

中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识 (2017 年修订版)

中华医学会内分泌学分会脂代谢学组

一、前言

2 型糖尿病 (T2DM) 患者合并血脂异常,可进一步增加大血管和微血管并发症的风险^[1]。为了进一步做好 T2DM 患者的血脂管理工作,中华医学会内分泌学分会曾于 2011 年颁布了《中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识》^[2]。近年来,一系列新研究结果的发表、新指南的颁布,促使了血脂异常管理理念进一步发展。为了进一步优化我国 T2DM 患者的血脂管理,为临床医生提供更为科学合理的诊疗建议,中华医学会内分泌学分会根据中国患者的疾病特点,参考国内外新的循证证据和指南,对 2011 年版的《中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识》进行修订,以更好地规范我国 T2DM 患者的血脂管理,预防动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的发生。

相较于 2011 版《专家共识》,本共识中我们对以下内容进行了更新:(1) 血脂异常特点及流行病学中补充了中国血脂研究的数据。(2) 对于国外指南建议非空腹血脂监测,本共识未做推荐。(3) ASCVD 危险度评估和治疗目标中更新危险因素。(4) 对 T2DM 患者的血脂管理的流程图进行合并,更简单明了,易于操作。(5) 基于疗效、耐受性及治疗费用的考虑,中国证据显示中等强度他汀类药物治疗适合于我国多数 T2DM 合并血脂异常患者。(6) 经过中等强度的他汀类药物治疗后非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 仍不达标者,特别是三酰甘油 (TG) ≥ 2.3 mmol/L,可在他汀类药物基础上加用贝特类药物,如非诺贝特或苯扎贝特,或高纯度鱼油。(7) 胆固醇吸收抑制剂依折麦布和人类前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂可作为他汀不耐受或单药治疗低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 不能达标时的联合用药。(8) 对于 T2DM 患者特殊情况下的血脂管理,如合并肝病或肝功能异常、合并慢性肾脏病 (CKD)、老年 T2DM 时的

处理进行了更新。(9) 评价了长期服用他汀类药物对血糖影响和增加新发糖尿病风险的获益和风险。(10) 本共识增加 T2DM 患者常用药物对血脂的影响。

为了便于读者了解某一项诊疗措施的价值和证据等级,本共识制订了分级体系(附表 1)^[3],用来阐明和编纂各项建议的证据。

二、T2DM 患者的血脂异常特点及流行病学

推荐 1: T2DM 患者的血脂谱以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括:(1) 空腹和餐后 TG 水平升高,即使在空腹血糖和 TG 水平控制正常后往往还存在餐后高 TG 血症;(2) HDL-C 水平降低;(3) 血清总胆固醇 (TC) 水平和 LDL-C 正常或轻度升高,且 LDL-C 发生质变,小而致密的 LDL-C 水平升高;(4) 富含 TG 脂蛋白的载脂蛋白 (apo) B-100 和 apoB-48 水平升高, apo-CIII 水平升高, apo-CII/apo-CIII 以及 apo-CIII/apo-E 的比值升高。

推荐 2: 中国 T2DM 患者合并血脂异常的比例高,治疗率、达标率低,临床上应加强对 T2DM 患者的血脂管理。

T2DM 是危害人类健康的主要疾病之一,是 ASCVD 的独立危险因素^[4]。T2DM 患者血脂异常的发生率明显高于非糖尿病患者,是 T2DM 患者心血管并发症发生率增加的重要危险因素^[5]。英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 的结果显示,血脂异常是 T2DM 患者发生致死性和非致死性心肌梗死的首要危险因素^[6]。

T2DM 患者的脂代谢异常与胰岛素抵抗和腹型肥胖等代谢综合因素有关^[7-8]。导致患者血脂异常的主要原因是由于胰岛素作用不足、胰岛素抵抗等所致的极低密度脂蛋白 (VLDL)、TG 的产生过多和清除缺陷^[9-10]。T2DM 患者的血脂谱以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括:空腹和餐后 TG 水平升高,即使在空腹血糖和 TG 水平控制正常后往往还存在餐后高 TG 血症;HDL-C 水平降低;血清 TC 水平和 LDL-C 正常或轻度升高,且 LDL-C 发生质变,小而致密的 LDL-C 水平升高^[11]。富含 TG 脂蛋白 (triglyceride-

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2017. 11. 004

执笔者: 150086 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢病科 (李强), Email: qiangli26@126. com

通信作者: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科 (陈璐璐), Email: cheria_chen@126. com

rich lipoprotein) 的 apoB-100 和 apoB-48 水平升高, apo-CIII 水平升高, apo-CII/apo-CIII 以及 apo-CIII/apo-E 的比值升高^[12]。

中国人群血脂控制现状不容乐观, 据研究显示, 我国人群血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平增高, 如无有效的干预措施, 在不久的将来, 动脉硬化性心血管疾病的患病率将飞速增长^[13]。CCMR-3B 研究对全国 104 家医院的 25 817 例中国 T2DM 门诊患者进行了调查^[1], 结果发现 42% 的 T2DM 患者合并血脂异常, 其中仅有 55% 的患者接受了调脂治疗。此外, 该研究中 TC<4.5 mmol/L、TG<1.5 mmol/L、LDL-C<2.6 mmol/L 和 HDL-C>1.04 mmol/L 的患者比例分别为 36.1%、46.6%、42.9% 和 71.9%, 四项指标均达标的患者比例仅为 12%。CCMR-3B 研究真实地反映了当前我国 T2DM 患者血脂异常患病及控制情况, 并提示临床上应加强对 T2DM 患者的血脂管理。

三、T2DM 患者血脂检测时机及监测频率

推荐 3:在确诊 T2DM 的同时均应检测患者的空腹血脂谱(包括 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C)(推荐; E 级证据)。

推荐 4:对于血脂位于正常范围内的患者, 如果无其他心血管风险, 在 T2DM 治疗过程中每年至少要进行 1 次血脂谱的检测; 如果伴有多重心血管风险因素, 则在诊断 T2DM 后每 3 个月监测血脂谱 1 次。对于合并血脂谱异常的 T2DM 患者, 则在起始生活方式干预和药物治疗, 以及药物剂量调整期间每 1~3 个月监测 1 次血脂谱, 此后则建议每 3~12 个月监测 1 次血脂谱。

由于血脂异常通常没有明显症状, 往往通过体检或发生了心脑血管事件后才得以发现, 因而及早发现 T2DM 患者合并血脂异常, 并给予早期干预, 可防治动脉粥样硬化、减少心脑血管事件、降低死亡率^[14]。

为了及早发现 T2DM 患者的血脂异常, 在确诊 T2DM 的同时均应检测患者的空腹血脂谱(包括 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C)^[15](推荐; E 级证据), 根据基线

血脂水平以制定相应的监测策略(图 1): 对于血脂位于正常范围内的患者, 如果无其他心血管风险, 在 T2DM 治疗过程中每年至少要进行 1 次血脂谱的检测; 如果伴有多重心血管风险因素(男性≥40 岁或绝经期后女性、吸烟、肥胖和早发缺血性心血管病家族史等), 则在诊断 T2DM 后每 3 个月监测血脂谱 1 次。对于合并血脂谱异常的 T2DM 患者, 则在起始生活方式干预和药物治疗, 以及药物剂量调整期间每 4~12 周监测 1 次血脂谱, 此后则建议每 3~12 个月监测 1 次血脂谱^[16]。

鉴于有关血脂控制目标和心血管风险分层、血脂治疗等研究数据均基本来自于空腹血脂监测, 目前亦缺乏非空腹血脂监测的中国人群的研究数据, 因此目前暂不宜在我国临床工作中推广非空腹血脂监测, 仍应继续采用空腹血脂监测。

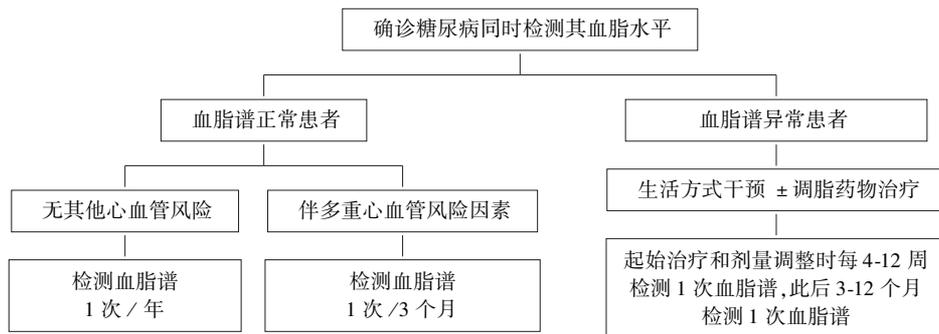
建议采取以下措施可提高标本采集的质量: (1) 受试者准备: 采集标本前受试者处于稳定代谢状态, 至少 2 周内保持非高脂饮食习惯和稳定体重。(2) 采集标本前受试者 24 小时内不进行剧烈身体活动、避免情绪紧张、饮酒、饮咖啡等。(3) 采集标本前受试者禁食约 12 小时。(4) 除特殊情况外, 受试者可取坐位或半卧位接受采血, 采血前至少休息 5 min。(5) 静脉穿刺时止血带使用不超过 1 min。(6) 血液标本保持密封, 避免震荡, 及时送检。

四、T2DM 患者的 ASCVD 危险度评估和治疗目标

推荐 5:T2DM 患者 ASCVD 高危人群调脂的主要目标为 LDL-C<2.6 mmol/L, 次要目标 Non-HDL-C<3.4 mmol/L, 其他目标 TG<1.7 mmol/L。

推荐 6:T2DM 患者 ASCVD 极高危人群调脂的主要目标为 LDL-C<1.8 mmol/L, 次要目标 Non-HDL-C<2.6 mmol/L, 其他目标 TG<1.7 mmol/L。

基于 ASCVD 危险程度的分层管理策略是当前血脂管理的总体趋势, 因此, 全面评估 ASCVD 危险度是 T2DM 患者进行血脂管理的前提。在确诊 T2DM 后, 应对患者的血脂水平、所具有的心血管危险因素及临



注: T2DM: 2 型糖尿病

图 1 T2DM 患者血脂检测时机及监测频率

床疾患等进行综合评估,并根据评估结果制定相应的血脂管理目标和治疗措施(推荐;C级证据)。值得关注的是,虽然 T2DM 患者的血脂谱特征是 LDL-C 正常或轻度升高,但小而致密的 LDL 颗粒数量增加。事实上,小而密 LDL 颗粒更容易被氧化形成过氧化脂质,易通过非受体通路摄取,被单核-巨噬细胞的清道夫受体识别、吞噬,形成泡沫细胞,促进 ASCVD 的发生,具有很强的致 ASCVD 作用^[17]。UKPDS 研究结果也显示^[6],LDL-C 是 T2DM 患者发生冠心病和心肌梗死的首要预测因素,LDL-C 每上升 1 mmol/L,冠脉事件发生率增加 57%。胆固醇治疗试验(CTT)协作组的 meta 分析结果也显示,LDL-C 每降低 1.0 mmol/L 分别显著下降主要血管事件、血管性死亡和缺血性卒中事件风险达 21%、13% 和 21%。由此证明,T2DM 患者降低 LDL-C 心血管获益确切。低 HDL-C 水平往往与 TG 水平升高相关,也是 T2DM 患者常见的血脂异常。而靶向升高 HDL-C 治疗药物的循证证据远远不如他汀类药物充分^[3]。因此,当前各糖尿病指南中虽然建议 T2DM 患者需全面控制血脂,但 LDL-C 仍是首要的

降脂治疗目标(表 1)^[3,15]。

五、T2DM 合并血脂异常患者的血脂管理

(一)T2DM 患者的血脂管理流程

推荐 7:所有 T2DM 合并血脂异常患者均应进行生活方式干预,在此基础上血脂仍未达标者接受中等强度的他汀类药物治疗。若他汀类药物不耐受,则换用另一种他汀类药物、减低他汀剂量或给药频次、或小剂量他汀合用胆固醇吸收抑制剂依折麦布或 PCSK9 抑制剂。若 LDL-C 未达到预期目标,则进一步强化调整生活方式,并中等强度他汀合用胆固醇吸收抑制剂依折麦布或 PCSK9 抑制剂。若他汀治疗前 TG>5.6 mmol/L,服用降 TG 药物(如贝特类或高纯度鱼油),以减少发生急性胰腺炎的风险;若他汀治疗后 TG ≥ 2.3 mmol/L,可在他汀类药物基础上合用贝特类或高纯度鱼油。

T2DM 患者的血脂管理需基于其血脂异常情况及心血管危险程度,确定个体化的治疗目标及措施(图 2)。

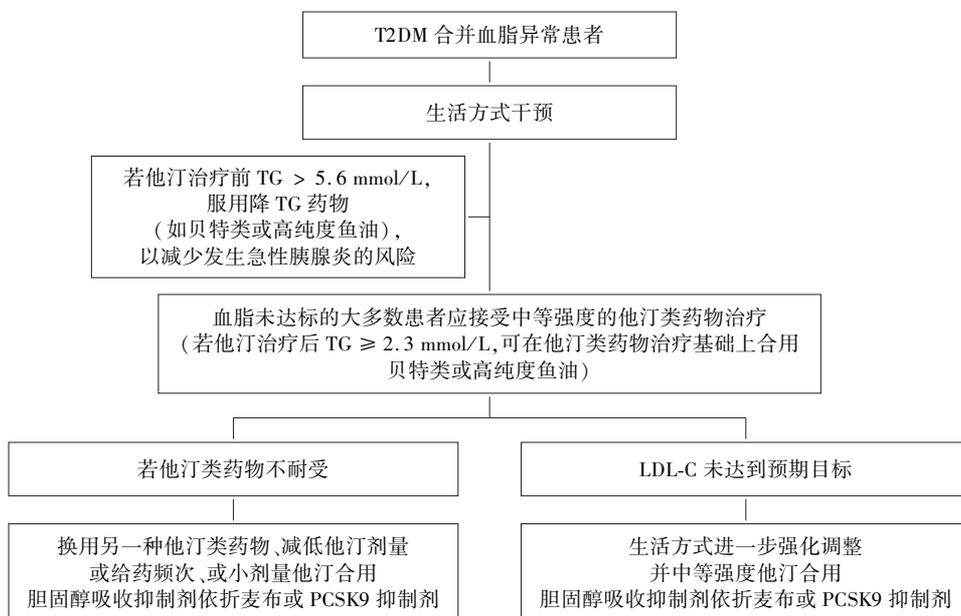
(二)生活方式干预

表 1 T2DM 患者的 ASCVD 风险分层及血脂管理目标^[15,17]

心血管风险程度	临床疾患和(或)危险因素	主要目标 (mmol/L)	次要目标 (mmol/L)	其他目标 (mmol/L)
高危	T2DM 合并血脂异常	LDL-C<2.6	non-HDL-C<3.4	TG<1.7
极高危	T2DM 合并血脂异常,并具有以下一种情况: ≥1 项其他危险因素 ^a	LDL-C<1.8	non-HDL-C<2.6	

ASCVD

注:T2DM:2 型糖尿病;ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;non-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇;TG:三酰甘油;
^a危险因素:年龄(男性≥40 岁或绝经期后女性)、吸烟、高血压、慢性肾脏病(CKD)或微量白蛋白尿、HDL-C<1.04 mmol/L、体重指数≥28 kg/m²、早发缺血性心血管病家族史



注:T2DM:2 型糖尿病;TG:三酰甘油;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

图 2 T2DM 合并血脂异常患者血脂管理流程

推荐 8:T2DM 患者的血脂管理均应以生活方式干预为基础,并贯穿 T2DM 治疗的全过程(推荐;A 级证据)。

T2DM 患者的血脂管理均应以生活方式干预为基础(表 2),并贯穿 T2DM 治疗的全过程(推荐;A 级证据)。生活方式干预不仅有助于降低胆固醇水平,还可对血压、血糖以及整体心血管健康状况产生有益的影响,因此是糖尿病患者血脂管理的基础。一些轻度血脂异常的 T2DM 患者,经有效生活方式干预可将其血脂参数控制在理想范围。但经过积极生活方式干预仍不能改善血脂参数的患者,则需加用调脂药物治疗,而积极的生活方式干预有助于减少用药剂量^[17]。

(三)调脂药物治疗

既往的研究已充分证实,合并血脂异常可进一步增加 T2DM 患者的大血管和微血管并发症风险^[1,5]。因此,T2DM 患者除了重视血糖控制外,还应重视血脂管理。经过积极的生活方式干预仍不能改善血脂水平者(基于 ASCVD 危险程度制定的目标),需加用调脂药物治疗。目前常用的调脂药物包括:他汀类药物、贝特类药物、胆固醇吸收抑制剂、烟酸类等(表 3)^[18]。

1. 降胆固醇治疗

推荐 9:对于绝大多数 T2DM 患者,中等强度他汀(可使 LDL-C 水平降低 30% ~ 50%)是可选的降胆固醇治疗药物(推荐;A 级证据)。

在目前临床常用的降胆固醇治疗药物中,他汀类

药物是具有最充分随机化临床研究(RCT)证据的显著改善患者预后的调脂药物^[18]。特别是,斯堪地那维亚辛伐他汀生存研究(4S)、心脏保护研究(HPS)、协作阿托伐他汀糖尿病研究(CARDS)、CTT 协作组进行的一项 meta 分析等多项研究均证实他汀拥有充分的循证证据证明可显著降低 T2DM 患者心血管疾病风险(附表 2),被各糖尿病指南推荐为首选的降胆固醇治疗药物^[3,15]。

临床上选择他汀类药物剂量,在 LDL-C 达标的前提下,还需考虑安全性、耐受性和治疗费用。对于绝大多数 T2DM 患者,中等强度他汀(可使 LDL-C 水平降低 30% ~ 50%)是可选的降胆固醇治疗药物(推荐;A 级证据)。中国胆固醇教育计划专家建议中指出^[19]:与白种人比较,我国人群平均胆固醇水平较低。中国国家糖尿病和代谢紊乱研究表明,中国居民的平均 LDL-C 水平为 2.68 mmol/L^[13],明显低于欧美国家。因此,大多数中国患者经过中等强度他汀类药物治疗即可使 LDL-C 达标。此外,中国患者对于高强度他汀类药物治疗的耐受性也较差,发生肝毒性、肌肉毒性的风险明显高于欧美患者^[20-21]。基于疗效、耐受性及治疗费用的考虑,中等强度他汀类药物治疗适合于我国多数 T2DM 合并血脂异常患者,推荐临床选择效价比高的中等强度他汀,如辛伐他汀 20 ~ 40 mg、匹伐他汀 2 ~ 4 mg、阿托伐他汀 10 ~ 20 mg 等。

对于极高危的 T2DM 患者,除非存在禁忌证,无论

表 2 生活方式干预的实用建议

健康均衡的膳食	饮食中胆固醇摄入量<300 mg/d,饱和脂肪酸摄入量不超过总热量的 10%,反式脂肪酸不超过总热量的 1% 增加蔬菜、水果、粗纤维食物、富含 ω-3 脂肪酸的鱼类的摄入 膳食中碳水化合物所提供的能量应占总能量的 50% ~ 60% 食盐摄入量控制在<6 g/d 对于肾功能正常的糖尿病个体,推荐蛋白质的摄入量占供能比的 10% ~ 15%,保证优质蛋白质摄入超过 50%;对于有显性蛋白尿的患者蛋白质摄入量宜限制在每日每千克体重 0.8 g。从肾小球滤过率(GFR)下降起,应实施低蛋白饮食,推荐蛋白质摄入量每日每千克体重 0.6 g
增加体力运动	每日坚持 30 ~ 60 min 的中等强度有氧运动,每周至少 5 d 需要减重者还应继续增加每周运动强度和运动时间 空腹血糖>16.7 mmol/L、反复低血糖或血糖波动较大、有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢并发症、合并急性感染、增殖性视网膜病、严重肾病、严重心脑血管疾病(不稳定性心绞痛、严重心律失常、一过性脑缺血发作)等情况下禁忌运动,病情控制稳定后方可逐步恢复运动
维持理想体重	通过控制饮食总热量摄入以及增加运动量,将体重指数维持在<24 kg/m ² 超重或肥胖者减重的初步目标为 3 ~ 6 个月减轻体重的 5% ~ 10% 消瘦者应通过合理的营养计划恢复并长期维持理想体重
控制其他危险因素	戒烟 无饮酒习惯者不建议饮酒,有饮酒习惯者限制饮酒(酒精摄入量男性<25 g/d,女性<15 g/d)

表 3 调脂药物对血脂谱的影响

药物类别	LDL-C	non-HDL-C	HDL-C	TG
他汀类	↓ 18% ~ 55%	↓ 15% ~ 51%	↑ 5% ~ 15%	↓ 7% ~ 30%
贝特类	↓ 5% ~ ↑ 20%	↓ 5% ~ 19%	↑ 10% ~ 20%	↓ 20% ~ 50%
胆固醇吸收抑制剂	↓ 13% ~ 20%	↓ 14% ~ 19%	↑ 3% ~ 5%	↓ 5% ~ 11%
长链 ω-3 脂肪酸	↓ 6% ~ ↑ 25%	↓ 5% ~ 14%	↓ 5% ~ ↑ 7%	↓ 19% ~ 44%
胆酸螯合树脂类	↓ 15% ~ 30%	↓ 4% ~ 16%	↑ 3% ~ 5%	↑ 0% ~ 10%
烟酸类	↓ 5% ~ 25%	↓ 8% ~ 23%	↑ 15% ~ 35%	↓ 20% ~ 25%

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;non-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:三酰甘油



其基线 LDL-C 水平如何,均应在生活方式干预的基础上使用中等强度他汀(推荐;B 级证据)。对于无 ASCVD,且不合其他心血管危险因素 T2DM 患者,如果 LDL-C \geq 2.6 mmol/L,也应在生活方式干预的基础上使用中等强度他汀(推荐;A 级证据)。若出现他汀类药物不耐受情况,可换用另一种他汀类药物,减低剂量或给药频次或加用非他汀类的降 LDL-C 药物依折麦布。若血脂未达预期目标,则在强化生活方式干预的同时,合用胆固醇吸收抑制剂依折麦布或 PCSK9 抑制剂。

2. 降 TG 治疗

推荐 10:如果患者 TG $>$ 5.6 mmol/L 时,可在生活方式干预的基础上首选降 TG 药物治疗(如贝特类,或高纯度鱼油),以减少发生急性胰腺炎的风险(推荐;C 级证据)。经过中等强度的他汀类药物治疗后 non-HDL-C 仍不达标者,特别是 TG \geq 2.3 mmol/L,可在他汀类药物治疗基础上加用贝特类药物(建议;B 级证据)。

高 TG 血症可引发急性胰腺炎,因此若患者 TG $>$ 5.6 mmol/L 时,可在生活方式干预的基础上首选降 TG 药物治疗(如贝特类,或高纯度鱼油 0.5~1.0 g/次),以减少发生急性胰腺炎的风险^[17](推荐;C 级证据)。

前瞻性流行病学研究和 meta 分析均证实,高 TG 水平与 ASCVD 发生相关,与 T2DM 患者的大血管和微血管事件的残留风险相关。多项 RCT 也检验了此类药物预防 CHD 的作用。非诺贝特干预及减少糖尿病心脏事件研究(FIELD)^[22]和糖尿病患者心血管风险干预研究(ACCORD)^[23]的亚组分析均提示在高 TG/低 HDL-C 的糖尿病患者中,非诺贝特治疗可使 ASCVD 风险减少 30% 左右。Meta 分析表明,贝特类药物可使 CHD 风险降低约 25%,CHD 死亡率降低约 10%。苯扎贝特心肌梗死预防研究(BIP)^[24]和苯扎贝特冠状动脉粥样硬化干预研究(BECAIT)^[25]证实,苯扎贝特治疗可以缓解 ASCVD 的进展。因此,经过中等强度的他汀类药物治疗后 non-HDL-C 仍不达标者,特别是 TG \geq 2.3 mmol/L,可在他汀类药物治疗基础上加用贝特类药物^[17](建议;B 级证据),如非诺贝特或苯扎贝特,或高纯度鱼油。但在老年、严重肝肾疾病、甲状腺功能减退等特殊情况下,应慎用他汀联合贝特类药物,并严密监测和随访,一旦出现异常,及时停药。

3. 其他药物

推荐 11:胆固醇吸收抑制剂依折麦布和 PCSK9 抑制剂可作为他汀不耐受或单药治疗 LDL-C 不能达标时的联合用药(建议;A 级证据)。

在 T2DM 患者中进行的终止糖尿病患者动脉粥样硬化研究(SANDS)^[26]、依折麦布/辛伐他汀疗效国际试验(IMPROVE-IT)研究^[27]显示,选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布联合他汀治疗进一步降低主要心血管终点事件风险(HR:0.936, P=0.016),且安全性良好。PCSK9 抑制剂是一类新型的降胆固醇治疗药物,Meta 分析结果显示^[28],PCSK9 抑制剂可降低心肌梗死(OR:0.49, P=0.03)和全因死亡率(OR:0.45, P=0.015)。胆固醇吸收抑制剂依折麦布和 PCSK9 抑制剂可作为他汀不耐受或单药治疗 LDL-C 不能达标时的联合用药^[3](建议;A 级证据),但其长期以及在糖尿病患者中的疗效和安全性仍有待进一步的探讨。

Meta 分析证明,烟酸单药或联合他汀治疗可有效改善糖尿病患者的血脂异常,但长期治疗可升高空腹血糖(+0.085 mmol/L, P<0.05)^[29]。此外,目前没有确切证据证明烟酸用于糖尿病患者中可降低心血管事件风险,而烟酸与他汀联合的终点事件研究——干预对全球卫生健康的影响研究(AIM-HIGH)^[30],因可能增加缺血性卒中风险(1.6%对0.9%)而提前终止。因此,不推荐 T2DM 合并血脂异常患者使用烟酸。

(四)长期维持治疗

推荐 12:T2DM 血脂异常患者的调脂治疗在血脂达标后,仍需长期维持治疗(推荐;A 级证据)。

T2DM 血脂异常患者的调脂治疗在血脂达标后,仍需长期维持治疗(推荐;A 级证据)。已有证据表明,长期调脂治疗可给患者带来更大的获益。由于炎症和不稳定状态会持续一段时间,如 T2DM 患者发生了急性冠状动脉综合征(ACS)事件后,他汀类药物强化治疗应至少坚持 2 年,此后用有效剂量长期治疗。而在治疗期间,需对 T2DM 患者加强健康教育与管理,强调血脂异常的危害、达标及长期治疗的获益等,提高患者长期治疗依从性。

(五)提高患者治疗依从性

T2DM 患者往往需要长期降胆固醇治疗,而不依从用药占据治疗失败的 30%~50%,并导致各种不良后果,包括增加住院率和医疗费用等。因此,在 T2DM 患者就诊时应评估其生活方式干预及药物治疗的依从性,发现其(可能)存在的问题、障碍或不良反应,并将血脂水平及控制目标等信息持续向患者反馈。必要时组建多学科治疗团队,包括内分泌代谢病科医师、心血管病科医师、脑血管病科医师、营养专家、运动医学专家、护师、药剂师等,以帮助患者解决依从性问题。

六、T2DM 患者特殊情况下的血脂管理

(一)T2DM 合并肝病或肝功能异常

推荐 13:当血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门

冬氨酸氨基转移酶 (AST) < 2.5 × 正常上限值 (ULN), 同时总胆红素 (TBil) 正常, 可观察, 无需调整剂量; 如血清 ALT 或 AST 2.5 ~ 3.0 × ULN 时, 可减量; 如血清 ALT 或 AST ≥ 3.0 × ULN 时, 应停药; 当 ALT 恢复正常时, 可酌情再次加量或换药。

1. T2DM 合并慢性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、代偿期肝硬化患者在无肝功能不全征象时可安全使用他汀类药物, 通常无需减小剂量^[31]。在糖尿病前期/T2DM 患者以及活检证实的 NASH 患者中采用他汀类药物治疗是安全的。考虑到他们心血管疾病的高风险, 对这类人群应该鼓励服用他汀类药物^[32]。他汀类药物与治疗感染 (如乙型和丙型肝炎) 的药物同时使用时, 应了解两类药物之间的相互作用, 如果存在药物的相互作用, 应更换一种与治疗感染无相互影响的他汀类药物或者限制其在最低的剂量使用。

2. 他汀类药物本身可引起肝功能受损, 主要表现为转氨酶升高, 发生率约 0.5% ~ 3.0%, 常见于开始用药或增大剂量的 12 周内^[33], 且呈剂量依赖性, 极少引起肝衰竭^[34]; 当血清 ALT 或 AST < 2.5 × ULN, 同时 TBil 正常, 可观察, 无需调整剂量; 如血清 ALT 或 AST 2.5 ~ 3.0 × ULN 时可减量; 如血清 ALT 或 AST ≥ 3.0 × ULN 时应停药; 当 ALT 恢复正常时, 可酌情再次加量或换药。

3. 失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证^[35]。

(二) T2DM 合并 CKD

推荐 14: 当合并 CKD1 ~ 2 期, 他汀类药物的使用无须减量; 当合并 CKD3 期, 除普伐他汀限制使用, 阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀均无须减量; 当合并 CKD4 期, 阿托伐他汀可无须减量, 辛伐他汀应减量使用, 而氟伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀均应限制使用; 当合并 CKD5 期, 透析前使用他汀治疗的患者, 他汀类药物谨慎续用; 不推荐在此期起始他汀治疗。

Meta 分析结果^[36]显示他汀对肾功能无不良影响, 在患者可耐受的前提下, 推荐 T2DM 合并 CKD 患者在血脂异常时应接受他汀治疗。

当合并 CKD1 ~ 2 期, 他汀类药物的使用无须减量 (图 3); 当合并 CKD3 期, 除普伐他汀限制使用, 阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀均无须减量; 当合并 CKD4 期, 阿托伐他汀可无须减量, 辛伐他汀应减量使用, 而氟伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀均应限制使用; 当合并 CKD5 期, 透析前使用他汀治疗的患者, 他汀类药物谨慎续用; 不推荐在此期起始他汀治

CKD分期	1-2	3	4	5
阿托伐他汀	绿色	绿色	绿色	红色
辛伐他汀	绿色	绿色	黄色	红色
氟伐他汀	绿色	绿色	红色	红色
瑞舒伐他汀	绿色	绿色	红色	红色
普伐他汀	绿色	红色	红色	红色

注: CKD: 慢性肾脏病

图 3 糖尿病肾病不同 CKD 分期时他汀类药物的使用原则

疗^[37]。

CKD 患者是他汀引起肌病的高危人群, 尤其是在肾功能进行性减退或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) < 30 ml · min⁻¹ · 1.73 m²) 时, 并且发病风险与他汀剂量密切相关, 故应避免大剂量应用。中等强度他汀治疗 LDL-C 不能达标时, 推荐联合应用依折麦布^[38]。

(三) 老年 T2DM

老年人大多有不同程度的肝肾功能减退, 或常患多种慢性疾病, 需服用多种药物, 需注意药物间的相互作用和不良反应; 调脂药物剂量的选择需要个体化, 起始剂量不宜太大; 当老年患者年龄 > 75 岁时, 不推荐高强度他汀治疗, 推荐中等强度他汀治疗^[39], 并根据治疗效果调整调脂药物剂量和监测肝肾功能、肌酸激酶。

七、T2DM 患者血脂管理中药物不良事件的监测和处理

推荐 15: 大多数患者对他汀类的耐受性良好。

推荐 16: 在服用他汀类药物期间出现肌肉不适或无力症状以及排褐色尿时, 应及时监测肌酸激酶 (CK), 注意排除甲状腺功能低下、过度运动等导致的肌肉症状和/或肌酶升高。如果发生或高度怀疑肌炎, 应立即停止他汀治疗。

推荐 17: 长期服用他汀类药物可能引起血糖异常和增加新发糖尿病的风险。

推荐 18: Meta 分析和中国多中心研究数据显示, 他汀与非诺贝特联用, 可进一步改善血脂谱、显著提高血脂达标率, 且耐受性良好。因此, 可使用他汀与非诺贝特合用, 避免与吉非贝齐合用, 应用时应加强临床监测, 警惕不良反应的发生。

使用调脂药过程, 尤其联合用药者应密切监测安全性, 特别在高龄、低体重、多系统疾病、同时使用多种药物、围手术期等患者更应加强监测。

大多数患者对他汀类的耐受性良好^[40]。常见不良反应包括头痛、失眠、抑郁、以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状, 通常较轻且短暂, 常不需要特

殊治疗^[40]。但仍有极少数病例发生肝脏转氨酶如 ALT 和 AST 升高,且呈剂量依赖性。因此建议在治疗前和开始治疗后 4~8 周复查肝功能,如无异常,则逐步调整为 6~12 个月复查 1 次;如 AST 或 ALT 超过 3 倍正常上限值,应暂停给药,且仍需每周复查肝功能,直至恢复正常。轻度的肝酶升高小于正常值上限 2.5 倍并不是治疗的禁忌证,患者可以继续服用他汀,部分患者升高的 ALT 可能会自行下降^[40]。

用药过程仅有血 CK 升高而不伴肌痛或肌无力等其他肌损伤证据,则不考虑他汀所致肌损伤。在服用他汀类药物期间出现肌肉不适或无力症状以及排褐色尿时,应及时检测 CK,注意排除甲状腺功能低下、过度运动等导致的肌肉症状和(或)肌酶升高。如果发生或高度怀疑肌炎,应立即停止他汀治疗。如果患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,CK 不升高或中度升高(3~10×ULN),应进行随访、每周检测 CK 水平,直至排除了药物作用;如肌肉症状恶化,应及时停药。如果患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,且连续检测 CK 呈进行性升高,应慎重考虑减少他汀剂量或暂时停药。然后决定是否或何时再开始他汀类药物治疗。一旦患者发生横纹肌溶解,应停止他汀类药物治疗,必要时住院进行静脉内水化治疗。

长期服用他汀类药物可能引起血糖异常和增加新发糖尿病的风险。对 13 项随机对照临床研究进行的 meta 分析中,他汀治疗组新发糖尿病风险增加 9%^[41]。关于他汀类药物的类效应的研究发现,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀在正常人和 T2DM 患者中都具有类似的、对血糖调控的不良影响,而匹伐他汀和普伐他汀对血糖调节具有较中性的作用^[16]。目前发现他汀引发新发糖尿病的可能机制有:增加其他致糖尿病的危险因素、损伤胰岛 β 细胞、降低胰岛素敏感性等。一个遗传学随机试验发现他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性,可引起体重增加,从而增加新发糖尿病的风险。在另一项 meta 分析中,高剂量他汀治疗比中等剂量他汀增加新发糖尿病的风险 12%^[42],提示他汀引发新发糖尿病与剂量相关。但他汀对心血管疾病的总体益处与新发糖尿病风险之比是 9:1^[43],他汀类药物对心血管疾病的保护作用远大于新发糖尿病风险。使用中等强度他汀不仅有效降低心脑血管事件,同时安全性和耐受性良好。现有数据表明,如果有在使用他汀类出现血糖不良反应,通常反应小且可通过调整血糖控制方案减弱该反应^[44]。而他汀减少有糖尿病风险患者的心脑血管事件的获益已得到充分肯定。因此,T2DM 患者使用他汀治疗期间,着重于通过减轻体重或降糖药物来控制血

糖和 HbA_{1c},并提供适当的饮食与运动建议。

贝特类最常见的不良反应为胃肠道不适,多为轻微的恶心、腹泻和腹胀等。另外,偶见皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹、脱发、头痛、失眠和性欲减退等。长期服用贝特类时,需要警惕药物引起的肝、肾功能损害,因此在治疗开始后半个月应该监测肝、肾功能;个别患者服药后可能发生药物性横纹肌溶解症,若有上述症状,则应该立即检测血 CK 水平^[45]。另外,贝特类可使胆结石的发生率升高,个别患者服药后白细胞、红细胞和嗜酸性粒细胞可能减少,因此若有相应的症状和体征,应该进行相应的监测。

烟酸可导致糖代谢异常或糖耐量恶化,一般不推荐在糖尿病患者中使用。若必须使用,应该定期监测血糖水平^[46]。

T2DM 患者常为混合型血脂异常,临床可能需要他汀类与贝特类药物联合应用,两药联用可能会增加不良反应的几率^[47]。Meta 分析共纳入 13 项非诺贝特他汀联用随机对照临床研究中的 7 712 例受试者数据,结果显示^[48],联合治疗组尽管肝酶升高发生率有所升高,但因肝功能异常停药的患者比例并未增加,且 CK 升高、因肌病停药发生率在联合治疗组和单药组间无统计学差异,说明他汀与非诺贝特联用耐受性良好。中国多中心研究数据显示,他汀与非诺贝特联用,可进一步改善血脂谱、显著提高血脂达标率,且耐受性良好。因此,可使用他汀与非诺贝特合用,避免与吉非贝齐合用,应用时应加强临床监测,警惕不良反应的发生。

八、T2DM 患者常用药物对血脂的影响

推荐 19:在临床中,T2DM 患者一些常用的药物会影响患者的血脂水平,临床医师在处方药物时应该考虑到这些潜在的药物作用。

在临床中,T2DM 患者一些常用的药物会影响患者的血脂水平,可能会对患 ASCVD 的风险产生影响。有些药物对血脂的影响可能显著,但大多数影响较小(附表 5)。当 T2DM 患者同时服用多种药物时,其累积效应不容忽视。因此,临床医师在处方药物时,应该考虑到这些潜在的药物作用,以免使患者承受不必要的风险。

九、T2DM 患者的血脂异常预防策略

推荐 20:治疗性生活方式改变不仅是治疗 T2DM 患者血脂异常的基础,更是预防 T2DM 患者血脂异常的根本手段。

治疗性生活方式改变不仅是治疗 T2DM 患者血脂异常的基础,更是预防 T2DM 患者血脂异常的根本手段^[49]。因此,应教育患者调整饮食结构,并提倡健康

生活方式。调整饮食结构包括控制总热量、减少饱和脂肪酸的摄入、增加不饱和脂肪酸的摄入、控制胆固醇的摄入、增加富含维生素、纤维等食物。健康生活方式包括减肥、戒烟、控制酒精、限制食盐、坚持有氧运动、注重心理健康、保持乐观豁达的生活态度等^[50]。这些均可以有效预防 T2DM 患者的血脂异常。

十、总结

总之,遵循专家共识中血脂异常的个体化处理原则,确定 T2DM 患者调脂治疗的具体目标值,选用合适的调脂药物、剂量及疗程,是改善 T2DM 伴血脂代谢异常患者临床预后的关键所在。他汀类药物是首选的降脂药物,在兼顾疗效、安全及费用的基础上可选用中等

强度他汀,适合大部分 T2DM 合并血脂异常患者降脂治疗。若血脂未达预期目标,则在强化生活方式干预的同时,加用其他非他汀类药物如贝特类药物或依折麦布。血脂达标后,仍需长期维持治疗。治疗性生活方式改变不仅是治疗 T2DM 患者血脂异常的基础,更是预防 T2DM 患者血脂异常的根本手段。

参与制定本共识专家名单(按姓氏笔划排序):

马慧娟、王桂侠、王晓黎、包玉倩、母义明、邢小燕、曲伸、任建民、刘建民、刘建英、闫朝丽、池海谊、严励、李强、李燕、杨静、肖文华、吴伟华、谷伟军、张巧、陈涛、陈寒蓓、陈璐璐、念馨、周红文、洪天配、高政南、高凌、高聆、郭清华、黄知敏、崔璨、梁自文、焦凯、曾天舒、赖晓阳、廖涌、滕卫平

致谢:感谢郭畅、孙懿琼、郭琳博士在收集资料工作中的贡献

附录:

附表 1 临床实践建议的证据分级体系

证据等级	说明
A	从高质量、有广泛代表性、有足够检验效能的随机对照临床试验获得的明确证据,包括: 从高质量的多中心试验获得的证据 从有质量分级的 meta 分析获得的证据 符合诸如牛津循证医学中心制订的“全或无”定律,有说服力的非试验性证据 从高质量、有足够检验效能的随机对照临床试验获得的支持性证据,包括: 从 ≥1 个研究单位的高质量临床试验获得的证据 从有质量分级的 meta 分析获得的证据
B	从高质量队列研究获得的支持性证据 从高质量前瞻性队列研究或档案获得的证据 从高质量队列研究 meta 分析获得的证据 从高质量病例对照研究获得的支持性证据
C	从对照差或无对照的研究获得的支持性证据 从带有 ≥1 个较大或 ≥3 个较小足以影响结果的方法缺陷的随机临床试验获得的证据 从具有高度倾向性的观察研究(例如与过去的对照组进行比较的病例总结)获得的证据 从病例总结或病例报告获得的证据 在证据分量上有争论的证据
E	专家共识或临床经验

附表 2 他汀类药物在糖尿病患者中降胆固醇治疗的循证证据

研究	例数	入选人群	治疗	随访时间	LDL-C (mmol/L)		主要终点
					基线	治疗后	
CARDS (2004) ^[13]	2 838	40~75 岁 2 型糖尿病患者,无 CVD 病史但伴有至少 1 项危险因素(高血压、视网膜病变、蛋白尿、吸烟),且 LDL-C < 4.14 mmol/L, TG < 6.78 mmol/L	阿托伐他汀 10 mg/d 对安慰剂	3.9 年	3.04 对 3.02	2.11 对 3.12 (P < 0.000 1)	主要心血管事件,包括 ACS、冠脉重建或卒中 5.8% 对 9.0% (RR: -37%, P = 0.001)
4D (2005) ^[20]	1 255	18~80 岁 2 型糖尿病患者,维持血透治疗 < 2 年,且 2.1 mmol/L < LDL-C < 4.9 mmol/L, TG < 11.3 mmol/L	阿托伐他汀 20 mg/d 对安慰剂	4.0 年	3.13 对 3.23	1.86 对 3.10	复合终点:任意首次发生心源性死亡、致死性卒中、非致死性心梗或非致死性卒中 37% 对 38% (RR: -8%, P = 0.37)
ASPEN (2006) ^[51]	2 410	40~75 岁符合 WHO 定义 ≥ 3 年 2 型糖尿病患者,如合并心梗或 3 个月内未行介入手术,LDL-C ≤ 3.6 mmol/L;或无合并心梗,则 ≤ 4.1 mmol/L, TG ≤ 6.8 mmol/L	阿托伐他汀 10 mg/d 对安慰剂	4.0 年	2.92 对 2.95	2.04 对 2.92 (P < 0.000 1)	复合终点:心血管死亡、非致死性心梗、非致死性卒中、血管再通、冠状动脉旁路(搭桥)手术、心脏骤停复苏、恶化或非稳定性心绞痛需住院 13.7% 对 15.0% (HR: -10%, P = 0.34)
CARE 糖尿病亚组 (1998) ^[52]	586	在随机前 3~20 个月曾发心梗 21~75 岁男性和绝经后妇女糖尿病患者,TC < 6.21 mmol/L, 2.97 mmol/L < LDL-C < 4.50 mmol/L, TG < 3.95 mmol/L	普伐他汀 40 mg/d 对安慰剂	5.0 年	ND	ND	CHD 死亡、非致死性心梗 17.7 对 20.4% (RR: -13%)
4S 糖尿病亚组 (1999) ^[18]	483	冠心病(心绞痛或陈旧性心梗),血清胆固醇水平为 5.5~8.0 mmol/L 的糖尿病患者	辛伐他汀 20~40 mg/d	5.4 年	ND	ND	总死亡率 OR: -21% (P = 0.34)

(续附表 2)

研究	例数	入选人群	治疗	随访时间	LDL-C (mmol/L)		主要终点
					基线	治疗后	
HPS 糖尿病亚组 (2003) [53]	5 963	40 ~ 80 岁伴有冠心病高危因素 ^a 的空腹胆固醇 ≥ 3.5 mmol/L 的糖尿病患者	辛伐他汀 40 mg/d 对安慰剂	5.0 年	3.2	组间差 0.9	首次主要血管事件,包括主要冠脉事件、卒中或血管重建 20.2% 对 25.1% ($RR: -22\%$, $P < 0.0001$)
GREACE 糖尿病亚组 (2003) [54]	313	确诊 CHD (心梗史或至少一根冠脉 70% 阻塞,冠脉造影记录) 的糖尿病患者, <75 岁, LDL-C > 2.6 mmol/L, TG < 4.5 mmol/L	阿托伐他汀 10 ~ 80 mg/d 对正常护理	3.0 年	4.9 对 4.9	2.5 对 4.7 ($P < 0.0001$)	全因死亡、冠脉死亡、冠脉发病率 (非致死性心梗、血运重建、非稳定性心绞痛以及心衰)、卒中 12.5% 对 30.3% ($RR: -58\%$, $P < 0.0001$)
LIPID 糖尿病亚组 (2003) [55]	1 077	57 ~ 68 岁,纳入前 3 ~ 36 个月有心梗史或非稳定性心绞痛, $4.0 < TC < 7.0$ mmol/L, TG < 5.0 mmol/L 的糖尿病患者	普伐他汀 40 mg/d	6.1 年	3.70	ND	CHD 死亡或非致死性心梗 23.4% 对 19.6% ($RR: -19\%$, $P = 0.11$)
ASCOT-LLA 糖尿病亚组 (2005) [56]	2 532	至少符合以下中两条的 2 型糖尿病患者: ≥ 55 岁男性,微量白蛋白尿或蛋白尿, TC/HDL-C ≥ 6 , 早发冠心病家族史, 左心室肥大, 其他特殊心电图异常, 外周动脉疾病, 既往脑卒中, 或短暂性脑缺血发作	阿托伐他汀 10 mg/d 对安慰剂	3.3 年	3.3 对 3.3	2.15 对 3.02	非致死性心梗和致死性 CHD 9.2% 对 11.9% ($HR: 0.77$, $P = 0.036$)
PROVE IT-TIMI 22 糖尿病亚组 (2006) [57]	978	10 天内发生过 ACS 后至少 24 h 内稳定的糖尿病患者	阿托伐他汀 80 mg/d 对普伐他汀 40 mg/d	2.0 年	2.61 对 2.61	1.47 对 2.09 ($P < 0.0001$)	复合终点: 随机后至少 30 天内死亡、心梗、需住院的非稳定性心绞痛, 行 PCI 或冠脉搭桥术的血运重建或随访卒中 28.4% 对 31.8% ($HR: 0.88$, $P = 0.28$)
TNT 糖尿病亚组 (2006) [58]	1 501	35 ~ 75 岁, 具有 CHD 临床证据 (既往心梗、既往或现行心绞痛, 动脉粥样硬化性 CHD 或既往冠脉血运重建术) 的糖尿病患者	阿托伐他汀 10 mg/d 对阿托伐他汀 80 mg/d	4.9 年	2.50 对 2.47	2.5 对 2.0 ($P < 0.0001$)	首次发生主要心血管事件 (CHD 死亡、非致死性非手术相关心梗、心脏骤停复苏、致死或非致死性卒中) 17.9% 对 13.8% ($HR: 0.75$, $P = 0.026$)
MEGA 糖尿病亚组 (2008) [59]	1 746	40 ~ 70 岁男性和绝经后女性, $5.69 < TC < 6.98$ mmol/L, 无 CHD 或卒中既往史的糖尿病患者	普伐他汀 10 ~ 20 mg/d 联合饮食对饮食	5.3 年	4.86 对 4.05	3.29 对 3.85 ($P < 0.05$)	复合终点: 首次 CHD, 包括致死、非致死性心梗, 心源性和猝死, 冠脉血运重建以及心绞痛 7.5 对 10.9/1 000 患者·年 ($HR: 0.71$)
SPARCL 研究糖尿病亚组 (2011) [44]	794	>18 岁, 随机化前 1 ~ 6 个月内有缺血性或出血性卒中或 TIA 既往史的糖尿病患者	阿托伐他汀 80 mg/d 对安慰剂	4.9 年	3.39 对 3.43	2.06 对 2.99 ($P < 0.001$)	缺血性卒中或 TIA 后随机化至非致死或致死性卒中的时间 14.9% 对 21.3% ($P = 0.08$)

注:^a冠心病高危因素:既往冠心病史,非冠状动脉阻塞,糖尿病,正在治疗的高血压;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;CARDS:协作阿托伐他汀糖尿病研究;CVD:心血管疾病;TG:三酰甘油;ACS:急性冠状动脉综合征;ASPEN:阿托伐他汀预防冠心病研究;WHO:世界卫生组织;CARE:中国医师心血管风险评估;TC:总胆固醇;ND:无数据;CHD:冠状动脉疾病;4S:斯堪地那维亚辛伐他汀生存研究;HPS:心脏保护研究;GREACE:希腊阿托伐他汀及冠心病评估;LIPID:缺血性疾病长期普伐他汀干预试验;ASCOT-LLA:盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究降脂分支;PROVE IT-TIMI 22:强化降脂治疗在急性冠脉综合征中的应用;MEGA:普伐他汀用于日本成年人心血管疾病一级预防研究;SPARCL:强化降脂治疗预防卒中研究

附表 3 他汀类药物治疗的剂量强度

高强度他汀	中强度他汀	低强度他汀
每日剂量平均可降低 LDL-C $\geq 50\%$	每日剂量平均可降低 LDL-C 30% ~ <50%	每日剂量平均可降低 LDL-C <30%
阿托伐他汀 40(80) mg	辛伐他汀 20(40) mg	辛伐他汀 10 mg
瑞舒伐他汀 20(40) mg	阿托伐他汀 10(20) mg	普伐他汀 10 ~ 20 mg
	瑞舒伐他汀 5(10) mg	洛伐他汀 20 mg
	普伐他汀 40(80) mg	氟伐他汀 20 ~ 40 mg
	洛伐他汀 40 mg	匹伐他汀 1 mg
	氟伐他汀 XL 80 mg	
	氟伐他汀 40 mg bid	
	匹伐他汀 2 ~ 4 mg	

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

附表 4 贝特类药物在糖尿病患者中的循证证据

研究名称	研究对象	样本量 (例)	贝特类药物	主要终点	研究时间 (年)	主要终点结果 [% (P 值)]	亚组分析	主要终点亚组结果 [% (P 值)]
FIELD ^[22]	2 型糖尿病	9 795	非诺贝特	非致死性心肌梗死/冠心病死亡	5.0	-11.0(0.16)	TG ≥ 2.3 mmol/L, HDL-C ≤ 1.1 mmol/L	-27.0(0.005)
ACCORD ^[23]	2 型糖尿病, 心血管病或者 ≥ 2 个心血管危险因素, 他汀治疗基础上	5 518	非诺贝特	非致死性心肌梗死/非致死性中风/心血管病死亡	4.7	-0.8(0.32)	TG ≥ 2.3 mmol/L, HDL-C ≤ 0.9 mmol/L	-31.0(0.030)
BIP ^[24]	冠心病	3 090	苯扎贝特	非致死性心肌梗死/冠心病死亡	6.2	-7.3(0.24)	TG ≥ 2.3 mmol/L	-39.5(0.020)

(续附表 4)

研究名称	研究对象	样本量 (例)	贝特类药物	主要终点	研究时间 (年)	主要终点结果 [% (P 值)]	亚组分析	主要终点亚组结果 [% (P 值)]
HHS ^[60]	非 HDL-C>5.2 mmol/L	4 081	吉非贝齐	心肌梗死/心脏猝死	5.0	-3.4(0.02)	TG>2.3 mmol/L, LDL-C/HDL-C>5	-71.0(0.005)
VA-HIT ^[61]	冠心病, HDL-C≤1.0 mmol/L	627	吉非贝齐	非致死性心肌梗死/冠心病死亡	1.8	-22.0(0.06)	糖尿病	-32.0(0.004)

注:FIELD:非诺贝特干预降低及减少糖尿病心脏病事件研究;TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;ACCORD:糖尿病患者心血管风险干预研究;BIP:苯扎贝特心肌梗死预防;HHS:赫尔辛基心脏研究;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;VA-HIT:退伍军人高密度脂蛋白干预试验

附表 5 T2DM 患者常用药物对血脂的影响^[62]

药品种类	通用名	TG	HDL-C	LDL-C	药品种类	通用名	TG	HDL-C	LDL-C
降糖药					减重药				
双胍类	二甲双胍	↓	轻度 ↑	↓	奥利司他		↓	↓/↔	↓
TZD	吡格列酮	↓	↑	↑	氯卡色林		↓	↔/↑	↓
磺脲类	罗格列酮	↑	↑	↑	托吡酯		↓	↑	↓
	格列本脲	↓/↔	↔	↓/↔	纳曲酮		↓	↑	↓/↔
	格列齐特	↓	↔	↔	抗菌药				
DPP-4 抑制剂	格列美脲	↔	↔	↔	甲硝唑		↔	↔	↓
	西格列汀	↓	↔	↔	环丙沙星		↔	↑	↔
	维格列汀	↓	↔	↓	止痛药				
GLP-1 受体激动剂	沙格列汀	↔	↔	↔	NSAID	如:布洛芬	↔	↔	↔
	阿格列汀	↓	↔	↓	阿司匹林		↓	↔	↓
	艾塞纳肽	↓	↑	↓	避孕药				
SGLT2 抑制剂	利拉鲁肽	↓	↑	↓	第 2 代孕激素	如:左炔诺孕酮	↑	↑	↓
	坎格列净	↓	↑	↓	第 3 代孕激素	如:地索高孕酮	↑	↓	↑
	达格列净	↔	↑	↑	激素替代治疗				
α-糖苷酶抑制剂	依帕列净	↔	轻度 ↑	↑	单一雌激素		-	↑	↓
	阿卡波糖	↓	↔/↑	↔	经皮 17β-雌二醇		↔	↔	↔
	米格列醇	↔	↔	↔	口服雌激素/DMPA		-	-	-
胰岛素	多种剂型	↓	↑	↔	其他				
多巴胺受体激动剂	溴隐亭	↓	↔	↔	糖皮质激素	如:强的松	↑	↑	↑
胆汁酸螯合剂	考来维仑	↑	轻度 ↑	↓	维生素 D		↔	轻度 ↑	↔
降压药					维生素 B12		↓	↑	↓
噻嗪类利尿剂		↑	↔	↑	维生素 C		↔	↔	↓
ACEI 类		↓	↔/↑	↓/↔	不饱和脂肪酸		↓	↑	↓
ARB 类		↓	↑/↔	↓					
老 β-受体阻滞剂	如:普萘洛尔	↑	↓	↔					
新 β-受体阻滞剂	如:奈比洛尔	↔	↔	↓					

注: TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;↑:升高具有统计学差异;↓:降低具有统计学差异;↔:无统计学差异;-:不明确;TZD:噻嗪烷二酮;DPP-4:二肽基肽酶 4;GLP-1:胰升糖素样肽 1;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2;SGLT2;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂;NSAID:非甾体类抗炎药;DMPA:醋酸甲羟孕酮

参 考 文 献

[1] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients [J]. Am J Med, 2013, 126 (10): 925. e11-e22. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2013. 02. 035.

[2] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2011 年) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28 (9): 700-703. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2012. 09. 002.

[3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 [J]. Diabetes Care, 2016, 39 (Suppl 1): S1-S112. DOI: 10. 2337/dc16-S001.

[4] Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults [J]. JAMA, 1999, 281: 1291-1297. DOI: 10. 1001/jama. 281. 14. 1291.

[5] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (14): 1113-1132. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2010. 05. 034.

[6] McCalla DR, Olive P, Tu Y, et al. Nitrofurazone-reducing enzymes in E. coli and their role in drug activation in vivo [J]. Can J Microbiol, 1975, 21 (10): 1484-1491.

[7] Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management [J]. Drugs, 2013, 73 (4): 327-339. DOI: 10. 1007/s40265-013-0023-5.

[8] 张臻, 周翔海, 纪立农. 中国人群及糖代谢异常人群血脂异常的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (8): 754-756. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2016. 08. 021.

[9] Bardi G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications [J]. Rev Diabet Stud, 2012, 9 (2-3): 82-93. DOI: 10. 1900/RDS. 2012. 9. 82.

[10] Rosenblit PD. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? [J] Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 95. DOI: 10. 1186/s12933-016-0412-7.

- [11] Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016 [J]. *J Clin Lipidol*, 2016,10(1 Suppl):S1-S43. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.002.
- [12] Di AE, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (18): 1993-2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619.
- [13] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women [J]. *Circulation*, 2012, 125 (18): 2212-2221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065904.
- [14] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (6): 580-591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (10): 893-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.10.020.
- [16] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129 (25 Suppl 2): S1-S45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- [17] Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1996, 7(3):167-171.
- [18] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9 (2): 129-169. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [19] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.08.003.
- [20] Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (3): 238-248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
- [21] HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (17): 1279-1291. DOI: 10.1093/eurheartj/eh055.
- [22] 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): randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 67667-2.
- [23] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (17): 1563-1574. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.
- [24] Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of increasing serum high-density lipoprotein cholesterol and reducing triglycerides in patients with clinically manifest atherosclerotic heart disease (the Bezafibrate Infarction Prevention Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 71 (11): 909-915.
- [25] Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32 (6): 1648-1656.
- [26] Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (25): 2198-2205. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.031.
- [27] Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population [J]. *Am Heart J*, 2014, 168 (2): 205-212. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.
- [28] Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163 (1): 40-51. DOI: 10.7326/M14-2957.
- [29] Ding Y, Li Y, Wen A. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (5): 838-844. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.09.019.
- [30] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*. 2011, 365 (24): 2255-2267. DOI: 10.1056/NEJMoa1107579.
- [31] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (8A): 77C-81C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
- [32] Bril F, Portillo SP, Lomonaco R, et al. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (8): 2950-2961. DOI: 10.1210/jc.2017-00867.
- [33] Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (20): 2395-2410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.
- [34] Marcum ZA, Vande GJP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10 (4): 264-271. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002.
- [35] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [36] Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 72: 35-44. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.03.007.
- [37] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6 (11): 792-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- [38] Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease [J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (5): 785-794. e10. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
- [39] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (5): 467-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.05.020.
- [40] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共

- 识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (11): 890-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.002.
- [41] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9716): 735-742. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- [42] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305 (24): 2556-2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- [43] Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26 (4): 342-347. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3283470359.
- [44] Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68 (10): 1245-1251. DOI: 10.1001/archneurol.2011.146.
- [45] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99 (6A): 3C-18C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016.
- [46] Ding Y, Li Y, Wen A. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (5): 838-844. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.09.019.
- [47] Choi HD, Shin WG, Lee JY, et al. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: a meta-analysis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 65-66: 23-30. DOI: 10.1016/j.vph.2014.11.002.
- [48] Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32 (6): 631-639. DOI: 10.65151ACS20160611A.
- [49] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (3): 720-732. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.001.
- [50] Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial [J]. *Circulation*, 2009, 119 (15): 2026-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809491.
- [51] Knopp RH, d'Emden M, Smilde 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) [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1478-1485. DOI: 10.2337/dc05-2415.
- [52] Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Case Investigators [J]. *Circulation*, 1998, 98: 2513-2519. DOI: 10.1161/01.CIR.98.23.2513.
- [53] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 (1): 84-113. DOI: 10.4158/EP151126.CS.
- [54] Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus [J]. *Angiology*, 2003, 54 (6): 679-690. DOI: 10.1177/000331970305400607.
- [55] Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (10): 2713-2721.
- [56] Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA) [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (5): 1151-1157.
- [57] Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, et al. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (19): 2323-2329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl220.
- [58] 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 Targets (TNT) study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (6): 1220-1226. DOI: 10.2337/dc05-2465.
- [59] Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes: diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199 (2): 455-462. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.027.
- [60] 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 [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317 (20): 1237-1245. DOI: 10.1056/NEJM198711123172001.
- [61] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6): 410-418. DOI: 10.1056/NEJM199908053410604.
- [62] Rosenblit PD. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 95. DOI: 10.1186/s12933-016-0412-7.

(收稿日期: 2017-06-29)

(本文编辑: 朱铤达)