劑量 statins 時，將造成橫紋肌溶解的機率增加。

降血脂藥物的種類如下⁷

一、臨床上常被使用的降 LDL 藥物有以下數種類型：

(1) HMG-Co A reductase 抑制劑 (statin)，目前為首選藥物)：lovastatin、fluvastatin、pravastatin、simvastatin、atorvastatin、rosuvastatin 等。

(2) 膽汁 sequestrant 樹脂：cholestyramine、colestipol、colesevelam 等。

(3) Nicotinic acid：nicolar、lipo-nicin、acipimox 等。

(4) Probucol：雖有抗氧化作用，惟此藥會同時降 HDL，故非首選藥物。

(5) Ezetimibe(如 ezetrol tablets)：作用在小腸，抑制膽固醇的吸收。目前國內中央健康保險局給付規定為原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者：

1. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定且對 statins 類藥品發生無法耐受藥物不良反應 (如 severe myalgia、myositis) 者。

2. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定且經使用 statins 類藥品單一治療 3 個月未達治療目

標者，得合併使用本案藥品與 statins 類藥品。

二、降TG藥物：

(1)Fibric acid 衍生物：gemfibrozil、bezafibrate、etofibrate、micronised fenofibrate 等。

(2) Nicotinic acid：nicolar、lipo-nicin、acipimox 等。

建議

根據美國糖尿病學會 ADA 的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性評論，而作出不同等級的建議²⁰。

- A- Level evidence 有力的支持證據
- B- Level evidence 不少的支持證據
- C- Level evidence 有限的支持證據
- E- Expert consensus 專家共同意見

篩檢

1. 在成年病人，每年至少針對血脂肪疾病作檢驗一次或更多次以達到治療目標。對於低危險血脂值的成年病人 (LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl 和 TG < 150 mg/dl)，血脂肪的評估可以每兩年重作一次。(E)

2. 生活型態的調整專注在減低飽和脂肪和膽固醇的攝食、減重 (假如適合的話)、增加運動，在糖尿病人已顯示可以改善血脂值。(A)

3. 不管病人是第1或第2型糖尿病、病程長或短、是否罹患心血管疾病、LDL 是高或低，只要是40歲以上且血中總膽固醇 ≥ 135 mg/dl 的糖尿病人，都應使用 statin 以降低病人之 LDL 達 30-40%。首先的治療目標是 LDL < 100 mg/dl (2.6 mmol/l)。(A)

4. 對於年齡小於四十歲而未罹患心血管疾病的糖尿病人，假如具有增加心血管疾病的危險時 (例如有另外的心血管疾病危險因子或者糖尿病患病較長時)，單單靠生活型態的調整無法達成血脂肪治療目標時，給予藥物治療是適當的並且首先的治療目標是 LDL < 100 mg/dl (2.6 mmol/l)。(C)

5. 糖尿病人已曾發生過心血管疾病者，有非常高危險率再一次發作，應該使用 statin 治療。(A)

6. 對於極度高風險者 (例如已罹患心血管疾病之糖尿病人)，可使用高劑量 statins 將其 LDL 降至 70 mg/dl (1.8 mmol/l) 以下。(B)

7. TG 應低於 150 mg/dl (1.7 mmol/l) 和 HDL 應高於 40 mg/dl (1.15 mmol/l) (男性) 或高於 50 mg/dl (女性)。(C)

8. 使用 fibric acid derivative (主要降 TG 及升 HDL) 對於已罹患心血管疾病之糖尿病人而 HDL 偏低和 LDL 接近正常值者，可以減少發生心血管疾病的事件。(A)

9. 合併治療應用 statins 和 fibrates 或 niacin，為了達到血脂肪治療目標可能是必須的，但是對於減少發生心血管疾病的事件或安全性的結果研究則尚未被評估。(E)

10. Statin 藥物治療對於孕婦是禁忌。(E)

參考文獻

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241: 2031-4.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care 1979; 2: 120-6.
3. Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. Acta Med Scand 1988; 224: 31-8.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New Engl J Med 1998; 339: 229-34.
5. The UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-65.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27: S15-35.
7. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical review). Diabetes Care 1998; 21: 160-78.
8. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27: S68-71.
9. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program: (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:

- 227-39.
- 11.Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
 - 12.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.
 - 13.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.
 - 14.De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
 - 15.Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
 - 16.Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
 - 17.Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) . *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-604.
 - 18.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.
 - 19.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 niacin trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568-76.
 - 20.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: S4-36.

ADA Standard Recommendations for Treatment of Diabetes with Hyperlipidemia

Lyh-Jyh Hao, Chwen-Yi Yang¹, and Ta-Jen Wu²

Division of Endocrinology and Metabolism, Yung Kang Veterans Hospital

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chi-Mei Foundation Hospital, Tainan, Taiwan

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital

Patients with type 2 diabetes have an increased prevalence of lipid abnormalities that contributes to higher rates of CVD (Cardiovascular disease). Lipid management aimed at lowering LDL cholesterol, raising HDL cholesterol, and lowering triglycerides has been shown to reduce macrovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes, particularly those who have had prior cardiovascular events. Lifestyle intervention including MNT (Medical nutrition therapy), increased physical activity, weight loss, and smoking cessation should allow some patients to reach these lipid levels. Pharmacological treatment is indicated if there is an inadequate response to lifestyle modifications and improved glucose control. However, in patients with clinical CVD and LDL >100 mg/dl, pharmacological therapy should be initiated at the same time that lifestyle intervention is started. The first priority of pharmacological therapy is to lower LDL cholesterol to a target goal of <100 mg/dl (2.60 mmol/l) or therapy to achieve a reduction in LDL of 30 — 40%. For LDL lowering, statins are the drugs of choice. A reduction in LDL to a goal of <70 mg/dl is an option in very-high-risk patients with overt CVD. If the HDL is <40 mg/dl and the LDL is between 100 and 129 mg/dl, a fibric acid derivative or niacin might be used. Combination therapy, with a statin and a fibrate or statin and niacin, may be efficacious for patients needing treatment for all three lipid fractions (LDL, HDL, TG), but this combination is associated with an increased risk for abnormal transaminase levels, myositis, or rhabdomyolysis. Consideration should be given to similar lipid-lowering therapy in patients with type 1 diabetes as in type 2 diabetes, particularly if they have other cardiovascular risk factors or features of the metabolic syndrome. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 169-174)