

一個負面研究結果的正面含意

—ACCORD 研究與第二型糖尿病人危險因子的控制

陳朝欽 雷孟桓

羅東博愛醫院 心臟內科

摘要

糖尿病本身和它常伴隨的疾患(如高血壓與血脂異常)都是心血管疾病的獨立危險因子。然而在糖尿病人更嚴格地控制血糖和其他危險因子的效益如何,仍缺乏明確證據。為了解決這個長期持續的問題,「控制糖尿病患者心血管疾病風險的行動」Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes(ACCORD)研究是評估加強血糖、血壓以及血脂(合併fibrate和statin)治療,在高危險糖尿病人的好處與風險。遺憾的是ACCORD血糖試驗因為加強治療組的死亡率增加而在2008年2月提前結束。2010年4月同樣出人意外的新發表數據顯示ACCORD血壓試驗中將收縮壓控制在120毫米汞柱以下和140毫米汞柱以下比較,無法減少致死性和非致死性心血管事件的複合預後。ACCORD血脂試驗中合併fibrate和simvastatin也呈現負面結果。本文中我們將回顧告一段落的ACCORD研究和它對臨床實踐的影響,雖然它是一個負面結果的研究,但在糖尿病人的完整處置上提供了許多正面的含意。

關鍵詞：第二型糖尿病 (Type 2 diabetes)
加強治療 (Intensive treatment)
血糖控制 (Glycemic control)
高血壓 (Hypertension)
血脂異常 (Dyslipidemia)
ACCORD 研究 (ACCORD study)

前言

多數糖尿病人會同時罹患其他危險因子(如肥胖、高血壓、血脂異常等),都與心血管疾病之間存在密切的關係。因此,對糖尿病人不應只關注或治療高血糖,還要篩檢其他可能存在的危險因子並予介入治療。近年來許多研究已經證實嚴格控制血壓和膽固醇能夠改善

糖尿病人的預後,然而並無足夠證據顯示降低血糖有同樣效益,是否因為我們的努力還不夠?所以許多治療三高的藥物試驗都朝著加強(intensive)治療「越低越好」的方向,希望找到最大效益的底限值。加上目前針對第二型糖尿病 type 2 diabetes (T2DM) 病患設定的血糖、血壓、血脂目標值所依據的證據並不充足,我們需要類似 Action to Control Cardiovascular Risk

in Diabetes (ACCORD)¹ 這樣一個具有指標性的研究來解惑，而且都希望在這個研究中看到心中預期的結果。今年各方矚目的 ACCORD 研究結果終於陸續發表，但是面對這樣歷經 5 年，耗費龐大金錢和人力資源，結果卻大相逕庭的大型研究，對許多高度期望的人，心情可以用震驚而後扼腕來形容。試圖加強治療糖尿病人不僅沒有降低其心血管風險，還可能會產生負面效應，其結果難道只是告訴我們 T2DM 高危險患者的血壓、血糖不須降得太低而且在使用 statin 的基礎上額外給予 fibrate 並無助益嗎？經過多方熱烈討論後，雖然看法不太一致，我們認為這項研究結果雖然是失敗的，卻帶給我們許多正面的啟發，提示我們應該用甚麼態度和方法來處理三高的問題。

ACCORD 研究的背景

流行病學的數據顯示血糖愈高，心血管疾病發生率就愈高，糖化血色素 (HbA1C) 每增加 1%，心血管事件便增加 18%²，因此可以假設把血糖降到正常範圍就能防止心血管疾病。但多年的介入治療試驗中只有英國前瞻性糖尿病研究 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 中針對 342 個肥胖 T2DM 患者的 metformin 治療組有意義地減少心肌梗塞發生率，其 HbA1C 在加強治療組為 7.4% (對照組為 8.0%)³。過去尚未有把 HbA1C 降到正常 6.0% 以下的試驗，因為準則告訴我們降到 7.0% 以下就好，還顧慮到其困難度以及可能發生低血糖、體重增加等副作用。

流行病學研究資料也告訴我們糖尿病人的血壓如超過 115/75 mm Hg，其心血管事件與死亡率都會增加⁴。以往的降壓臨床試驗多數不是只針對糖尿病人，許多可減少糖尿病人心血管事件的證據都是其中糖尿病次族群事後分析 (post hoc subgroup analysis) 的結果。UKPDS 研究 (血壓目標值小於 150/85 mmHg)⁵ 和高血壓理想治療研究 Hypertension Optimal Treatment (HOT)⁶ (舒張壓設定 80mm Hg 與對照組 90mmHg 比較) 兩組病人最後血壓控制都未能達到最初設定的目標值，但均可顯示嚴格控制血壓更能減少糖尿

病相關的心血管事件。因此目前多數準則雖然推薦將糖尿病患者的血壓控制在 130/80 mm Hg 以下，顯然這一目標值的證據力略嫌不足。目前很少有大型前瞻性臨床試驗將收縮壓目標值設定在 130mm Hg，甚至接近正常 120mmHg。

糖尿病人最常合併的血脂異常是高密度脂蛋白膽固醇 high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 降低，其次才是三酸甘油酯 triglyceride (TG) 或低密度脂蛋白膽固醇 low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 升高的問題，同時多是小而密集的 LDL-C 增加，更容易氧化或糖化造成動脈硬化⁷。已有很多證據支持在糖尿病人降低 LDL-C 能有效減少 20-40% 的心血管事件，但是增加 HDL-C、降低 TG 效益如何的研究卻不多。美國糖尿病學會 American Diabetes Association (ADA) 主張 TG 應小於 150 mg/dL⁸；國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版 National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III 設定 non-HDL 小於 130 mg/dl 都缺乏有力證據支持⁹。Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 試驗的結果未能證實在 T2DM 病人使用 fenofibrate 有助於預後¹⁰，一般認為是因為此試驗受到 statin 「污染」所致，HDL-C 的差異在此試驗僅 7.5%，是否顯示 fibrate 類藥物增加 HDL-C 的效力不足？然而 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) 研究報告在糖尿病的冠心病患者 (平均 LDL-C 已低到 110 mg/dL) 給予 gemfibrozil，TG 降低 25%，HDL-C 增加 6%，五年後冠心病事件能夠減少 22%¹¹。所以有人寄望在 T2DM 病人經過 statin 治療後，加入 fibrate 類藥物可以再把冠心病事件降得更低。合併 statin 和 fibrate 類藥物有增加肌炎及橫紋肌溶解症的疑慮，但如果使用的是 fenofibrate 風險並不高¹²。

除了上述諸多尚未釋疑的問題外，有效控制糖尿病人的血壓和膽固醇的確可以減少心血管事件，但其絕對發生率仍然很高，也就是有待解決的殘留風險 (residual risk)¹³，即使經過理想的 statin 治療，糖尿病人初級與次級預防的心血管事件都比非糖尿病人高¹⁴。

ACCORD 研究簡介

ACCORD 研究是由美國哥倫比亞大學主持，並由美國國家心肺血液研究所 National Heart, Lung, and Blood Institute 與國立衛生研究院 National Institutes of Health 提供資助的臨床研究。其主旨在探討更積極降血糖、降血壓與降血脂治療對 T2DM 患者預後的影響。受試者是 T2DM 比較高危險的族群，平均年齡為 62 歲，平均病程大於 10 年，至少已有一種明確的心血管疾病（占 37%）或具備 2 項心血管危險因素（如高血壓、高血脂、吸煙、肥胖等），同時 HbA1c 值相對較高（平均 8.3%）。共選入 10,251 個病例，採用隨機化、多中心、雙重 2×2 階乘 (factorial) 設計，分為降血糖支、降血壓支與降血脂支 3 部分¹：(表一)

(1) 降血糖治療試驗¹⁵：10,251 例患者全部進入此部分的研究。將受試者隨機分為加強降血糖組（HbA1C 目標值 < 6.0%）與標準降血糖組（HbA1C 目標值 7.0% ~ 7.9%）。

(2) 降血壓治療試驗¹⁶：包括 4,733 例患者，隨機分配至加強降血壓組（收縮壓目標值 < 120 mmHg）與標準降血壓組（收縮壓目標值 < 140 mmHg）。

(3) 降血脂治療試驗¹⁷：包括 5,518 例患者，

經過 simvastatin 治療後其 LDL-C 均得到滿意控制。在繼續使用 statin 治療的基礎上隨機分為接受 fenofibrate 或安慰劑兩組治療。

ACCORD 研究有三個主要假設：

1. 目標 HbA1c < 6.0% 的治療策略比目標 HbA1C 為 7.0-7.9% 的治療策略能夠減少更多的心血管病事件。

2. 在血糖控制很好的情況下，目標收縮壓 <120mmHg 比目標收縮壓 <140 mmHg 的治療策略更能減少心血管病事件發生率。

3. 在血糖控制很好的情況下，使用 fibrate 來增加 HDL-C 與降低 TG，並且使用 statin 降低 LDL-C 的治療策略比單用 statin 降低 LDL-C 的策略更能減少心血管病事件發生率。

這 3 部分研究的主要終點為非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心血管死亡，從 2001 年開始，於 2009 年 6 月結束，計劃追蹤 9 年，其結果數據見表二。

一、ACCORD- 血糖試驗

長期以來許多學者堅信將 T2DM 患者的血糖值控制在正常或接近正常，有助於減少心血管併發症的發生。但在 ACCORD- 血糖試驗的結果顯示加強血糖控制組（HbA1C < 6.0%）反而比標準治療組（HbA1C 為 7.0-7.9%）的死亡率還高了 22%，有明顯的統計學意義 (p=0.04)，

表一：ACCORD 研究的雙重 2 X 2 階乘設計¹⁴

降血糖支	降血壓支		降血脂支		共計 (人數)
	收縮壓 <120mmHg	收縮壓 <140mmHg	A 組 simvastatin 加 fenofibrate	B 組 simvastatin	
HbA1C < 6%	1,178	1,193	1,383	1,374	5,128
HbA1C 7.0-7.9%	1,184	1,178	1,370	1,391	5,123
	2,362	2,371	2,753	2,765	
共計 (人數)	4,733		5,518		10,251

表二：ACCORD 研究中加強治療組與標準治療組的預後比較：降血糖支的主要終點為全死亡率；降血脂支及降血壓支主要終點為非致死性心肌梗塞、非致死性中風和心血管死亡等心血管事件^{15,16,17}

ACCORD 研究隨機分配	病患人數	加強治療組達主要終點比率	標準治療組達主要終點比率	HR (95% CI)	P 值
降血糖支	10,251	257(5%)	203(4%)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
降血壓支	4,733	1.87%	2.09%	0.88(0.73-1.06)	0.20
降血脂支	5,518	2.2%	2.4%	0.92(0.79-1.08)	0.32

而且研究的主要終點也沒改善 ($p=0.16$)¹⁵。基於倫理方面的考量，在 2008 年 2 月決定提前終止此降血糖支試驗。其他兩部分研究（降血壓支與降血脂支）仍繼續按計劃進行，但降血糖都改為標準治療。

此消息經媒體披露還一度引起國內民眾對降血糖治療的誤解，事實上 ACCORD- 血糖試驗每年每 1,000 例只多發生 3 次死亡事件 (14 比 11)，相較以往 T2DM 病人死亡率的觀察數據是每年每 1,000 例 50 件，低了很多。其死亡率甚至比 UKPDS 還低，而後者還是新診斷年輕的糖尿病族群⁴。目前死亡率增高的實際原因還不清楚，研究人員初步推測血糖降得太快和體重增加是可能原因，但多數人質疑是低血糖所致。ACCORD 研究的後續分析認為死亡率增加不是因為低血糖或任何藥物及其組合，而是出現在經過加強血糖控制仍無法將 HbA1c 降到 7% 以下的族群，換句話說死亡率增加不在加強治療本身，而是因為加強治療失敗，在加強血糖控制組的死亡風險從 (HbA1c) 6% 至 9% 呈線性關係增加，對治療的反應不佳 (HbA1c 大於 7%) 與標準治療組比較，才會發生死亡率增加，和治療策略無關。¹⁸ 此分析也顯示死亡率到第二年才明顯攀升，且第一年的死亡率與 HbA1c 呈線性關係，這也駁斥了血糖降太快的說法。但仍然無法解釋加強治療組能減少 21% 非致死性心肌梗塞 ($p=0.01$)，死亡率何以反而增加？嚴格控制血糖能否改善 T2DM 病人大血管病變的預後？是 2008 年爭論不休的議題，Ray 及其同僚在 *Lancet* 發表了綜合 ACCORD 等 5 項 T2DM 加強降血糖研究的統合分析指出，與常規治療相比，加強降血糖心血管事件降低了 15%，有統計學意義¹⁹。

二、ACCORD- 血壓試驗

ACCORD 試驗降血壓支研究是把 4,734 名有高血壓患者分成兩組，目的是比較加強降血壓治療（收縮壓目標值 $<120\text{mmHg}$ ）或標準降血壓治療（收縮壓目標值 $<140\text{mmHg}$ ）對於 T2DM 患者心血管預後的影響。其主要終點為非致死性心肌梗塞、非致死性中風和心血管死亡等心血管事件。經過 1 年時，加強降血

壓組與標準降血壓組患者平均收縮壓分別達到 119.3mmHg 與 133.5mmHg ，平均追蹤 4.7 年後，研究結果顯示，與標準治療組發生 237 起心血管事件相比，加強治療組有 208 起，沒有統計學差異 (1.87% 比 2.09%, $p = 0.20$)¹⁶。所以試圖將 T2DM 患者血壓控制在 120mmHg 以下並不能使患者獲益更多，相反地，可能會發生低血壓或血鉀過高的併發症 (3.3% 比 1.3%, $p<0.001$)。但在預設的次要終點中，加強治療組中風危險低了 41% (0.32% 比 0.53%, $p=0.01$)，大約每 89 例患者治療 5 年才能避免 1 次中風，其成本效益比並不理想。因為它是次要終點不是主要終點，我們不必冒然遵循，但也不能輕忽此結果，尤其，許多病人懼怕中風甚於心臟病發作，這一結果對東方人的意義比較大，因為東方人中風發生率很高，與西方人不同，如果在台灣有類似的研究，也許會是另外一個結果。

三、ACCORD- 血脂試驗

使用 statin 降低 T2DM 病人總膽固醇與 LDL-C 有助於降低不良心血管事件發生率。但在 T2DM 病人中，混合型血脂異常更為常見，如 TG 增高，HDL-C 降低這些也是心血管疾病的危險因素。那麼，在 statin 治療的基礎上，給予 fibrate 能否使 T2DM 患者獲益更多？ACCORD- 血脂試驗即是第一個探索這一問題的研究¹⁷，納入 5,518 受試者，在 simvastatin（每日 20-40 mg）基礎上加用 fenofibrate ($n=2,765$) 每日 160 mg 或安慰劑 ($n=2,753$)，平均追蹤 4.7 年。主要終點為複合心血管事件（心血管死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風）。fenofibrate 組平均 LDL-C 從 100mg/dL 降低到 81.1mg/dL ，安慰劑組從 101.1mg/dL 降低到 80.0mg/dL 。fenofibrate 組平均 HDL-C 從 38.0mg/dL 增加到 41.2mg/dL ，安慰劑組增加到 40.5mg/dL 。fenofibrate 組平均 TG 從 164mg/dL 減少到 122mg/dL ，安慰劑組從 160mg/dL 減少到 144mg/dL 。結果顯示，兩組的主要複合終點無顯著差異（每年 2.2% 比 2.4%, $p=0.32$ ）。同時在次族群分析中顯示男性比女性好處多（相對在女性則是有害，相互關係 $p=0.01$ ）。另外在此研

究的病患有 20% (941/4,548 人) 合併血脂異常 (TG ≥ 204 mg/dL 以及 HDL-C ≤ 34 mg/dL)，在此次族群 TG 降低了 35.0 mg/dL，HDL-C 增加 12.9 mg/dL (相較於無血脂異常者分別為 24.1 mg/dL 與 7.3mg/dL)，合併治療組可以減少複合終點事件達 31%，絕對風險降低 4.95%，而且沒有性別差異。在 ACCORD 血脂研究長達 4.7 年的追蹤，fenofibrate 與 simvastatin 合併治療具有良好的耐受性，合併治療組與 statin 治療組的肌肉病變、肌炎或橫紋肌溶解症的發生率相等 (均為 0.1%)。但是 fenofibrate 治療組有較多病患因腎絲球過濾速率 glomerular filtration rate(GFR) 減少而退出試驗 (2.4% vs. 1.1%)，雖然可以改善蛋白尿。在最後一次訪視 fenofibrate 治療組有 440 人 (15.9%)，安慰劑組有 194 人 (7.0%) 因 GFR 下降而減少藥量，但是研究人員強調發展到末期腎病或需要洗腎兩組沒有差異。在此之前已知 FIELD 試驗中有 15% 受試者肌酸酐有暫時性增加。

ACCORD 研究的事後分析

美國糖尿病學會在 2010 年頒布的糖尿病治療準則中，仍然建議 HbA1c 應控制在 7% 以下²⁰。即使許多人想嘗試更低目標的熱情依然不減，因為他們認為可以進一步再減少糖尿病人的小血管病變。陸續發表的 ACCORD 研究的事後分析針對加強治療是否更有助於小血管病變提出討論。ACCORD- 血糖試驗在進行 3.7 年終止，隨之轉移到標準治療 (1.3 年) 共計 5 年結

束，轉移前加強治療組 HbA1c 為 6.6%，轉移後是 7.4%；標準治療組則分別為 7.7% 和 7.8%，將轉移前 (3.7 年) 與整體 5 年分為兩組，加強治療組有 5,107 人，標準治療組有 5,108 人，分別作統計分析。

一、ACCORD- 血糖試驗加強治療對小血管病變預後的影響

此分析將小血管預後定義為：洗腎或腎移植，肌酸酐升高 (>291.7 μmol/L)，視網膜雷射治療或水晶體摘除 (第一複合預後) 或未梢神經病變加上第一複合預後 (第二複合預後)。除了延緩白蛋白尿、部分眼睛併發症和末梢神經病變之外，其他各項結果顯示加強治療與標準治療並無明顯差異 (表三)²¹。因此認為此有限的好處在加強治療組，必須衡量可能伴隨的死亡率增加、血糖過低或體重增加。

二、ACCORD 眼睛研究 (The ACCORD Eye study)

ACCORD 眼睛研究共有 2,856 病患，在第四年作第二次眼底攝影與研究開始時的基礎眼底攝影比較，8.9% 出現視網膜病變進展。分析結果在血糖加強治療組與血脂加強治療組均能有意義改善視網膜病變進展，但血壓加強治療組卻無此效益 (表四)²²。在 FIELD 研究 (fenofibrate 與 statins 合併治療) 同樣有此改善效果²³，可見 fenofibrate 對視網膜病變有一定角色。反之在 UKPDS 研究⁵ 積極降血壓對視網膜病變的效益在 ACCORD 研究血壓加強組卻沒見到。

表三：ACCORD 研究中血糖加強治療與標準治療組對小血管病變預後的比較²¹ 小血管預後的研究終點定義為：洗腎或腎移植，肌酸酐升高 (>291.7 μmol/L)，視網膜雷射治療或水晶體摘除 (第一複合研究終點) 或未梢神經病變加上第一複合預後 (第二複合研究終點)

研究終點	轉移前 HR (95% CI)	整體 5 年追蹤 HR (95% CI)
第一複合研究終點	1.00 (0.88-1.14)	0.95 (0.85-1.07)
第二複合研究終點	0.96 (0.89-1.02)	0.95 (0.89-1.01)
微量白蛋白尿	0.79 (0.69-0.90); p=0.0005	0.85 (0.77-0.94); p=0.0012
白內障手術	0.90 (0.79-1.02); p=0.105	0.89 (0.80-0.99); p=0.0265
視力變化	0.84 (0.73-0.97); p=0.0163	0.94 (0.89-1.00); p=0.0467
Jendrassik maneuver 的腳踝反射喪失	0.94 (0.87-1.01); p=0.10	0.90 (0.84-0.97); p=0.005
壓力感覺喪失	0.88 (0.77-1.00); p=0.0451	0.85 (0.75-0.95); p=0.0043

表四：ACCORD 研究中血糖、血脂、血壓加強治療、與標準治療組對視網膜病變進展的比較²²

ACCORD 隨機分配	加強治療組 % (人數)	標準治療組 % (人數)	HR (95% CI)	P 值
降血糖支	7.3 (1429)	10.4(1,427)	0.67 (0.51-0.87)	0.025
降血脂支	6.5(806)	10.2(787)	0.60 (0.42-0.86)	0.006
降血壓支	10.4(647)	8.86(16)	1.23 (0.84-1.79)	0.29

從 ACCORD 研究結果得到的正面啟示

一、由於從疾病起始發展到臨床事件是要經歷數年到數十年，很多危險因子甚至在更早期就存在而需要預防，這才是初級預防的有效策略。對新診斷的糖尿病患者，應強調早期積極治療，嚴格控制血糖達到標的，對保護胰臟 β 細胞功能和延緩併發症的出現都是有益的。在 UKPDS 研究 20 年的追蹤結果中²⁴，所顯示的 legacy effect（遺贈效應）告訴我們，早期介入治療才是防治糖尿病心血管病變的有效策略；相對於 ACCORD- 血糖試驗的失敗而言是因為太晚介入治療。多數 T2DM 晚期患者已經發生嚴重血管病變，若要逆轉病變不容易，此時才要積極介入治療為時已晚。合理推測 ACCORD 研究如果能更早期介入並追蹤更長的時間，相信會有合乎我們期望的結果。有鑑於 UKPDS 研究長期的效益，ADA 2010 年糖尿病照護準則建議除非有新的證據，HbA1C 應控制在 7.0 以下，若遇到患者糖尿病病程較短、一般健康狀況良好、且無明顯標的器官損害，我們應該用更積極的態度，要求較低的血糖目標值，或許對患者更有幫助²⁰。ACCORD 研究是針對其設定的高危險 T2DM 患者，糖尿病人是一個條件差異很大的族群，同樣的治療常有不同反應，一個指標不可能適合所有的病患，不應該以同樣標準去規範。我們不應該不惜一切地降血糖，而是採取個人化治療原則，在不同患者設定不同的降血糖目標，對於老年、預期生命存活不長、糖尿病病史太長、有嚴重低血糖病史、或已有嚴重合併症和併發症的患者，HbA1C 的目標不必太嚴格，甚至可以將 HbA1C 的目標值設為高於 7.0%。

二、ADA 2010 年糖尿病照護準則建議的目標值仍維持在 HbA1C<7.0%，血壓<130/80mmHg，LDL-C<100 mg/dL (ABC: A1C，Blood pressure，Cholesterol)。我們常被教育治療三高應該越低越好，不過目前的問題仍然停留在未能達標的窘境。根據美國全國衛生與營養普查 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006 年的數據，即使在糖尿病照護品質領先的美國，也僅有 12.2% 病人同時達到三高 (ABC) 的目標值²⁵。同時根據臺灣在 2006 年的統計資料，從 114 個糖尿病醫療照護網收集的 7,541 位病人，血糖、血壓及膽固醇的達標率分別為 32.4%，30.9% 和 35.3%；但整體 ABC 的達標率竟然只有 4.1%²⁶。因此不能把 ACCORD 研究的結果解讀成控制血糖及其他危險因子可以寬鬆點，我們還是要嚴格控制糖尿病人現有的 ABC 標的 (表五)。

三、加強治療是現階段的手段而安全性卻是最高指導原則，安全性就是在加強治療的同時，盡量不要增加副作用。觀察 ACCORD 研究中加強血壓或血脂治療相對較為安全，可是將血糖 (HbA1C) 降得太低有可能增加死亡率。因此醫師必須根據病人的情況作個別化的考量，確定不同的降血糖尺度，並避免發生低血糖。同時我們仍然介意 T2DM 患者因三高問題服用太多藥物 (polypharmacy) 以及日益高漲的健保負擔。

四、UKPDS 研究嚴格血壓控制組將收縮壓從 160mmHg 降至 144mmHg，得到改善預後的效益⁵。ACCORD 研究的基礎血壓值較低，加強血壓控制組將收縮壓從 139mmHg 降至 119mmHg，卻看不到好處。T2DM 病人的理想血壓值是否可以和一般高血壓病人一樣 (140/90mm Hg)？還有疑問，然而 ACCORD

表五：T2DM 病人的三高治療策略

	理想目標	指引 *	個別化考慮
血糖	HbA1C < 7	強烈建議	老年、預期生命存活不長、糖尿病病史太長、有嚴重低血糖病史、或已有嚴重合併症和併發症的患者可較寬鬆
	HbA1C < 6	不建議	糖尿病病程較短、一般健康狀況良好、且無明顯標的器官損害可嘗試
血壓	< 130/80mmHg	強烈建議	中風與糖尿病腎病變防治應更積極
	< 125/75mmHg	強烈建議	糖尿病合併明顯白蛋白尿
血脂	LDL < 100 mg/dL	強烈建議	糖尿病合併中風、冠心病或其等同症，LDL > 70mg/dL
	Triglyceride < 150 mg/dL， HDL > 40 mg/dL (男性)； HDL > 50 mg/dL (女性)	中等建議	爲了達到控制 atherogenic dyslipidema (TG>200 或 HDL < 35mg/dL) 的目標，可能需併用 statins 和其他降血脂藥物
	statin + 其他降血脂藥物	不確定	

* 臺灣 2010 糖尿病臨床照護指引³²。

研究似乎提供這樣的方向，雖然它仍未回答我們 T2DM 病患的理想血壓標的。因爲本研究屬高齡族群，心血管風險主要取決於收縮壓，所以選擇收縮壓作爲加強治療標的，未提及與界定舒張壓值。在 International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) 研究的事後分析，受試者皆爲 50 歲以上有冠心病的 T2DM 患者，把收縮壓降到 140mmHg 以下和降到 130mmHg 以下比較，非但無法改善預後 (非致死性心肌梗塞與中風)，反而使死亡率升高²⁷。雖然此結果不能擴充到沒有冠心病的 T2DM 患者，然而“J shaped curve” (J 形曲線) 仍是需要關注的問題，尤其在常合併有冠心病的 T2DM 患者。ACCORD 血壓試驗是否因過低的收縮壓或舒張壓而影響預後，值得從事後分析進一步去探討。反之在 The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 次研究檢視糖尿病腎病變理想血壓目標定在 125/75mmHg 的合理性。所有 T2DM 患者都給予降血壓藥 (perindopril-indapamide)，追蹤 4.3 年後可有效改善腎病預後 (微白蛋白尿和巨白蛋白尿)，即使收縮壓在 110mm Hg 以下仍可看到好處，而且沒有下限²⁸。因此在糖尿病腎病變患者的血壓標的可能需要作個別考量。總之 ACCORD 研究提醒我們，T2DM 患者並不是血壓降得越低越好，血壓當然要控制，但不必下降太多，這是我們

樂於見到的結果，畢竟在 T2DM 病患把血壓降到 130/80mmHg 以下已經是件艱鉅的任務。

五、ACCORD- 血脂試驗再次間接強調了 statin 藥物降低 LDL-C 的重要性，目前對於一般 T2DM 患者，不建議常規加用 fibrate 類藥物，如果適應症要擴充到 statin 治療後仍存有血脂異常，才建議加入 fibrate 類藥物治療仍然需要更直接的證據。針對 ACCORD 研究有血脂異常的次族群分析後只需將 20 例患者治療 5 年 (絕對風險減少 5%)，就可預防 1 次心血管事件，這對主張重視「殘留風險」的學者無疑是很大的鼓舞。這與以往 fibrate 類藥物重要臨床試驗的情形也很相似的，如 FIELD 試驗，針對 TG>204 mg/dL 且 HDL-C<42 mg/dL 的患者，fenofibrate 可顯著降低非致死性心肌梗塞風險 24% (p=0.01)，但這也是事後分析的結果¹⁰。在 TG ≥ 200 mg/dL 以及 HDL-C ≤ 35 mg/dL 的族群如需要合併 fibrate 與 statin 治療，我們仍然需要留意藥物交互作用的不良反應，不過 ACCORD 研究已提供安全性的資訊。另外是否因爲 fenofibrate 提高 HDL-C 的效力不足也值得思考，HDL-C 降低是糖尿病人最常見的血脂異常，ADA 建議 HDL-C 應大於 40 mg/dL (女性大於 50 mg/dL)。增加 HDL-C 最有效的藥物是 nicotinic acid，可是目前沒有針對糖尿病人的試驗，高劑量 nicotinic acid 會使高血糖惡化，中等劑量 (每日 750- 2000mg) 則影響不大²⁹。

六、近年來因為初級與次級預防治療觀念的進步，多數糖尿病人在納入研究的同時已經積極地接受過理想的處置，因此只從一種危險因子的介入性研究不容易觀察出效果。Steno-2 研究是糖尿病多因素介入治療 (multifactorial intervention) 成功的範例³⁰，它是以生活形態調適 (如飲食、運動、戒煙) 及矯正危險因素 (包括高血糖、高血壓、高膽固醇) 為目標的全方位介入 (所有患者均接受 RAAS 阻斷劑、阿司匹靈、statin 藥物的治療，大多數接受了降血壓治療)，即使在加強治療組血糖只有 15% 達標 (HbA1C < 6.5%)，血壓只有 45% 達標 (收縮壓 < 130 mm Hg)。所以飲食和運動仍是治療糖尿病的基石，從這裡也可以看出當藥物治療效益已到了極限時，我們所要思考的是要加強病患生活形態治療。過去觀察到多數醫師只是給病人開藥，而沒有執行這方面的建議，當然還需要病人長期配合。Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 研究是加強生活形態介入的第一個大型試驗³¹，長期追蹤達 11.5 年，第一年先期分析就有效果，在相同的藥物治療條件下，病人體重、血糖、血壓、血脂都控制的比較好。

結論

流行病學數據不同於藥物介入治療試驗的結果，導致過度期望的落空。在沒有充足的實證醫學證據前，對於高心血管風險的 T2DM 患者在降血糖、降血壓與降血脂治療過程中應做到積極而不激進，避免因過度治療對患者產生不利的影響。從這點看，ACCORD 研究結果提供了避免增加不必要治療的證據，因此我們不認為它是失敗研究，超過標準治療的強化介入目前看來並無好處，這是它的正面意涵，我們需要改弦易轍，擬定不同於加強治療的治療方針。ACCORD 研究的結果發表後反而讓我們有如釋重負的感覺，因為暫時不必煩惱應該如何用更多的藥物加諸於病人身上。基於現有的研究證據，我們應以預防糖尿病、早期篩檢、早期治療作為防治 T2DM 的基本原則，對於已經確診的 T2DM 患者，在血糖、血壓和血脂控

制仍需依照現階段準則的標準，必要時可採取個人化的介入策略，真正需要的強化治療其實就是幫助病人加強生活型態的調適。ACCORD 研究不應該是個失敗的試驗，即便它沒有解決任何問題，但是讓處理 T2DM 三高的研究愈加完整，它指引著後續研究的方向，再前仆後繼地追求真理。

參考資料

1. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21-33.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
7. Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S68-S71.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-S42.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus

- (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
11. 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.
 12. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate add statin versus gemfibrozil add any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-2.
 13. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319-35.
 14. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115-24.
 15. 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.
 16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
 17. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
 18. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4 year follow up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983-90.
 19. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
 20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-S61.
 21. Faramarz IB, Timothy C, Mary AB, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30.
 22. ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44.
 23. 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.
 24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 25. Cheung BM.Y, Ong KL, Cherny SS, et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 2009; 122: 443-53.
 26. Yu NC, Su HY, Tsai ST, et al. ABC control of diabetes: survey data from National Diabetes Health Promotion Centers in Taiwan. *Diab Res Clin Pract* 2009; 84: 194-200.
 27. Rhonda MC, Yan G, Eileen MH, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61-68.
 28. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-92.
 29. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Diabetes Multicenter Research Group. 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 NIASPAN trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:1568-76
 30. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
 31. Look AHEAD Research Group: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374-83.
 32. 中華民國糖尿病學會：2010 糖尿病臨床照護指引。

Positive Implication in A Negative Study –ACCORD Study and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes

Chao-Chin Chen, and Meng-Huan Lei

*Division of Cardiology, Department of Medicine,
Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan*

The common conditions coexisting with type 2 diabetes (e.g., hypertension and dyslipidemia) are clear risk factors for cardiovascular disease, and diabetes itself confers independent risk. However, there is a lack of definitive data on the effects of the intensive control of glycemia and other risk factors on cardiovascular event rates in patients with type 2 diabetes. To resolve this ongoing question, the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial assessed the benefits and risks of intensive glucose control, intensive blood pressure control, and the combination of fibrate and statin drugs in managing blood lipids in high-risk patients with type 2 diabetes. Unfortunately, in February 2008, the ACCORD glycemia trial was stopped early because of higher mortality in the intensive treatment group. In April 2010, new data from the ACCORD study again defied our expectations and showed that in the blood pressure trial targeting a systolic blood pressure of less than 120mmHg, as compared with less than 140mmHg, did not reduce the rate of a composite outcome of fatal and nonfatal major cardiovascular events. The same negative result was observed for the combination of fenofibrate and simvastatin in the lipid trial. In this article we review the completed ACCORD study and its influence on the clinical practice. Despite of a negative study, ACCORD study providing some positive implications for the comprehensive management in T2DM patients. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 391-400)