

前言

第2型糖尿病人罹患心臟血管疾病的風險較常人高出2至4倍(1-2)，且一旦發生心肌梗塞，其5年存活率也較非糖尿病人為低(3)，甚至有報告謂罹患心肌梗塞之第2型糖尿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，其罹患心血管疾病之風險相同，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的減少糖尿病微小血管併發症(5)(Level I)，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)(Level IV)。

血脂異常與第2型糖尿病

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)。

血脂蛋白與心血管疾病

由UKPDS及其他流行病學研究得知，無論是否併有糖尿病，血脂異常者都有較高之心血管疾病罹病率，而LDL、HDL、或TG都是預測心血管疾病的獨立因子(9)(Level II)。

糖尿病患降血脂治療之臨床試驗

主要針對第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 Study(10)(Level I)，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者不論其基礎總膽固醇值高低(包括 <116 mg/dl者)或是否已併有血管病變，其心血管疾病事件均減少約22%。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)被發表(11)。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 10mg(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」臨床試驗，也發現降低LDL確可有效的降低心血管疾病的發生。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)(12)，而在Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial(VA-HIT)的亞組試驗中(13)，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LDL對糖尿病人而言至為重要(8)(Level I)，其次為升高糖尿病人之HDL及降低其TG(8)。

營養控制及運動可改善糖尿病人的血脂異常

由於減重及運動會升高HDL、降低TG及LDL，因此美國糖尿病學會建議體重過重的糖尿病患者應先加強營養控制及運動。患者應減少攝食飽和脂肪，而以增加單成分非飽和脂肪或碳水化合物取代(14;15)(Level I)。

良好之血糖控制可改善糖尿病人的血脂異常

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。Metformin類藥物由於可改善胰島素抗阻、不令體重上升、及改善糖尿病人的血脂異常，在UKPDS的亞組分析中，可有效($p=0.02$)降低糖尿病人的總體大血管病變32%(5)。新一代的抗糖尿病藥物如Thiazolidinediones(Glitazone)類，也可改善胰島素抗阻現象，唯因其增加體重及對血脂影響不一致，其對糖尿病患者心血管方面的長期效益目前仍在評估中。

糖尿病患血脂異常治療的目標

由於美國National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATP-III) (16) 將糖尿病人等同於已罹患冠心病患者，故糖尿病人的理想LDL值應保持在100 mg/dl以下(8)(Level II)，HDL應高於40 mg/dl (男性) 或高於50 mg/dl (女性)，TG應低於150 mg/dl (8)(Level III)。在2004年7月，NCEP-ATP-III的決策小組根據近年來數個大型之statin臨床試驗結果(10;17-20)(Level I)，對他們於2001年5月發表之ATP-III (16)作了一些修改(21)：其中再次肯定將糖尿病人列入等同已罹患心血管疾病之高風險病人，其LDL³100 mg/dl者不論是否已罹患心血管疾病，即可同時使用statin治療，治療目標是LDL < 100 mg/dl (16)，增修部份是：對於極度高風險者（例如已罹患心血管疾病之糖尿病人）甚至可將其LDL降至70 mg/dl以下，因此對於此類極高風險病人，如其LDL介於70至100 mg/dl也可考慮使用statin，使其LDL降至70 mg/dl以下。）這麼嚴格的要求是因為糖尿病人不止患心血管疾病的機率高，且一旦患心血管疾病，其死亡率也遠較非糖尿病人為高(4)。

治療糖尿病患血脂異常的優先次序 (表一、二)

由於實證醫學發現降低LDL對降低糖尿病人的心血管疾病發生率及／或死亡率為Level I級證據 (10;22-24)，而升高HDL或降低TG對降低糖尿病人的心血管疾病發生率及／或死亡率僅為Level II級證據 (12-13)，因此降低LDL便成為治療糖尿病人併血脂異常的首要任務，第二優先為提高HDL，第三為降低TG (除非TG > 1000 mg/dl) (6-8)。此外由於使用statin對降低糖尿病人的心血管疾病發生率及／或死亡率遠較使用fibrates為佳，故statin便成為治療糖尿病人併血脂異常的首選藥物 (10;14;22-24)(Level I)，除非病人TG > 1000 mg/dl並有可能發生急性胰臟炎風險者應首先使用fibrate以降TG (6-8) (Level IV)。目前美國糖尿病學會(6;8)建議：(一) 糖尿病人已曾發生過心血管疾病者，如其LDL超過100 mg/dl，除應馬上開始「非藥物治療」外 (包括嚴格控制血糖、飲食控制、運動、停止吸菸等)，得立即使用降血脂藥物治療 (首選藥物為statin)。(二) 對於未曾發生過心血管疾病的糖尿病患者，如其LDL³130 mg/dl，也應同時給予「非藥物」及藥物治療 (以statin為首選)，如其LDL介於100至129 mg/dl之間，首先還是先以加強「非藥物治療」，待一段時間後 (如三至六個月) 如LDL仍無法低於100 mg/dl者，再考慮加上降血脂藥物治療，至於選用何種降血脂藥物，端視其HDL是否高於或低於40 mg/dl而定。如果病人之HDL > 40 mg/dl，可選用statin，如HDL < 40 mg/dl，可選用fibrate類藥物，尤其是fenofibrate，因fenofibrate除可升高HDL及降低TG外，尚能降LDL。雖然Nicotinic acid類降血脂藥物升高HDL能力最強，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≤2 g。(三) 由於2003年Heart Protection Study報告的發表 (10)，美國糖尿病學會在2004年初建議：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%或以上。(四) 由於85~95%的糖尿病人其TG都在400 mg/dl以下，因此如果TG超過400 mg/dl都必須考慮其他併存原因 (如家族性、腎病、肝病、甲狀腺疾病、藥物等) 並加以治療。對於糖尿病併高TG患者 (TG介於200~400 mg/dl)，首要之治療方向為嚴格控制血糖，及飲食控制、減重、運動、減少酒精的攝食等 (6-8)(Level IV)。嚴格控制血糖對降TG非常有效應先積極嘗試，單獨使用胰島素或併用胰島素增敏劑控制血糖或許對降TG特別有效，如果效果不彰，才考慮使用降血脂藥物治療。如果TG > 400 mg/dl應考慮同時使用降血脂藥物治療以降低併發急性胰臟炎之風險。假設病人的TG及LDL均高，可以單獨使用較高劑量的statin而達到一石二鳥的目的，因高劑量的statin (例如simvastatin 80 mg or atorvastatin 40mg) 除了降LDL外尚能降低TG達30%以上。如要使用fibrate，可嘗試單獨使用fenofibrate，因其亦能降LDL，但不可單獨使用gemfibrozil。但是如果病人LDL不高而且TG超過400 mg/dl，使用降TG類藥物 (如fibrate) 會較有效。此外，如果病人TG嚴重升高 (³1000 mg/dl：美國糖尿病學會採用標準，或³500 mg/dl：美國NCEP-ATP-III及我國衛生署採用標準)，因有導致急性胰臟炎的風險，必須馬上使用fibrate類降血脂藥物治療，同時施以嚴格之非藥物治療，包括低脂飲食 (佔總熱量10%)、減重、及加強運動。有少部份糖尿病併血脂異常病人，或許需要二種降血脂藥物合併治療 (目前無相關臨床報告)，唯在使用時須特別注意其可能帶來的副作用，例如合併使用statin及fibrate時 (尤其是gemfibrozil)，須注意「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。

降血脂藥物的種類(7)

1. 一般而言，臨床上常被使用的降LDL藥物有以下數種類型：
 - (1) 膽汁sequestrant樹脂：cholestyramine、colestipol、colesevelam等。
 - (2) HMG-Co A reductase抑制劑 (Statin，目前為首選藥物)：lovastatin、fluvastatin、pravastatin、simvastatin、atorvastatin、rosuvastatin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：作用在小腸，抑制膽固醇的吸收。

2. 至於降TG藥物則為：

- (1) Fibric acid 衍生物：gemfibrozil、bezafibrate、etofibrate、micronised fenofibrate等。
- (2) Nicotinic acid：nicolar、lipo-nicin、acipimox等。

降血脂藥物的選擇 (25-26)

如前所述首先應以降低LDL至100 mg/dl (極高風險者考慮降至70 mg/dl) 以下為優先選擇 (Level II), 又以statin為首選藥物 (Level I)。至於藥物劑量的調整一般每4至6星期視LDL值而作調整 (Level IV)。由於statin種類繁多, 選擇何種statin端視LDL之基礎值距離理想值 (例如100 mg/dl) 有多遠、statin本身降LDL的強弱、病人肝腎功能的好壞、藥物的價格高低、及醫師的個人判斷而決定 (Level IV)。值得注意的是高劑量的statin可中度的降低TG, 因此有一石二鳥的效用, 並避免二種藥物的合併使用, 及合併使用所可能出現的副作用 (如橫紋肌溶解)。高劑量的statin有可能使LDL降至50 mg/dl或以下, 在如此低的LDL下是否安全啟人疑竇, 唯近年來的二個臨床試驗：Heart Protection Study已證實LDL在70 mg/dl下仍安全, 而CARDS試驗更進一步發現有些病人其LDL甚至被控制低於38 mg/dl而仍安全無虞, 或許不必再等其他如「Treating to New Target (TNT) 及Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering study (IDEAL)」等試驗的發表佐證, 以後在治療糖尿病人的爭議上, 將由「是否讓所有第2型糖尿病人 (不論其LDL如何) 都接受statin治療」改為「是否有可資信賴之低風險事證讓第2型糖尿病人停止其接受安全又有效之statin治療」矣。

中風治療與處理共識小組：

為凝聚治療共識, 並傳承臨床經驗, 學會於民國91年1月26日舉行「中風治療與處理共識」會前會, 確立共識之主題、研討會舉辦之原則與流程, 並由胡漢華醫師任召集人, 負責推動進行。

本準則於民國93年2月28日在台灣腦中風學會年會中舉行研討會, 凝聚各界共識。於民國93年8月7日及12月12日舉行小組會議, 針對撰寫之準則內容進行討論。下列為本次共識小組及會前會成員 (依姓名筆劃排列)。

(一) 執筆共識小組成員：

執筆：林興中、盧玉強

(二) 討論共識小組成員：

王寶玉、林瑞泰、林興中、周永強、胡漢華、柯德鑫、翁文章、許立奇、張谷州、陳昌明、陳偉熹、陸仁安、葉守正、傅維仁、趙雅琴、蔡世澤、劉祥仁、劉嘉為、盧玉強

(三) 會前會成員：

王寶玉、杜永光、李善敬、林子淦、邱浩彰、洪啟宗、胡漢華、柯德鑫、翁文章、陳志弘、張谷州、連立明、許立奇、許弘毅、陳偉熹、張智、陸仁安、黃啟訓、黃勝堅、黃瑞雄、傅維仁、趙雅琴、廖漢文、鄧木火、劉崇祥、鄭建興、劉祥仁、劉家壽、盧玉強、賴明亮、顏玉樹

誌謝：本次危險因子共識小組會議特邀新陳代謝科專家林興中醫師、蔡世澤醫師, 以及血液科專家周永強醫師與會並惠予卓見。

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(Suppl. 1):S68-S71.

7. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 1998;21:160–178.
8. American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S68-S71.
9. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
10. 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.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ 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.
12. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P 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.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ 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.
14. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S36-S46.
15. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S58-S62.
16. NCEP 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.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet*. 2002; 360: 1623–30.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288: 2998–3007.
19. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149–58.
20. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495–1504.
21. Grundy S M, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. NCEP Report: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult
22. Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekhus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
24. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
25. 張國欽, 林興中。九十年代高血脂症新貌。臺灣醫界 1992 ; 35:94-103.
26. 林興中。糖尿病併血脂異常的處理。臺灣醫界 2004 ; 47:10-11.

(表一)

美國糖尿病學會 (ADA) 立場聲明

成人糖尿病併血脂異常治療之優先順序

I. 降低 LDL 膽固醇* (目標: <100 mg/dl)

- 首選藥物: HMG CoA reductase Inhibitor (statin) (A-級證據)
- 次選藥物: Bile acid binding resin (resin) or fenofibrate

II. 升高 HDL-C (目標: 男性 >40 mg/dl、女性 >50 mg/dl)

- 非藥物治療如減輕體重、加強運動、停止吸菸等 (A-級證據)
- 很難除非使用 nicotinic acid, 但糖尿病人要非常小心 (每天用量應 ≤ 2 g) 或使用 fibrates (A-級證據)

* Decision for treatment of high LDL before low HDL and elevated triglyceride is based on clinical trial data indicating safety as well as efficacy (\downarrow CVD) of the available agents (A-level vs B-level evidence).

Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S68-S71

(表二)

美國糖尿病學會 (ADA) 立場聲明

成人糖尿病併血脂異常治療之優先順序

III. 降低三酸甘油脂 (TG) (目標: <150 mg/dl)

- 首先應改善血糖控制
- 再選用 Fibric acid 類衍生物 (gemfibrozil、fenofibrate)
- 高劑量之 Statins 用於同時併有高三酸甘油脂及高 LDL 膽固醇者也相當有效 (或單獨使用 fenofibrate?)

IV. 混合型高血脂症

- 首選: 改善血糖控制加上高劑量 statin (或 fenofibrate)
- 次選: 改善血糖控制加上 statin 加上 fibric acid⁺
- 第三選擇: 改善血糖控制加上 resin 加上 fibric acid⁺
: 改善血糖控制加上 statin 加上 nicotinic acid⁺

(但必須嚴密監控血糖)

⁺The combination of statins with nicotinic acid and especially gemfibrozil or fenofibrate may carry an increased risk of myositis. Combined or not, the dose of nicotinic acid should be ≤ 2 g/day. Except fenofibrate, other fibrates should not be initiated alone in diabetic patients with both high TG and LDL levels.

Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S68-S71