

# 代謝症候群中血脂異常的治療： 實證醫學的證據

宋立勤 王志鴻

花蓮慈濟醫學中心 內科部心臟內科

## 摘要

代謝症候群患者以心血管危險因子的組合為特點並且與心血管的疾病和糖尿病的發生相關。其血脂異常的特點為高三酸甘油酯、低的高密度脂蛋白膽固醇及小且緻密度高的低密度脂蛋白膽固醇。對於已有心血管疾病（如冠心病、腦中風、周邊動脈阻塞）或糖尿病患者，在2001年美國膽固醇教育計劃成人治療指引III建議用statin類藥物來降低血中的低密度脂蛋白膽固醇，但是在代謝症候群或糖尿病患者仍有相對高的殘餘風險導致罹病和死亡。因為肥胖及其相關疾病在世界上越來越多而逐漸重要，故積極的達到治療目標非常重要。這篇文章回顧代謝性症候群中的血脂異常，探討它的致病機轉及治療方針。

關鍵詞：代謝症候群 ( Metabolic Syndrome )  
血脂異常 ( Dyslipidemia )  
實證醫學 ( Evidence-based medicine )

## 前言

代謝症候群 ( metabolic syndrome ) 是心血管危險因子的結合加上肥胖。在過去，代謝症候群又稱胰島素拮抗症候群 ( insulin resistance syndrome )、症狀 X ( syndrome X ) 或代謝異常症候群 ( dysmetabolic syndrome )<sup>1</sup>。2001年美國膽固醇教育計劃 ( National Cholesterol Education Program, NCEP ) 成人治療指引 ( Adult Treatment Panel, ATP ) III 指出全美 20-70 歲的人口中約有 24% 為代謝性症候群<sup>2</sup> ( 根據行政院衛生署國民健康局的網站資料顯示：在臺灣比率，男性 16.9% ，女性

13.8% ，隨年齡的增加而增加)。NCEP ATP III 對代謝性症候群制定一套診斷標準，其定義為下列五項需有三項 ( 含 ) 以上：1. 腰圍肥胖 ( abdominal obesity )，男性腰圍超過 102 cm，女性腰圍超過 88 cm。2. 三酸甘油酯 ( triglyceride ) 濃度  $\geq 150$  mg/dl。3. 高密度脂蛋白膽固醇 ( high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C ) 濃度，男性  $< 40$  mg/dl，女性  $< 50$  mg/dl。4. 血壓  $\geq 130/85$  mmHg。5. 空腹血糖濃度  $\geq 110$  mg/dl ( 包括糖尿病，2004年修訂 ATP III<sup>3</sup> 已改為 100 mg/dl )。而亞洲與歐美國家對腰圍肥胖定義略有不同：在臺灣，男性要超過 90 公分，女性要超過 80 公分。

代謝症候群是發展成第二型糖尿病及動脈粥狀硬化性心臟血管疾病的危險因子<sup>4-6</sup>。近年來由於生活水準提昇及飲食西化，肥胖人口比率日益增加，如何在日常的診察中發現此類病人，進而找出心血管疾病的潛在危險而早期治療，達到預防醫學的目的，是一個重要課題。而代謝性症候群的代謝性問題，依照定義其中血脂異常 (dyslipidemia) 就包含二項。這篇文章將針對代謝症候群血脂異常的治療來整理目前實證醫學的證據。

## 代謝症候群定義

除了NCEP ATP III定義外，在2005年有國際糖尿病聯盟 (IDF) 及美國國家心肺及血液研究中心/美國心臟學會 (NHLBI/AHA) 的定義(表一)<sup>7</sup>。IDF 著重在腰圍肥胖而NHLBI/AHA 把空腹血糖濃度標準降低至 100 mg/dl。雖然代謝症候群這個名詞仍有爭議<sup>8</sup>，但是在心血管危險因子的評估，仍具有重要地位。

## 代謝症候群與脂質代謝異常

代謝症候群最重要的成因：肥胖，但代謝症候群不一定是體重過重，主要是體脂肪不正常位置的堆積<sup>9</sup>，尤其在腹部。腰圍肥胖與胰島素拮抗 (insulin resistance) 有很大相關性。一般來說，脂質異常要比葡萄糖耐受不良 (glucose intolerance) 早出現<sup>10</sup>。代謝症候群其脂質異常機轉如下<sup>4,10-11</sup>：腹部肥胖患者的脂肪細胞因為胰島素

拮抗會釋出游離的脂肪酸 (free fatty acid)，而這些游離脂肪酸進入肝臟，形成三酸甘油酯，因此增加極低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 的產生。其富含三酸甘油酯的極低密度脂蛋白，會透過膽固醇酯轉換蛋白 (cholesterol ester transfer Protein, CETP) 及脂蛋白脂解酶 (lipoprotein lipase) 或肝脂解酶 (hepatic lipase)，吸收低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的膽固醇酯 (cholesterol ester) 而將三酸甘油酯傳送給低密度脂蛋白膽固醇，使得低密度脂蛋白粒子縮小且密度變的更為緊密。小而緻密的低密度脂蛋白膽固醇容易被氧化，而被吞噬細胞吞噬，形成泡沫細胞 (foam cell)，造成粥狀動脈硬化的形成，也會對血管內皮細胞具有毒性，增加 cytokines 的基因表現，造成血管發炎。故有些文獻更把代謝症候群廣泛定義為發炎前/血栓形成前的狀態 (proinflammatory/prothrombotic status)<sup>12</sup>。另一方面，代謝症候群患者體內的高密度脂蛋白膽固醇濃度異常，其原因不明，可能的機轉為肥胖造成游離脂肪酸和富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein) 增加，使膽固醇酯轉換蛋白及肝脂解酶活性增加，造成高密度脂蛋白膽固醇在膽固醇酯轉換蛋白作用下獲得三酸甘油酯及損失膽固醇酯，然後在肝脂解酶作用下失去三酸甘油酯及 Lipid-free apoA-1 (由腎臟排除)，同時也會因高密度脂蛋白膽固醇的代謝率增高，而造成高密度脂蛋白量

表一：代謝症候群的診斷標準<sup>7</sup>

NHLBI/AHA criteria (2005)	IDF Criteria (2005)
以下三項(含)以上符合	第一項加上以下任二項(含)以上符合
1.腹部肥胖(central obesity)	1.腹部肥胖
2.腰圍(waist circumference)	2.腰圍(亞洲)
男性 > 102 公分	男性 > 90 公分
女性 > 88 公分	女性 > 80 公分
3.血壓 $\geq$ 130/85 mmHg 或服藥	3.血壓 $\geq$ 130/85 mmHg 或服藥
4.三酸甘油酯 $\geq$ 150 mg/dl 或服藥	4.三酸甘油酯 $\geq$ 150 mg/dl 或服藥
5.高密度膽固醇	5.高密度膽固醇
男性 < 40 mg/dl 或服藥	男性 < 40 mg/dl 或服藥
女性 < 50 mg/dl 或服藥	女性 < 50 mg/dl 或服藥
6.飯前血糖 $\geq$ 100 mg/dl 或服藥	6.飯前血糖 $\geq$ 100 mg/dl

下降且粒子也會縮小<sup>13</sup>，降低清除體內膽固醇的能力。

## 脂質代謝異常與發炎的關係

代謝症候群患者體內會有發炎情形，其主要的機轉如下<sup>1,12-14</sup>：一、患者體內的游離脂肪酸會增加，而游離脂肪酸會造成氧化壓力 (oxidative stress)、發炎及降低血管反應 (vascular reactivity)。二、脂肪組織會釋出發炎細胞激素 (inflammatory cytokines) 如 TNF- $\alpha$ ，IL-6 會誘發肝臟產生 C-reactive protein (CRP) 及 fibrinogen。三、脂締素 (adiponectin) 會降低。而脂締素有加強對胰島素的敏感性、血糖耐受度、抗發炎及抗動脈硬化作用。抗發炎作用是因它可抑制 TNF- $\alpha$  及 nuclear factor- $\kappa$  B pathways。有文獻指出若體內脂締素小於 4  $\mu$ g/dl，會增加二倍冠狀動脈病的發生率，而減輕體重則會增加脂締素<sup>15</sup>。四、PAI-1 (plasminogen Activator Inhibitor-1) 增加，造成血管發炎。五、氧化的低密度脂蛋白膽固醇會刺激內皮細胞分泌 MCP-1 (macrophage chemoattract protein-1)，加速單核球進入血管內皮下形成巨噬細胞；巨噬細胞會吞噬氧化的低密度脂蛋白形成泡沫細胞後，釋出生長因子 (growth factors)，促進血管內平滑肌細胞增生，造成動脈硬化癥的形成；另一方面泡沫細胞會釋出基質蛋白酵素 (metalloproteinases) 造成血管內膜基質分解，使動脈硬化癥變的不穩定，造成動脈硬化癥容易破裂，易有血栓的形成<sup>16-17</sup>。

## 脂質代謝異常與高血壓的關係

患者體內的游離脂肪酸會增加，而游離脂肪酸是一種血管收縮素。脂質異常包括低的高密度膽固醇、高三酸甘油血症 (hypertriglyceridemia) 及小緊緻型低密度脂蛋白膽固醇 (small dense LDL-C)，會抑制內皮依賴性血管鬆弛 (endothelium dependent vasodilation) 及增加血管內膜厚度，造成高血壓<sup>5</sup>。

## 代謝症候群、脂質代謝異常與心血管疾病關係的證據

根據 Lancet 2004 年文獻 INTERHEART 證實代

謝症候群的各項因子與心肌梗塞有線性相關<sup>18</sup>。此外，在 2006 年一個文獻發表追蹤性研究探討代謝症候群與心血管疾病是否相關，作者由 MEDLINE search (1966-April 2005) 做後設分析法 (meta-analysis) 得到下列結論：代謝症候群是預測心血管疾病、心血管死亡及所有原因導致的死亡的重要危險因子，相對危險 (Relative risk) 女性比男性高<sup>19</sup>。更有研究分析指出代謝症候群是在男性 > 45 歲、女性 > 55 歲顯著心血管疾病的危險因子<sup>20</sup>。前面提到代謝症候群患者會有發炎情形，體內 CRP 會上昇，而 CRP 已證實是心血管事件的預測因子<sup>1, 21</sup>。在已經有糖尿病、心血管疾病或高心血管疾病風險的患者，降低低密度脂蛋白膽固醇確實有好處。Statin 藥物可以抑制內生性膽固醇的合成，而降低冠心病的發生，故 NCEP ATP III 把 statin 藥物當做治療上述疾病的首選。代謝症候群及糖尿病患者其脂質異常均以高三酸甘油血症和低的高密度脂蛋白膽固醇為主。雖然這類患者體內低密度脂蛋白濃度通常為正常或稍微增加，但小而緻密的低密度脂蛋白及載體蛋白 B (apolipoprotein B)<sup>22</sup> 是增加的，治療上仍要以 statin 藥物為優先，但是不可諱言，就算接受 Statin 藥物治療的糖尿病病人仍比非糖尿病病人的心血管事件高<sup>23-24</sup>，表示這類病人在達到理想低密度脂蛋白膽固醇濃度後仍具有殘餘的心血管疾病風險。故可推測代謝症候群患者的脂質異常具有心血管疾病風險，以下是這類脂質異常與心血管疾病的關係在實證醫學上的證據：

一、高三酸甘油血症：在一些研究顯示，高三酸甘油與早發性冠心病有關<sup>25-26</sup>。在一篇文獻指出在去除其它脂質異常的干擾，三酸甘油脂每上昇 89 mg/dl 會增加男女冠心病的機率分別為 14% 和 37%<sup>27</sup>。Jeppesen 等研究不論高密度膽固醇濃度為何，高三酸甘油血症與缺血性心臟病 (ischemic heart disease) 有關<sup>28</sup>。2007 年 Circulation 一篇文獻指出三酸甘油脂與冠心病是中度相關 (研究族群中三酸甘油脂濃度分佈前三分之一與後三分之一的相對危險性為 1.7)<sup>29</sup>。一般三酸甘油脂在去除高密度膽固醇的影響造成心血管疾病風險仍嫌薄弱<sup>30-31</sup>，故有人提出未禁食的三酸甘油脂濃度 (nonfasting triglyceride) 才是

與心血管事件有強烈相關。在 Physician's Health Study 指出飯後高的三酸甘油酯濃度 ( postprandial hypertriglyceridemia ) 會增加心肌梗塞發生率<sup>32</sup>。2007 年 JAMA 有二篇關於高三酸甘油酯血症的論文敘述如下：

Bansal 等人追蹤性研究 ( prospective study )，從 1992 到 1995 年共收集 26509 位健康美國女性 ( 20118 位禁食，6391 位未禁食 )，追蹤 11.4 年來觀察心血管事件 ( 包括心肌梗塞、中風、接受冠狀動脈再通術 ( coronary revascularization ) 及心因性死亡 ) 的發生。發現未禁食的高三酸甘油酯濃度會增加心血管事件，尤其飯後 2 到 4 小時的三酸甘油酯濃度最為相關，但是飯後 2 小時內的數值則無預測價值<sup>33</sup>。

Nordestgaard 等人世代追蹤性研究，共 7587 位女性，6394 位男性由 1976 年追蹤到 2004 年來觀察心血管事件 ( 心肌梗塞、缺血性心臟病、死亡 )。發現未禁食的高三酸甘油酯濃度在年齡或其它因素矯正後，不論男女，與心血管事件有相關 (  $p < 0.001$  )<sup>34</sup>。

唯上述二篇研究限制 ( limitations of both studies ) 是病人取樣未隨機，抽取未禁食的高三酸甘油酯濃度未標準化及世代研究的限制。在目前臨床上抽取未禁食的高三酸甘油酯濃度仍不被建議<sup>30</sup>，但是提供我們一個思考方向。

二、高密度脂蛋白膽固醇下降：Framingham Heart Study, PROCAM study, Helsinki Heart study and the MRFIT study 均證實高密度脂蛋白膽固醇與冠心病有關<sup>35</sup>。有人把上述研究綜合分析得到結論：高密度脂蛋白膽固醇每上升 1 mg/dl 會減少冠心病的機率為 2-5%<sup>35</sup>。另外動物實驗中靜脈注射高密度脂蛋白膽固醇在膽固醇餵食的兔子具有預防動脈粥樣硬化作用<sup>36</sup>，而抗動脈粥樣硬化的機制包含抑制低密度脂蛋白膽固醇的氧化、抑制組織因子 ( tissue factor )、抑制內皮細胞黏連分子 ( endothelium adhesion molecule )、刺激內皮細胞產生 NO 及強化膽固醇由細胞的移除<sup>37</sup>。最近 NEJM 的論文提到用 Statin 藥物治療的病人 ( 包括低密度脂蛋白膽固醇被控制到  $< 70$  mg/dl )，低的高密度脂蛋白膽固醇是預測主要心血管事件的因子<sup>38</sup>。

三、三酸甘油酯與高密度脂蛋白膽固醇比值

( triglyceride/HDL-C ) 是心血管疾病風險的預測因子，比值越高越有風險<sup>39</sup>。

四、總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇比值 ( total cholesterol/HDL-C )：依據美國 Framingham Study，總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇比值若小於 5，冠心病的發生機率低於 7%，5-7 的機率是 12%，超過 7 的機率是 20%。在一篇研究追蹤性收集 2439 位男性和 2812 位女性其 20 年發生冠心病的機率，得到下列結論：在男性，總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇比值比單一總膽固醇濃度對冠心病有預測價值；在女性，二者均對冠心病有等同預測價值<sup>40</sup>。在加拿大準則，糖尿病、心血管疾病或高心血管疾病風險的患者最好維持比值小於 4<sup>41</sup>。

五、載體蛋白 ( apolipoprotein )：載體蛋白 B 測量可區分家族性混合型高脂血症 ( familial combined hyperlipidemia ) 及家族性高三酸甘油酯血症 ( familial hypertriglyceridemia )，且有些文獻指出它在預測心血管疾病風險比非高密度膽固醇好<sup>30</sup>。但臨床上不建議常規測量，因為載體蛋白 B/A-I 比值在預測心血管疾病風險與總膽固醇與高密度膽固醇比值沒有差異<sup>42</sup>。

六、Global risk score：整合一些準則中可改善心血管疾病風險的因子，Goal  $< 4.0 =$  Total cholesterol/HDL-C + ( HbA1c -7.0 ) + ( systolic blood pressure -130/10 mm Hg ) + number of cigarette packs/day，其中也包含總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇的計算<sup>43</sup>。

## 代謝症候群血脂異常的治療

代謝症候群在定義上有五個項目，除了一般治療外，也要對擁有的項目加以治療，以達到預防第二型糖尿病及心臟血管疾病的發生。而所謂一般治療就是生活型態的改變 ( therapeutic lifestyle changes ) 包括減輕體重、飲食控制和規則運動<sup>44</sup>。因為根據 Finnish Diabetes Prevention study 及 Diabetes Prevention Program 指出，代謝性症候群的患者達到減輕 7% 體重並且配合規律性運動，超過 3 年發現可降低該族群發展為第二型糖尿病約 58% 的發生率<sup>45-46</sup>。

一、生活型態的改變：據研究比藥物 ( met-

表二：動脈粥樣硬化性心血管疾病的風險評估<sup>7</sup>

風險評估	風險因子
Very high risk	最近有心肌梗塞、冠心症加上下列任一項：多重危險因子（尤其是糖尿病），嚴重且難以控制的危險因子（如持續抽煙），代謝性症候群
High risk	10年冠心症風險大於20%、動脈粥樣硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）、糖尿病、短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack）、頸動脈阻塞造成的中風、頸動脈狹窄>50%
Moderately high-risk (Higher-risk in this category)	10年冠心症風險10-20% (上述風險加上多重危險因子、嚴重且難以控制的危險因子（如持續抽煙）、代謝性症候群、無症狀的動脈粥樣硬化，如冠狀動脈鈣化或頸動脈內膜增厚超過同年齡、性別75百分比以上)
Moderate-risk	10年冠心症風險<10%加2個以上危險因子
Low-risk	10年冠心症風險<10%加0或1個危險因子

註：危險因子包括抽菸，血中高密度膽固醇過低（<40mg/dl），家族遺傳史（男性<55歲，女性<65歲前發生冠心症），年齡（男性>45歲，女性>55歲），高血壓（血壓>140/90 mmHg 或正在服用降血壓藥物）。

表三：血脂肪建議治療目標<sup>7</sup>

風險評估	LDL-C Goal (mg/dl)	Non-HDL-C Goal (mg/dl) (When TG > 200 mg/dl)
Very high risk	< 70	< 100
High risk	< 100	< 130
Moderately high-risk (Higher-risk in this category)	< 130 (< 100)	< 160 (< 100)
Moderate-risk	< 130	< 160
Low-risk	< 160	< 190

formin) 更能預防糖尿病的產生<sup>47</sup>。藉由改變飲食習慣及規律運動來減輕體重，可降低三酸甘油脂22%，增加高密度脂蛋白9%及降低小而緻密的低密度脂蛋白40%<sup>30</sup>。根據美國運動醫學會（American College of Sports Medicine）及美國心臟學會的建議身體活動量應達到每週五天每天能從事至少30分鐘中等強度（moderate-intensity）的有氧性身體活動（aerobic physical activity）如：一般步行；或每週三天每天至少20分鐘的費力性運動（vigorous activity）如：游泳、持續性的球類運動、划船或慢跑等。持續運動可改善代謝性症候群患者的脂質異常<sup>48</sup>及減少30%產生冠心病的風險<sup>49</sup>。飲食習慣的改變，研究發現攝取地中海飲食（mediterranean diet：如蔬菜、水果、穀類、豆類、魚、少紅肉），可減少20%產生代謝性症候群的風險，但是缺點是無法減輕體重，故應配合運動及減少熱量攝取<sup>47</sup>。此外，在 Lyon

diet heart study 發現，有過心肌梗塞的病人吃地中海飲食約三年，可減少50-70%再次心肌梗塞機率<sup>50-51</sup>。飽和脂肪酸是造成血中低密度脂蛋白升高的主要因素，NCEP ATPIII 建議將飽和脂肪攝取量控制在每日熱量的7%以下。少吃含大量飽和脂肪酸的食物，如肉類、奶油、或全脂乳類等，應多攝取多元不飽和脂肪酸，如核果、黃豆油、玉米油；及單元不飽和脂肪酸，如橄欖油、堅果等。應避免單糖尤其是乳糖，其常添加於果汁牛奶或碳酸飲料，會造成飯後高三酸甘油脂濃度增加。戒菸可增加高密度脂蛋白及對胰島素的敏感度（insulin sensitivity），但是要注意戒菸可能會增加體重。少量飲酒（男性每天不超過2杯，女性每天不超過1杯）可增加高密度脂蛋白，而吃杏仁可降低低密度脂蛋白與高密度膽固醇比值<sup>30</sup>。鎂（magnesium）含量豐富的食物如穀物、豆子、堅果、綠色蔬菜可以預防高血壓、糖尿病、降低三酸甘油脂及增加高密度脂蛋白<sup>52</sup>。此外，有糖尿病的病人，控制血糖可改善高三酸甘油脂血症。當患者接受12週的生活型態改變，仍無法達到理想的血脂值，則考慮使用藥物治療。

二、次發性血脂異常：不當飲食（包括大量喝酒）、甲狀腺、肝臟或腎臟的疾病，藥物使用如類固醇、免疫抑制劑、愛滋病藥物、利尿劑、β-交感神經阻斷劑、女性賀爾蒙等，必須注意而據以查證治療<sup>30,53-54</sup>。

三、血脂異常的藥物治療：以目前NCEP ATPIII/AHA/NHLBI的準則仍是以低密度脂蛋白膽固醇為主要目標，非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C=total cholesterol - HDL-C) 為次要目標及高密度脂蛋白膽固醇為三級目標<sup>3</sup>。非高密度脂蛋白包括極低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、中密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein) 及脂蛋白 (a) (lipoprotein (a))。有文獻提出非高密度脂蛋白膽固醇可獨立預測心血管事件<sup>55</sup> 及與多條冠狀動脈病患者的胸痛和心肌梗塞有關<sup>56</sup>。NCEP ATPIII訂出它的標準是低密度脂蛋白膽固醇加 30 mg/dl。許多達到低密度脂蛋白膽固醇標準的患者其非高密度脂蛋白膽固醇仍高。自從2001年NCEP ATPIII提出它為次要目標，已有許多專家注意。重要的是，在開始評估治療病人的血脂異常必須先排除次發性原因，如藥物、不當飲食或疾病所造成的血脂異常等。至於每種血脂的目標為何，則應先幫病人做風險評估 (以 Framingham risk scoring (FRS) 來統計病人心臟血管10年的發生危險率)，再設定病患的目標值 (見表二及表三)<sup>7</sup>。以下就代謝症候群血脂異常的藥物治療和一些目前在進行的試驗做些敘述：

#### 1. HMG-CoA reductase inhibitor (Statin) :

主要降低低密度脂蛋白，其作用機轉為抑制肝細胞中HMG-CoA還原酶，減少在肝臟催化HMG-CoA變成mevalonate，而mevalonate為膽固醇合成的前驅物，降低肝臟膽固醇的合成，造成肝細胞代償性地增加細胞表面的低密度脂蛋白接受器數目，進而減少血中的膽固醇<sup>11</sup>。除了可達到降血脂的主要目標外，也可降低凝血性物質、降低發炎性物質、抑制血小板凝集、改善內皮細胞功能不良及抑制平滑肌的增生，而使動脈斑塊穩定。這類藥品有Lovastatin (Mevacor<sup>®</sup>)、Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>)、Pravastatin (Mevalotin<sup>®</sup>)、Fluvastatin (Lescol<sup>®</sup>)、Atorvastatin (Lipitor<sup>®</sup>) 及 Rosuvastatin (Crestor<sup>®</sup>) 等。此類藥品能降低血中膽固醇 30-40%，低密度脂蛋白 18-55%，三酸甘油酯 7-30%，稍微增加高密度膽固醇 5-15%。血中肝功能指數可能增加。另外，此類藥物的不良反應有頭痛、噁心及疲倦，嚴重時可能會造成橫紋肌溶解及腎衰竭<sup>53</sup>。

#### 2. 纖維酸衍生物 (Fibric Acid Derivatives)

纖維酸衍生物主要是降低血中三酸甘油酯的濃度，其作用機轉尚未完全清楚，可能為纖維酸衍生物與PPAR- $\alpha$ 接受體結合，而被結合的PPAR- $\alpha$ 會促進細胞核的轉錄，產生一連串作用<sup>111</sup>：(1).增加脂蛋白類脂解酶的分解活性，促進富含三酸甘油酯的脂蛋白的分解。(2).抑制肝細胞中三酸甘油酯的合成，減少極低密度脂蛋白膽固醇並且可使小且緻密的低密度脂蛋白膽固醇轉變為分子較大的低密度脂蛋白膽固醇。(3).增加高密度脂蛋白膽固醇。目前常用的纖維酸衍生物有 fenofibrate (Lipanthyl<sup>®</sup>)、gemfibrozil (Lopid<sup>®</sup>) 及 bezafibrate (Bezalip<sup>®</sup>)。此類藥品能降低血中三酸甘油酯濃度達 40-60%，膽固醇濃度約 5-20%，並可增加高密度脂蛋白膽固醇濃度 15-25%。此類藥物的不良反應包括皮膚疹、腹痛、噁心、腹瀉、嘔吐及血中肝功能指數升高。纖維酸衍生物會改變膽汁成份，造成增加膽結石發生率的可能性，因此患膽結石或肝實質疾病病人儘量應避免使用。這類藥物也會加強 Warfarin 的抗凝血作用<sup>53</sup>。

把 Gemfibrozil 1200mg/day 用於已有冠心病合併低的高密度脂蛋白膽固醇的病人，在 The Veterans affairs HDL Intervention Trial (VAHIT) 中發現，在沒有顯著降低低密度脂蛋白膽固醇的情況下，可顯著降低心血管事件的發生率<sup>57</sup>。然而在 FIELD 初級預防研究發現，9795 個第二型糖尿病病人使用 fenofibrate，追蹤五年後並不能減少致死性心肌梗塞或所有原因死亡率 (all-cause mortality)<sup>58</sup>。在一些研究發現，合併 atorvastatin and fenofibrate 可改善血脂異常，降低代謝性症候群及 10 年心血管事件的發生率<sup>59-60</sup>。

目前有臨床試驗比較纖維酸衍生物加上 statin 藥物與單一 statin 藥物用於糖尿病患者在初級預防冠心病何者較好-Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial，結果會追蹤到 2010 年<sup>61</sup>。

#### 3. 菸鹼酸 (Nicotinic Acid)

菸鹼酸就是維生素 B3，主要增加高密度脂蛋白膽固醇，其作用機轉為在肝臟抑制極低密度脂蛋白膽固醇合成及減少週邊游離脂肪酸。菸鹼酸另外有抗氧化及抗發炎作用<sup>62</sup>。目前有長效型

菸鹼酸 Niaspan 2g，其副作用較少。此類藥品能增加高密度膽固醇 15-35%，降低三酸甘油酯 20-50% 及低密度脂蛋白 5-25%<sup>53</sup>。菸鹼酸主要副作用常有面部及身體潮紅現象，使用前可服用少量 Aspirin 以減少不適。其他副作用包括腸胃不適、高尿酸、痛風、肝功能指數增加及葡萄糖耐受性不佳等。有文獻指出一半病人服藥 7 天內有身體潮紅現象，而這種現象是造成自行停藥的主要原因<sup>63</sup>。

在 ARBITER-2 研究<sup>64</sup>，使用長效型 niacin 1000mg/day 用於已吃 statin 藥物的病人，可增加高密度脂蛋白膽固醇 21% (compared with baseline level)，延緩頸動脈內膜粥狀硬化 (carotid intimal atherosclerosis) 增厚。

目前有一新藥 laropiprant，為前裂腺素 D2 接受器-1 的拮抗劑，它能夠降低菸鹼酸導致身體潮紅現象。Cordaptive® 是一種將菸鹼酸和 laropiprant 結合在一起的藥物，目前已向 FDA 提出申請。Cordaptive® 有二個研究正在進行：1. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) 在已接受降低密度脂蛋白治療的病人，加上 Cordaptive 是否能減少心臟病發作，中風或接受血管再通術 (revascularization procedure)<sup>65</sup>。2. An Assessment of Coronary Health Using an Intima-Media Thickness Endpoint for Vascular Effects (ACHIEVE)，在異型接合子的家族性高膽固醇血症使用 Cordaptive 是否可改變頸總動脈內膜中層厚度<sup>66</sup>。

菸鹼酸在代謝症候群的研究：Dr. Thoenes 等人收集 50 個 > 18 歲符合代謝症候群患者 (AT-PIII criteria)，均無服用 statin 藥物，做雙盲試驗，一組給安慰劑，一組給菸鹼酸共觀察 52 週，發現實驗組的低密度脂蛋白膽固醇降低 17%，高密度脂蛋白膽固醇增加 24%，三酸甘油酯降低 23%，發炎指數-高敏感度 C 反應蛋白 (high-sensitivity CRP) 降低，血管舒張功能增加，頸總動脈內膜中層厚度減少 (P < 0.001)，而空腹血糖值則二組沒有差異。結論：菸鹼酸可減低動脈粥狀硬化，改善血管內皮功能而對代謝症候群有一定的幫助<sup>67</sup>。

目前有臨床試驗比較菸鹼酸加 statin (Simva-

statin) 藥物和單一高劑量 statin (Simvastatin) 藥物在血脂肪的影響及頸動脈粥狀硬化。共分成三組，共 75 人：

(1) Simvastatin 20 mg daily and placebo, (2) Simvastatin 80 mg daily and placebo niacin, (3) Simvastatin 20 mg daily and active niacin 2g daily. 追蹤一年後，(2) (3) 組在降低低密度脂蛋白膽固醇沒有差異，約 25-40%，而其它如降低非高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、極低密度脂蛋白膽固醇也沒有差異。(3) 組在高密度脂蛋白膽固醇有增加但與 (2) 組無顯著差異。然而，第 (3) 組在降低 lipoprotein (a) (18%) 及 apolipoprotein B 與 (1) (2) 組有顯著差異，並且在減少小而緻密的低密度脂蛋白膽固醇、PAI-1 與增加高密度脂蛋白膽固醇的粒子大小均比單一用 statin 藥物好，而這些血脂異常與代謝症候群有相關。空腹血糖值三組沒有差異。雖然樣本數較小，主要的研究目的 (primary end point) 仍待分析結果，但這個試驗提供了我們治療參考<sup>68</sup>。

目前有臨床試驗比較長效菸鹼酸合併 statin (Simvastatin) 藥物與單一 statin 藥物何者在預防冠心病何者較好- Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)。它是多中心、隨機雙盲、平行對照研究，共 3300 人，均超過 45 歲且有血管疾病和致動脈粥樣硬化異常脂血症 (atherogenic dyslipidemia)。主要的研究目的為冠心病死亡、非致死性的心肌梗塞、缺血性中風或因急性冠心病而住院，結果會追蹤到 2010 年<sup>85</sup>。

#### 4. Omega-3 脂肪酸

因 Omega-3 脂肪酸會抑制極低密度脂蛋白的製造，因此大劑量使用，可以治療因極低密度脂蛋白膽固醇濃度增加的高三酸甘油酯血症。此藥也可以藉由改變前列腺素的代謝來減少血栓的危險。魚油的主要成份包括 Omega-3 型長鏈多元不飽和脂肪酸 EPA 及 DHA，一般每天使用魚油 20-30 公克就有效果。此類藥物的不良反應有腸胃不適，如腹瀉、噁心、嘔吐等<sup>53</sup>。

據研究，魚油在心肌梗塞後的病人有預防猝死的好處<sup>70</sup>。

目前有臨床試驗 Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 共收集 19,466 人，5859 位男性和 12786 位女性。其中 9326 人每天吃高劑量 1800 毫克 EPA，而 9319 人為對照組。在這試驗所有人均有吃低劑量 statin 藥物且平均低密度脂蛋白膽固醇濃度為 183 mg/dl。追蹤 4.6 年，吃 EPA 的那一組有 19% 降低 Major coronary events 包括心因性死亡、心肌梗塞或再接受血管再通術。分析二組在低密度脂蛋白降低沒有顯著差異，但三酸甘油酯有顯著差異 (9% vs 4%,  $P < 0.0001$ )。由於日本人普遍吃魚，故一般認為投予高劑量 Omega-3 脂肪酸有額外效果<sup>71</sup>。有學者認為好處來自降低心律不整機率、抗高血壓、抗血栓、抗發炎及降三酸甘油酯作用<sup>71</sup>。雖然如此，仍有後設分析法的文獻認為補充 Omega-3 脂肪酸無法降低心血管事件或死亡<sup>72</sup>。

#### 5. Thiazolidinedione 類 (TZD)

TZD 就是胰島素增敏劑 (insulin sensitizer)，因此使用這種藥物可改善胰島素拮抗，可預防代謝性症候群的患者進行至第二型糖尿病。Thiazolidinediones 類藥物分別為 pioglitazone (Actos<sup>®</sup>) 及 rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>)。

Thiazolidinediones 類藥物有三種的作用機轉<sup>1,73-74</sup>：(1). TZD 活化 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) -  $\gamma$  接受體，可增加脂蛋白類脂解酶的分解活性，降低血中的三酸甘油酯、脂肪酸，增加高密度脂蛋白膽固醇並且可以將小而緻密的低密度脂蛋白膽固醇轉換成大的分子。(2). TZD 與 PPAR- $\gamma$  接受體結合，經由細胞核的轉錄，合成與脂質代謝、葡萄糖有關的蛋白質，增加肝臟、骨骼肌、脂肪組織對胰島素的反應，故可改善胰島素拮抗情形。(3). TZD 也具有抗發炎作用，因它可減少 TNF- $\alpha$  的產生、減少 CRP 及巨噬球的數目。

Thiazolidinediones 二種藥物不分軒輊，但有臨床試驗比較發現，Pioglitazone 和 rosiglitazone 兩種藥物對於血脂的效果不同。試驗結果，pioglitazone 比 rosiglitazone 更能改善血脂異常，包括降低三酸甘油酯，低密度脂蛋白膽固醇以及升高高密度脂蛋白膽固醇。此試驗共為期 24 週，包含 802 位同時患有第二型糖尿病及高血脂的病

人。共分成兩組，一組每日使用 30 mg pioglitazone 12 週，剩下 12 週使用每日 45 mg。另一組前 12 週每日使用 4 mg rosiglitazone，剩下 12 週每天兩次 4 mg。試驗結束後，HbA1c 降低相當 (pioglitazone 組 0.7%，rosiglitazone 組 0.6%)。然而，pioglitazone 降低三酸甘油酯 12%，但 rosiglitazone 增加三酸甘油酯 14.9% ( $p < 0.001$ )。兩種藥物均增加高密度脂蛋白膽固醇，但 pioglitazone 比 rosiglitazone 增加更多 (14.9 vs. 7.8%,  $p < 0.001$ )。兩種藥物均增加總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇，但 pioglitazone 增加的幅度較少<sup>75</sup>。

目前有文獻建議此藥可用於非糖尿病但有高心血管風險的代謝症候群患者<sup>47</sup>。Thiazolidinediones 的副作用有可能造成骨折 (女性)<sup>76</sup>、肝毒性，因此若病患 ALT 大於 2.5 倍正常值或活動性肝疾病，則不可使用。由於此藥也會造成水腫因此不適用於心衰竭 III 或 IV 級的患者。然而，TZD 藥物的安全性仍有爭議。在 2007 年 JAMA 的一篇巢式病例對照分析 (nested Case-Control analysis) 回溯性世代研究指出<sup>77</sup>，分析 159026 個超過 65 歲的糖尿病患者，比較使用 TZD 與它類降血糖藥是否造成心血管不良事件，平均追蹤 3.8 年，發現使用 TZD 藥物 (主要是指 rosiglitazone) 會增加心衰竭、心肌梗塞及死亡的機率。這篇研究的限制在於可能有選樣偏差 (Selection bias) 或 TZD 的治療族群較老或較嚴重的糖尿病。我們需要更多的證據來證實 TZD 與心血管疾病的關係。目前使用此藥物前應由醫師評估其風險 (尤其有心臟疾病者) 與臨床效益問題，若臨床效益高於風險，可考慮使用。

#### 6. Rimonabant

目前市面上有二種 FDA 認可之減肥藥，分別為 Orlistat 及 Sibutramine，前者減少食物中脂肪的吸收而後者降低食慾及增加代謝率，使用 1-2 年可減輕體重 5-10%。Rimonabant 是一種試驗中的減肥藥，為選擇性第一型大麻受體拮抗劑 (type 1 cannabinoid receptor blocker) 用來治療多重心血管代謝風險因子包括腹部肥胖、代謝症候群及血脂異常。它可增加高密度脂蛋白膽固醇 19% 降低三酸甘油酯 16%<sup>47</sup>。其作用機轉可能為抑制下視丘產生食慾、減少內生性大麻素系統過



度活化及促進腹部脂肪分解。此外，初步研究也可降低吸菸慾望有幫助戒煙之作用<sup>78</sup>。

在RIO-Lipids、RIO-Europe、RIO-Diabetes、與RIO-North America第三期試驗中均證實對於過重/肥胖患者每天服用5-20毫克rimonabant配合低卡飲食共一年可減輕體重、減少腰圍、減少三酸甘油酯、降低糖化血色素及增加高密度脂蛋白膽固醇，也就是說對代謝症候群患者有好處<sup>79</sup>。值得注意的是在RIO-North America<sup>80</sup>試驗中，第一年服用20毫克rimonabant而第二年改服安慰劑，病人會復胖。

Rimonabant所引起的不良反應包括噁心、腹瀉、情緒低落、焦慮及暈眩，在嚴重尚未控制的精神病患不建議使用。目前雖已取得歐盟上市許可，用於過胖合併有糖尿病或血脂異常在運動、飲食外的輔助治療。但FDA尚未核可，原因是它的長期效果值得持續評估及安全性有疑慮-可能有精神疾病的副作用，如自殺、沮喪等或神經方面的副作用包括癲癇<sup>81</sup>。

目前正在進行的試驗有RAPSODI<sup>82</sup>、ARPEGGIO<sup>83</sup>、CRESCENDO<sup>84</sup>。RAPSODI是在肥胖患者有葡萄糖不耐，使用Rimonabant是否能預防糖尿病產生。ARPEGGIO是在用胰島素治療的糖尿病患者使用Rimonabant是否有幫助。CRESCENDO是評估17000人在接受20毫克rimonabant是否能降低重大心血管事件，追蹤為期五年。

#### 7. 其它開發中藥物

(1) 膽固醇酯轉換蛋白抑制劑 ( CETP inhibitor ) -torcetrapib

Torcetrapib是膽固醇酯轉換蛋白抑制劑，可使體內高密度脂蛋白膽固醇昇高(16-91%)<sup>85</sup>和低密度脂蛋白膽固醇降低。Pfizer公司對15,000名病患進行新藥torcetrapib臨床試驗-ILLUMINATE ( Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events ) trial，並已發展至第3階段<sup>86</sup>。實驗分二組比較torcetrapib加上atorvastatin綜合藥與單獨用atorvastatin在血脂肪的控制何者較好，結果半數病患使用torcetrapib加上atorvastatin的那一組，有82名死亡；另半數僅單獨使用atorvastatin的病

患，有51名死亡。因為致死率較高，這個研究已提前中止。分析發現使用綜合藥那組病患血壓的收縮壓，略高於單獨使用atorvastatin的病患4.6 mmhg。至於致死率較高的原因目前仍未知，可能血壓造成的不良反應或產生無功能的高密度脂蛋白膽固醇<sup>87</sup>。

#### (2) PPAR-alpha agonists

纖維酸衍生物是PPAR- $\alpha$ 接受體弱的作用劑 (weak agonist)，一般認為如果有新藥可以強效且選擇性作用在PPAR- $\alpha$ 接受體，來降低三酸甘油酯及升高高密度脂蛋白膽固醇，以防止冠狀動脈粥樣硬化應該會比纖維酸衍生物有效。Eli Lilly公司研發出LY518674，有二個第二期試驗分別是Atherogenic dyslipidemia study (309人)和The hypercholesterolemia study (304人)<sup>88</sup>。在臨床前研究中，LY518674的效力比fenofibrate高10000倍，但是，臨床研究並沒有顯出任何優勢。Atherogenic dyslipidemia study發現LY518674和fenofibrate都能顯著的降低三酸甘油酯，但沒有統計學差異；fenofibrate可升高高密度膽固醇而LY518674升高程度則因劑量而定，但也與fenofibrate沒有差異；在此研究中，LY518674會隨劑量的增高而增加低密度脂蛋白濃度，但fenofibrate則無明顯變化。在The hypercholesterolemia study單獨使用LY518674會降低三酸甘油酯、升高高密度脂蛋白膽固醇及降低低密度脂蛋白膽固醇，但是發現與Atorvastatin合併使用在降低低密度脂蛋白反而沒有比單獨用Atorvastatin好。此外研究發現LY518674可能加重腎功能損害，這些結果有可能結束此新藥的命運。

#### (3) ApoA-I mimetics

ApoA-I是體內游離膽固醇的載體，是高密度脂蛋白膽固醇的主要組成成分。目前有D-4F藥物是一種18-amino acid peptide，模仿ApoA-I結構，它不會被腸胃消化酶分解，故可以口服。在動物實驗證實可改善粥狀動脈硬化<sup>89</sup>。目前有一些早期臨床試驗證實可增加高密度脂蛋白膽固醇抗發炎功能<sup>90</sup>。被報告的不良反應有鼻咽發炎 (nasopharyngitis) (11%)、泌尿道感染 (8%) 等。

## 8.如何選擇藥物

由於代謝症候群是一生 (Life time) 心臟血管疾病的風險，而FRS可預測10年心臟血管疾病的風險。原則上，我們應先用FRS來加以判別高、中、低風險：高風險要馬上用藥，中度風險考慮用藥，低風險則生活型態的改變。由於代謝症候群患者體內低密度脂蛋白膽固醇濃度通常為正常或稍微增加，在達到降低低密度脂蛋白膽固醇的目標後，非高密度脂蛋白膽固醇就可能為處理的目標。而給予藥物有二種方式：加強statin劑量或statin與其它藥物合併治療<sup>43</sup>，如菸鹼酸(低的高密度脂蛋白膽固醇)、Omega-3脂肪酸(有冠心病)、纖維酸衍生物(高三酸甘油酯血症，建議fenofibrate)，目前未有大型試驗分出何種方式較好。不管選擇何種方式，仍要密切追蹤病人、觀察藥物的副作用及是否達到降血脂目標。如果是病態性肥胖(morbid obesity; BMI ≥ 40)患者，也可考慮減肥手術<sup>91</sup>。

## 結論

由於代謝性症候群可增加2.4-3.4倍的心臟血管罹病率<sup>6</sup>，因此早期篩選代謝性症候群，早期提供治療或衛教就可以有效的預防第二型糖尿病及心臟血管疾病的發生。因為FRS不包含腰圍肥胖、高三酸甘油酯或空腹血糖濃度過高，故代謝性症候群的定義延伸了我們對於心血管疾病風險的評估。代謝性症候群的血脂異常也通常是NCEP ATP III的降低血脂次要目標。我們在達到低密度脂蛋白膽固醇的治療目標後，也要對次要目標加以治療。除了生活型態的改變外，我們應找出高心血管疾病風險的患者，適時給予藥物治療，以預防心血管事件的發生。

## 參考文獻

- 1.陳琦華、蔡春玉、鄧新棠。代謝性症候群的藥物治療。台灣臨床藥學雜誌2004; 11: 51-70.
- 2.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.
- 3.Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the national Cholesterol Education Program and endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, the American College of Cardiology Foundation; and the American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
- 4.Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. Am J cardiol 2002; 90: 19G-26G.
- 5.Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. Clin Cornerstone 2005; 7: 61-72.
- 6.Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
- 7.Grundy SM, James I, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive Summary. Circulation 2005; 112: e285-90.
- 8.Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-304.
- 9.St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. Diabetes Care 2004; 27: 2222-8.
- 10.Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2003; 91: 29E-39E.
- 11.Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2003; 92: 35i-42i.
- 12.Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. Clin Cornerstone 2006; 8 (Suppl 1): S21-7.
- 13.Chang LBF, Hopkins GJ, Barter PJ. Particle size distribution of high density lipoproteins as a function of plasma triglyceride concentration in human subjects. Atherosclerosis 1985; 56: 61-70.
- 14.Kendall DM. The Dyslipidemia of Diabetes Mellitus: Giving Triglycerides and High-Density Lipoprotein Cholesterol a Higher Priority? Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 27-48.
- 15.Cote M, Mauriege P, Bergeron J, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1434-9.
- 16.Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med 2002; 343: 1179-82.
- 17.Russell R. Atherosclerosis -- an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
- 18.Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.
- 19.Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119:

- 812-9.
20. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
21. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
22. Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology* 2007; 18: 633-7.
23. 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.
24. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 379-87.
25. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976; 25: 313-20.
26. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
27. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 405-15.
28. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
29. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-8.
30. Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1009-17.
31. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
32. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-8.
33. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-16.
34. Noordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
35. Barter P. 3 Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 393-403.
36. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85: 1234-41.
37. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12.
38. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
39. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-5.
40. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an Optimal Atherogenic Lipid Risk Profile: From the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006; 97: 372-5.
41. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R, for the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169: 921-4.
42. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007; 298: 776-85.
43. Davidson MH. Emerging Therapeutic Strategies for the Management of Dyslipidemia in Patients with the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93: 3C-11C.
44. Stone NJ. Focus on lifestyle change and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 493-508.
45. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
46. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
47. Opie LH. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2007; 115: e32-5.
48. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-92.
49. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716-25.
50. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
51. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al, for the Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. Lyon Diet Heart Study: Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1823-5.
52. He K, Song Y, Belin RJ, Chen Y. Magnesium intake and the

- metabolic syndrome: epidemiologic evidence to date. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome* 2006; 1: 351-5.
53. 丁予安等人。高血防治手冊，國人血脂異常診療及預防指引，行政院衛生署國民健康局，2003。
54. Davidson MH. Management of Dyslipidemia in Patients with Complicated Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 22E-25E.
55. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363-8.
56. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Sopko G. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2537-42.
57. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26: 1513-7.
58. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
59. Grundy SM, Vega LG, Yuan Z, Battisti WP, Brady WD, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462-8.
60. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 1065-74.
61. ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i-33i.
62. Sanyal S, Karas RH, Kuvin JT. Present-day uses of niacin: effects on lipid and non-lipid parameters. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1711-7.
63. Kamal-Bahl S, Burke T, Watson D, et al. Discontinuation of newly-initiated extended-release niacin versus other lipid-modifying drug classes in clinical practice. *Circulation*. 2006; 113: e790-1.
64. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512-7.
65. Clinical Trials.gov. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00461630> January 2007.
66. Clinical Trials.gov. Carotid IMT (Intima Media Thickening) Study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00384293> October 2006.
67. Thoenes M, Oguchi A, Vaccari CS, et al. The effects of extended release niacin on carotid intimal media thickness, endothelial function, and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (suppl A): 409A.
68. Airan-Javia SL, Wolfe ML, Wolf RL, et al. Long-term effects of niacin-simvastatin combination compared to high-dose simvastatin on lipids, apolipoproteins, lipoprotein particles and inflammatory markers in patients with carotid atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (suppl A): 394A.
69. Clinical Trials.gov. Niacin plus statin to prevent vascular events. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00120289> September 2005.
70. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
71. Nambi V, Ballantyne CM. Combination Therapy with Statins and Omega-3 Fatty Acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 34i-38i.
72. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-60.
73. Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor- gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors. *Circulation* 2006; 113: 867-75.
74. Kunhiraman BP, Jawa A, Fonseca VA. Potential cardiovascular benefits of insulin sensitizers. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 117-35.
75. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA. A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54.
76. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione (TZD) use and bone loss in older diabetic adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 3349-54.
77. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298: 2634-43.
78. Fagerstrom K, Balfour DJ. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Inv Drug* 2006; 15: 107-16.
79. Lee M, Aronne LJ. Weight management for type 2 diabetes mellitus: global cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 68B-79B.
80. Pi-Sunyer FX, Louis JA, Hassan MH, Jeanne D, Julio R. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
81. Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-00-index.htm>.

82. Clinical Trials.gov. Rimobant In Prediabetic Subjects To Delay Onset Of Type 2 Diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00325650> May 2006.
83. Clinical Trials.gov. Study Evaluating Rimobant Efficacy in Insulin-Treated Diabetic Patients. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00288236> January 2006.
84. Clinical Trials.gov. Comprehensive Rimobant Evaluation Study of Cardiovascular ENDpoints and Outcomes Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00263042> December 2005.
85. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 490-7.
86. Nissen SE, Tardif J-C, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
87. Garg A, Simha V. Update on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1581-9.
88. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1362-73.
89. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, et al. Oral administration of an apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002; 105: 290-2.
90. Bloeden LT, Dunbar RL, Duffy D, et al. Oral administration of the apolipoprotein A-I mimetic peptide D-4F in humans with CHD improves anti-inflammatory function after a single dose. *Circulation* 2006; 114(suppl): II-288.
91. Folli F, Pontiroli AE, Schwesinger WH. Metabolic Aspects of Bariatric Surgery. *Med Clin North Am* 2007; 91: 393-414.

## Evidence in the Treatment of Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome

Li-Chin Sung, and Ji-Hung Wang

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Buddhist Tzuchi Medical Center, Hualien, Taiwan*

The metabolic syndrome is a cluster of cardiovascular risk factors as characteristic and correlated with cardiovascular disease and the development of the diabetes mellitus. The characters of dyslipidemia are the hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein cholesterol and small dense low-density lipoprotein cholesterol. As to the patient having a cardiovascular disease (such as coronary artery disease, stroke, or peripheral artery occlusion) or the diabetes mellitus, the 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III suggests reducing the serum low-density lipoprotein cholesterol with statin. However, there remains a relatively high residual risk of morbidity or mortality in patients with the metabolic syndrome or diabetes mellitus, and this is of growing importance because of the increasing prevalence of obesity and its associated comorbidities in the world. The treatment to achieve aggressive goals is of paramount importance. This article reviews pathophysiology and emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome. ( *J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 305-317 )