

# 糖尿病合併血脂異常治療之新進展

傅家保 林時逸 許惠恆

台中榮民總醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

血脂異常是糖尿病患造成冠狀動脈心臟病的最主要原因。數個前瞻性的研究指出史塔丁 (Statin) 可以有效降低密度脂蛋白膽固醇和減少心血管問題造成的死亡，但儘管已使用史塔丁治療後，糖尿病患者仍處於心血管事件發生風險。所以有學者指出是否能透過纖維酸類藥物，來增加高密度脂蛋白膽固醇或降低三酸甘油酯，來減少第2型糖尿病患者冠狀動脈心臟病發生率。但是FIELD研究告訴我們，使用纖維酸類藥物並沒有比使用史塔丁更具效果。儘管如此，後續FIELD研究結果之分析發現使用fenofibrate後，可以減少糖尿病視網膜病變而需要雷射治療，減少截肢的風險，和減緩微蛋白尿的惡化，而且這些效果似乎與血脂異常改善無直接關係。至於ACCORD研究結果則顯示纖維酸和史塔丁併用，若和單用史塔丁比較，並不會減少心血管事件發生率，但卻可以減緩糖尿病視網病變的惡化。FIELD和ACCORD兩項研究提供了第2型糖尿病患者合併血脂異常，對於使用降血脂藥物選擇的證據依據。整體而言，此兩項大型研究可能改變目前醫師對處方降血脂藥物的策略。至於使用史塔丁加上纖維酸所能及的治療範疇，必須取決於其治療效益和長期安全性的評估，並與成本效益分析取得平衡點。

關鍵詞：血脂異常(Dyslipidemia)  
第2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus)  
ACCORD研究(ACCORD study)  
FIELD研究(FIELD study)  
史塔丁(Statin)  
纖維酸(Fibrate)  
菸鹼酸(Niacin)

## 前言

第2型糖尿病最常見的血脂異常為三酸甘油酯 (Triglyceride；TG) 過高和高密度脂蛋白膽固醇 (High density lipoprotein-cholesterol；HDL-C) 過低<sup>1</sup>。此外糖尿病患者的低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein-cholesterol；

LDL-C) 濃度可略高於正常人或無明顯差異，但因其LDL-C顆粒較小且密度較高，所以容易滲入血管壁內，誘發氧化壓力與發炎反應，而導致血管的動脈硬化<sup>1</sup>。而根據英國前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom prospective diabetes study；UKPDS) 指出，在第2型糖尿病中各種

危險因子對冠狀動脈心臟病的重要性，以LDL-C排名第一，其次為HDL-C，第三則為糖化血色素（Hemoglobin A1c；HbA1c），收縮壓和吸菸則分居第四和第五<sup>2</sup>。針對第2型糖尿病患者而言，史塔丁（Statin）的使用可以有效地降低LDL-C，也可以預防心血管疾病的發生<sup>3</sup>；但是對於另外兩個血脂異常指標，高TG與低HDL-C的治療證據，則不如其降低LDL-C的證據力來得充足。美國糖尿病學會（American Diabetes Association；ADA）建議：如果糖尿病患者之LDL-C已在100-129 mg/dL（ADA建議LDL-C治療目標應小於100 mg/dL）且HDL-C小於40 mg/dL，如無法忍受史塔丁副作用者，應該要使用纖維酸類(fibrate)或菸鹼酸(niacin)<sup>4</sup>。然而在糖尿病患者中，儘管使用史塔丁藥物後，其心血管事件發生率仍然存在著<sup>5,7</sup>。於是有學者推論，糖尿病患者在使用史塔丁之後，並未能完全矯正其異常血脂肪，所以是否使用史塔丁再加上纖維酸類或菸鹼酸之藥物，既可降低LDL-C也可以升高HDL-C，能提供更好的風險降低效果？ACCORD（The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）研究即在此背景下應運而生(史塔丁再加上纖維酸類)<sup>8</sup>，雖結果未符合一開始之推論，但也留下不少讓人進一步深究和討論的議題。本文主要針對ACCORD與FIELD（Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes）兩個最大型的糖尿病患者合併血脂異常之治療研究做探討<sup>8,9</sup>。

## ACCORD lipid lowering arm之研究發現

### 一、研究動因

ACCORD研究團隊於2008年發表了高危險群糖尿病患者的血糖控制對心血管事件發生率的影響，初步發現嚴格血糖控制（糖化血色素控制在小於6.5%）並沒有減少心血管併發症<sup>10</sup>。他們也在2010年新英格蘭醫學期刊上同時發表了糖尿病患者血壓和血脂肪控制對心血管事件發生率的影響，顯示嚴格血壓控制（收縮壓控制在小於120毫米汞柱）也沒有減少致命性和非致命性的主要心血管事件發生率<sup>8,11</sup>。ACCORD

血脂肪控制研究，為一個隨機雙盲對照試驗，病患來源為來自於美國及加拿大的七十七個臨床試驗中心。實驗設計的目的，主要是因為已證實史塔丁可以有效降低心血管事件發生率，而在糖尿病患者身上，使用纖維酸類的藥物在2002年的VA-HIT研究看到可以減少冠狀動脈心臟病發生率<sup>12</sup>，但在FIELD研究中卻看不到這樣的現象<sup>9</sup>。而FIELD研究團隊針對FIELD研究做事後分析（post hoc analysis），發現如果在高TG且低HDL的糖尿病患者身上使用纖維酸類藥物，是可以減少冠狀動脈心臟病發生率<sup>13</sup>。因此ACCORD研究的設計精神便是想要在高危險群的糖尿病患者身上，合併使用史塔丁和纖維酸類的藥物，和單用史塔丁的同類病患比較，觀察是否可以減少心血管事件的發生率。

### 二、研究病患族群與結果

ACCORD血脂肪研究，總共收集了5,518位第2型糖尿病患者，將其隨機分配成兩組，其中2,765位為simvastatin加上fenofibrate為治療組，而2,753位則為simvastatin加上安慰劑為對照組，平均追蹤時間為5年。結果如表一所述，主要結果年發生率在治療組為2.24%，相較於對照組為2.41%（風險比為0.92，P值為0.32）。而以次要結果來看風險比的話，為從0.82到1.17之間，然而這些都屬於無意義的差別。如果再以其中的次族群來做進一步分析，只有性別因素的影響統計上有意義。男性對fenofibrate的反應比女性來得佳，而女性對fenofibrate的治療反應，甚至有可能是有害的。而這結果與FIELD研究不同，因為FIELD研究發現fenofibrate治療反應則是沒有性別上的差異。ACCORD研究之糖尿病患者中，有17%病患的血脂肪TG是落在204 mg/dL以上且HDL-C低於34 mg/dL。合併有此血脂異常的糖尿病患者族群對fenofibrate治療反應對主要結果是有改善的趨勢，雖然統計學上尚未達到有意義的差別（P值為0.0567）。

### 三、藥物不良事件（adverse event）

在個別處方史塔丁和纖維酸類藥物上，一直令人擔心的是藥物造成的不良事件，例如肝炎、肌肉病變或橫紋肌溶解症，尤其是兩者合併在一起使用時，特別是史塔丁加上gemfibrozil

表一：主要和次要結果 (8)

結果	Fenofibrate (N=2765)		安慰劑 (N=2753)		風險比 (95% CI)	P 值
	事件數	率 / 年	事件數	率 / 年		
主要結果 (重大致命和非致命心血管事件)	291	2.24	310	2.41	0.92(0.19-1.08)	0.32
次要結果						
主要結果加上血管再通或因心衰竭而住院	641	5.35	667	5.64	0.94(0.85-1.05)	0.30
<sup>a</sup> 主要冠狀動脈疾病事件	332	2.58	353	2.79	0.92(0.79-1.07)	0.26
非致命性心肌梗塞	173	1.32	186	1.44	0.91(0.74-1.12)	0.39
中風						
任何中風	51	0.38	48	0.36	1.05(0.71-1.56)	0.80
非致命中風	47	0.35	40	0.30	1.17(0.76-1.78)	0.48
死亡						
任何原因的死亡	203	1.47	221	1.61	0.91(0.75-1.10)	0.33
心血管事件的死亡	99	0.72	114	0.83	0.86(0.66-1.12)	0.26
致命性或非致命性鬱血性心衰竭	120	0.90	143	1.09	0.82(0.65-1.05)	0.10

<sup>a</sup>主要冠狀動脈疾病事件定義為致命性冠狀動脈事件、非致命性心肌梗塞、或不穩定型心絞痛。

的發生率遠比史塔丁加上fenofibrate來得高<sup>14</sup>。不過在ACCORD研究之前，並沒有大規模，前瞻性，隨機，對照的臨床試驗去觀察史塔丁加上纖維酸同時使用的安全性和有效性評估。在ACCORD研究中，不管是肝炎，肌肉病變，肌炎，橫紋肌溶解症，肌酐激酶（Creatinine kinase；CK）上升幅度或任何由於降血脂藥物所造成的嚴重不良事件（Severe adverse event；SAE）在兩組之間皆無達統計學上有意義的差別。

先前有些研究指出使用fenofibrate會增加血清肌酸酐的濃度<sup>9,15</sup>，且會在使用後不久即上升達到一個穩定的濃度。停用fenofibrate後，血清肌酸酐濃度會回到使用前的數值<sup>9</sup>。而在ACCORD研究中，也發現到治療組和對照組沒有因為肌酸酐值的變化不同（即治療組相較於對照組，血清肌酸酐濃度約從0.9 mg/dL增加至1.1 mg/dL，且P值小於0.001），而造成末期腎病的透析率不同，亦即在兩組之間的透析率是沒有差別的<sup>8</sup>。此外，ACCORD研究亦觀察到fenofibrate可以有有意義的降低微量白蛋白尿和巨量白蛋白尿<sup>8</sup>。

ACCORD研究發現告訴我們，和單用simvastatin組比較，同時使用simvastatin和fenofibrate並不會降低心血管疾病發生率。因此對高

危險群的第2型糖尿病患者而言，並不支持例行地使用simvastatin和fenofibrate減少心血管疾病。不過一些次族群的分析或許暗示我們男性和某些血脂異常者對simvastatin加上fenofibrate的治療會得到一些額外的益處。

## FIELD相關研究及後續fenofibrate對小血管病變之好處

### 一、對心血管的影響

FIELD研究團隊在2005年發表了長期fenofibrate治療對第2型糖尿病患者心血管事件的影響<sup>9</sup>。這研究總共收集了9,795位第2型未使用史塔丁的糖尿病患者，將其隨機分配成服用200mg fenofibrate組(治療組)與安慰劑組(對照組)。結果發現治療組可以降低11%的冠狀動脈事件(P值為0.16)，且可以降低11%的所有心血管事件發生率(P值為0.035)。雖然整體心血管發生事件下降比率並不顯著，但需注意這樣結果可能被我們所低估。因為在FIELD研究中，對照組中有較多部份的病人在試驗進行中有加上史塔丁類的藥物，如果把這因素校正回來，則治療組可以降低16%的冠狀動脈事件(P值為0.06)，且可以降低15%的所有心血管事件發生率(P值為0.008)<sup>16</sup>。針對FIELD研究做後續的心血管事件

表二：血糖控制，降血脂合併治療控制和血壓控制對糖尿病視網膜病變惡化的影響（25）

治療	糖尿病視網膜病變惡化 人數 / 總人數 (%)	校正後之勝算比 (95%信賴區間)	P值
血糖治療		0.67(0.51-0.87)	0.003
嚴格標準	104/1429(7.3)		
異常血脂治療	149/1427(10.4)	0.60(0.42-0.87)	0.006
史塔丁加fenofibrate	52/806(6.5)		
史塔丁加安慰劑	80/787(10.2)		
血壓治療		1.23(0.84-1.79)	0.29
嚴格標準	67/647(10.4)		
標準	54/616(8.8)		

表三：Fenofibrate對第一次截肢事件的影響（26）

	Fenofibrate組 (n=4895)	安慰劑組 (n=4900)	風險比	P值
	人數(%)	人數(%)		
第一次截肢				
小截肢	28(0.6%)	52(1.1%)	0.54(0.34-0.85)	0.01
大截肢	24(0.5%)	26(0.5%)	0.93(0.53-1.62)	0.79
小截肢，無大血管病變	18(0.4%)	34(0.7%)	0.53(0.30-0.94)	0.03
大截肢或小截肢，合併大血管病變	34(0.7%)	42(0.9%)	0.81(0.52-1.28)	0.37
任何截肢	45(0.9%)	70(1.4%)	0.64(0.44-0.94)	0.02

研究，發現fenofibrate可以降低19%的心肌梗塞(包括有症狀和無症狀，P值為0.006)，且可以降低有症狀且非致命性的心肌梗塞達24%(P值為0.01)<sup>17</sup>。Fenofibrate可以減少第一次心肌梗塞發作的風險，也可以減少曾經有「無症狀心肌梗塞」的糖尿病患者，之後發生心血管事件的發生率<sup>17</sup>。如果把代謝症候群的相關性也一併考慮進去，更可以發現在血脂顯著異常(TG大於203 mg/dL合併低濃度的HDL-C，男性為小於40 mg/dL，女性為小於50 mg/dL)的糖尿病患者身上，fenofibrate降低所有心血管事件發生率可以從11%大大提升到27%<sup>18</sup>。

## 二、對視網膜病變的影響

史塔丁已被證實無法成功的預防糖尿病視網膜病變<sup>19</sup>，而纖維酸類藥物在先前有些小型的臨床試驗發現可以改善視網膜病變和黃斑硬性滲出物的進展<sup>20-23</sup>。而FIELD研究發現，fenofibrate可以減少糖尿病視網膜病變而需要雷射治療的可能性<sup>24</sup>。Fenofibrate可以減少所有需要雷射治療的視網膜病變達31%(P值為0.0002)，亦可以減少需要雷射治療的黃斑水腫達31%(P

值為0.002)，減少需要雷射治療的增殖性視網膜病變達30%(P值為0.015)<sup>24</sup>。這樣的結果跟ACCORD視網膜病變研究是一致的，進一步證實fenofibrate確實可以減緩糖尿病視網膜病變的惡化<sup>25</sup>。在ACCORD研究中指出，嚴格的血脂肪控制和血糖控制，可以減緩糖尿病視網膜病變惡化速度，而嚴格血壓控制則否(表二)<sup>25</sup>。此外在接受視網膜雷射治療的這群糖尿病患者中，和不需要接受雷射治療的糖尿病患者相比，前者有較差的血糖和血壓控制和較多的糖尿病微小血管病變<sup>24</sup>。值得注意的一點是，fenofibrate減少需要進行雷射治療的視網膜病變，和血脂肪的變化似乎無關，而是可能藉由抑制血管增生因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的作用，進而減少血管新生，發炎和細胞遷移<sup>24</sup>，或者是藉由其它的作用機制，後述。

## 三、對截肢事件的影響

FIELD研究團隊對fenofibrate的使用與因糖尿病造成的截肢做進一步的研究分析，發現fenofibrate可以使糖尿病患者減少因為糖尿病而造成的第一次任何截肢達36%(P值為0.02)(表三)，

且治療組與對照組在一年半時就可以看出兩者有統計學意義上的差別<sup>26</sup>。若將所有截肢事件再區分，fenofibrate對第一次大截肢(踝上截肢)影響在兩組之間則是沒有差別(P值為0.79)，而對小截肢(踝下截肢)則是減少46%(P值為0.007)<sup>26</sup>。Fenofibrate對截肢的影響可能超出血脂肪改善的因素，如果以多變數分析將血脂肪差異校正後，發現血脂肪差異性與截肢風險無關<sup>26</sup>。

#### 四、對腎病變的影響

FIELD研究發現fenofibrate可以減少白蛋白尿進展的速度<sup>9</sup>。分配到安慰劑組中有539(11%)位病患從無蛋白尿進展到微蛋白尿或從微蛋白尿進展到巨蛋白尿，而fenofibrate組則是有466(10%)位。而蛋白尿的回復情形則是400(8%)位比上462(9%)位(表四)<sup>9</sup>。這代表和安慰劑組相比，fenofibrate組最少有2.6%的病患蛋白尿情形是有改善或沒有再惡化的(P值為0.002)<sup>9</sup>，這結果與ACCORD研究是一致的<sup>8</sup>。

表四：白蛋白尿變化 (9)

研究開始	研究結束	安慰劑	Fenofibrate組
		(n=4900) 人數(%)	(n=4895) 人數(%)
正常	正常	3140(64%)	3155(65%)
	微量白蛋白尿	415(9%)	347(7%)
	巨量白蛋白尿	21(<1%)	26(1%)
微蛋白尿	正常	338(7%)	384(8%)
	微量白蛋白尿	430(9%)	366(8%)
	巨量白蛋白尿	103(2%)	93(2%)
巨蛋白尿	正常	13(<1%)	22(<1%)
	微量白蛋白尿	49(1%)	56(1%)
	巨量白蛋白尿	84(2%)	62(1%)

表五：使用fenofibrate減少糖尿病患者族群各併發症之必須治療數 (26)

糖尿病患者	避免事件	必須治療數 (5年)
所有FIELD研究病患	心血管事件	71
血脂異常	心血管事件	23
無視網膜病變病史	雷射治療視網膜病變	90
有視網膜病變病史	雷射治療視網膜病變	17
所有FIELD研究病患	截肢	197
腳有潰瘍和白蛋白尿病史	截肢	25
所有FIELD研究病患	白蛋白尿進展	68

## 討論

FIELD研究結論指出fenofibrate的治療效果為可減少心血管事件、減少雷射治療視網膜病變、減少截肢風險、減緩白蛋白尿惡化，而且後幾項併發症之下降與血脂肪改善並沒有強烈的相關。使用fenofibrate減少糖尿病患者族群各併發症之必須治療數(number needed to treat; NNT)的關係詳列於表五<sup>26</sup>。整體而言，第2型糖尿病患者單用fenofibrate治療，可以減少血脂異常患者心血管事件發生達27% (NNT=23) 或經過史塔丁和遵醫囑性的校正後，可達31%<sup>16,26</sup>。至於小血管併發症，FIELD研究指出，不管血脂肪的控制如何，fenofibrate可減少37%需雷射治療的視網膜病變<sup>24</sup>，減少36%的截肢率<sup>26</sup>，減少14%微量白蛋白尿的惡化<sup>9</sup>。研究者推論使用fenofibrate能減少雷射治療視網膜病變、減少截肢風險、減緩白蛋白尿惡化可能的作用機制如下：(一)Fenofibrate具有抗發炎和抗氧化的能力：Fenofibrate可以降低血液中丙二醛(malondialdehyde)的濃度，而丙二醛是氧化壓力的一個重要指標<sup>27</sup>，且其濃度變化也和TG的變化呈現正相關的關係。反之，史塔丁並沒有見到如此的現象。(二)Fenofibrate改善內皮功能：Fenofibrate可以促進AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase; AMPK)，磷酸化內皮細胞一氧化氮合成酶(Endothelial nitric oxide synthase; eNOS)，增加一氧化氮的產生，而進一步去保護內皮功能和抑制粥狀硬化<sup>28</sup>。它同時可減少動脈硬度和改善代表內皮功能的指標，例如細胞間黏附因子(intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)、血管細胞黏附因子(vascular cellular adhesion

molecule-1；VCAM-1)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ；TNF- $\alpha$ )、介白素-6 (Interleukin-6；IL-6)等<sup>29</sup>。(三) Fenofibrate具有神經保護作用：在小鼠動物實驗上，fenofibrate可以減少缺血性腦中風的不良後果，而這改善情形和血脂肪代謝無關，而是透過 peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ )的活化，因其在PPAR- $\alpha$ 缺失的小鼠身上看不到這樣的神經保護作用<sup>30</sup>。(四) PPAR- $\alpha$ 活化可促進角質細胞分化和改善皮膚障蔽 (cutaneous barrier)：皮膚障蔽的破壞會刺激細胞激素產生，導致皮膚發炎<sup>31</sup>，且同時會刺激表皮DNA的合成，造成表皮細胞過度增生<sup>32</sup>。透過用clofibrate局部塗抹小鼠皮膚表層，觀察到上皮PPAR- $\alpha$ 活化可以刺激上皮分化，加速細胞凋亡和抑制細胞增生，進而加速傷口癒合<sup>33</sup>。綜合以上幾點作用機制，或許纖維酸類藥物對微小血管的保護，不僅是增加HDL-C和降低TG的改善血脂作用而已。

至於fenofibrate使用起來的安全性，在FIELD研究中並沒有橫紋肌溶解症病例報告。在2005年FIELD研究對心血管影響結果出爐後，說明纖維酸類藥物以目前證據來講，不足以取代史塔丁對心血管疾病的初級或次級預防<sup>34</sup>。那麼是否可以史塔丁再加上纖維酸類藥物去得到更好血脂肪控制和心血管疾病的預防？2010年的ACCORD研究提供了部份我們想知道的解答<sup>8</sup>。

ACCORD研究指出，同時使用simvastatin和fenofibrate雖並不會比單獨使用simvastatin者，再更降低心血管疾病發生率，但在LDL-C已達治療目標但有其它血脂異常 (如高TG和低HDL-C)的糖尿病患者身上，卻可以進一步減少31%所有心血管事件發生率<sup>8</sup>。另外於合併使用fenofibrate之病患，可以減少白蛋白尿和減緩糖尿病視網膜病變的惡化<sup>8,25</sup>，而且其使用上是安全的，不會增加橫紋肌溶解症，肌炎或其它嚴重副作用<sup>8</sup>。顯然於ACCORD研究結果，再次發現史塔丁再加上fenofibrate對小血管併發症的益處，雖其詳細作用機轉仍需要更進一步的研究證實。

## 結論

綜合以上，究竟我們應該單用史塔丁，單用fenofibrate或和史塔丁一起併用？以下提供幾點建議：史塔丁預防心血管事件是無庸置疑的<sup>3</sup>，而單用fenofibrate在2005年之FIELD研究中效果並不顯著。至於fenofibrate併用史塔丁則可以考慮用在LDL-C已達治療目標但有其它血脂異常的糖尿病患者身上，而且其不良事件發生率和單用史塔丁相較並無明顯差別。針對沒有其它血脂異常的糖尿病患者，fenofibrate對心血管事件並沒有太大益處。比較特別的是，fenofibrate可以減少小血管併發症，包括視網膜病變，截肢率，神經病變和白蛋白尿。

## 參考文獻

1. American diabetes association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S83-6.
2. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
3. Knopp RH, d'Emden M, smiled JG, et al. Efficacy and safety 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). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13-61.
5. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
6. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Target (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-6.
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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people

- with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
  11. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
  12. 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.
  13. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493-8.
  14. Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinology* 2009; 5: 507-18.
  15. Genest J, Frohlich J, Steiner G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 848-53.
  16. Simes J, Voysey R, O'Connell R, et al. A novel method to adjust efficacy estimates for uptake of other active treatments in long-term clinical trials. *PLoS One* 2010; 5: e8580.
  17. Burgess DC, Hunt D, Li L, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010; 31: 92-9.
  18. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493-8.
  19. Zhang J, McGwin G. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1096-9.
  20. Dorne PA. Exudative diabetic retinopathy. The use of clofibrate in the treatment of hard exudates using a reduced but prolonged dosage over several years. *Am J Ophthalmol* 2007; 125: 1096-9.
  21. Harrold BP, Marmion VJ, Gough KR. A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1969; 18: 285-91.
  22. Rencova E, Novak J, Saic E, et al. Objective evaluation of the success of treatment in exudative diabetic maculopathy. *Cesk Oftalmol* 1992; 48: 37-41. (in Czech)
  23. Freyberger H, Schifferdecker E, Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent. *Med Klin* 1994; 89: 594-7.
  24. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
  25. The ACCORD study group and ACCORD eye study group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44.
  26. Rajamani K, Colman PG, Li L, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-8.
  27. Skrha J, Stulc T, Hilgertova J, et al. Effect of simvastatin and fenofibrate on endothelium in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2004; 493: 183-9.
  28. Murakami H, Murakami R, Kambe F, et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 973-8.
  29. Ryan KE, McCance DR, Powell L, et al. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men. *Atherosclerosis* 2007; 194: e123-30.
  30. Deplanque D, Gele P, Petraut O, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci* 2003; 23: 6264-71.
  31. Wood LC, Jackson SM, Elias PM, et al. Cutaneous barrier perturbation stimulate cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992; 90: 482-7.
  32. Proksch E, Feingold KR, Ban BQ, et al. Barrier function regulates epidermal DNA synthesis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1668-73.
  33. Komuves LG, Hanley K, Lefebvre A, et al. Stimulation of PPAR  $\alpha$  promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 353-60.
  34. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes. *Lancet* 2005; 366: 1829-31.

# New Advances of Management for Dyslipidemia in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus

Chia-Po Fu, Shih-Yi Lin, and Wayne H-H Sheu

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

Dyslipidemia is the principal cause of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Several prospective studies have demonstrated that statin treatment can effectively reduce LDL-C and cardiovascular death, though residual risk of cardiovascular events still exist, probably due to hypertriglyceridemia and low HDL-C in diabetes. Fibrates can increase HDL-C and decrease triglyceride levels, but FIELD study failed to prove that fibrate treatment was better than statin in reducing coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. However, the subsequent analysis of FIELD study showed that laser treatment for diabetic retinopathy, limb amputation, and microalbuminuria were all decreased independent of lipid lowering effects, suggesting some additional benefits of fibrates in diabetic microangiopathy. In the ACCORD study, it was demonstrated that the combination of fibrates and statins did not significantly reduce the cardiovascular events compared to statin use alone, but could delay the progression of diabetic retinopathy. Both the FIELD and ACCORD trials provided us some clinical evidence for choosing which lipid lower agent in diabetic patients with dyslipidemia. Regarding combined fibrate and statin therapy, its exact benefits still need further study, and a balance between therapeutic efficacy, safety and cost should be considered. ( J Intern Med Taiwan 2010; 21: 322-329 )