

- 423-431.
- 3 Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*, 2000, 160:459-467.
  - 4 Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*, 1998, 81:582-587.
  - 5 Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Inves Drugs*, 2002, 11:1587-1604.
  - 6 Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002, 90:1084-1091.
  - 7 Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*, 2001, 23:1209-1230.
  - 8 Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, 107:2409-2415.
  - 9 Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4:779-790.
  - 10 Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*, 2003, 163:553-564.
  - 11 Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol*, 2002, 90:50K-60K.
  - 12 Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4:1901-1938.
  - 13 Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol*, 2003, 6:179-188.

## ·专题笔谈·

### 2型糖尿病患者应更加积极地调脂治疗

潘长玉

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是大、小血管并发症的高危人群,其中心血管并发症则是2型DM患者对生命威胁最为重要的并发症。DM的患病率在全球呈增长之势,尤以发展中国家为甚。在中国,DM的患病率在15年间增加2.5~3.0倍(1981, 0.86%; 1996, 2.5%)。患病人数列世界第二位,仅次于印度而高于美国。2型DM合并冠心病(coronary heart disease, CHD)的患病率以及所引起的死亡率,较非DM患者高2~4倍。一些流行病学调查显示,在2型DM确诊之前,其心血管危险因素早就出现。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,2型DM诊断后的头10年,有22%的患者发生心肌梗死、脑卒中或心绞痛。强化血糖控制可以明确地减少其微

血管并发症的危险性,但对大血管危险性的减少情况则相对不够明显。以上说明,通过单纯控制血糖,以此来完全消除2型DM患者的CHD危险性还不够,还需要多层面的积极防治措施。现在愈益认识到血脂异常是DM患者动脉粥样硬化相关性疾病的一个独立危险因素。多危险因素干预试验(MRFIT)均显示,DM患者( $n = 5163$ )的心血管死亡率增加3~4倍,其独立相关危险因素为血清胆固醇、血压和吸烟。UKPDS在其10年随访的2693例发生280例CHD的病例中,发现其重要危险因素乃是LDL-C升高,HDL-C降低或HbA1c升高等。中国的DM患者也存在着多种危险因素,血脂紊乱高达48%( $n = 2430$ ,亚洲多国家资料分析,中国亚组,1999),脂质控制未达标率为78.6%。在住院的DM患者中,诊断明确的CHD患病率为35.3%(解放军总医院:680/1944例)。

2型DM的脂质异常包括:甘油三酯水平增高,

收稿日期:2005-04-06

作者单位:100853北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:潘长玉,女,1934年1月生,湖北省沙市人,医学本科,主任医师,教授,全军内分泌重点实验室主任。Tel:010-66939711

餐后高脂血症和过多脂质残粒堆积, LDL-C 水平增高, HDL-C 水平降低。以上异常均有致动脉粥样硬化的作用, 共同构成一组相关的危险因素。值得关注的是, 2 型 DM 患者小而致密的 LDL 组分增多。它有许多致动脉粥样硬化的特点, 例如在高血糖的情况下易被糖基化, 糖基化后不易被肝细胞中的 LDL 受体识别, 从而影响代谢; 而且还容易过氧化, 损伤血管内皮和平滑肌细胞; 另外小而致密的 LDL 对内皮细胞的穿透损伤比一般的 LDL 更明显。有数据提示, 小而致密的 LDL 造成心肌梗死的危险性要比大而稀疏的 LDL 高 3 倍以上。这在临床上评价血脂水平时应予以注意。

美国胆固醇计划成人治疗第三次指南(ATPⅢ)中, 明确将 DM 视为 CHD 的等危症。并主张对 DM 患者进行积极的降脂治疗。对 DM 血脂干预治疗的必要性不仅在于无心血管疾病病史的 DM 病人中患心血管疾病的危险性与已有心血管疾病病史的非 DM 患者相等, 而且很多研究显示, 仅仅血糖控制不能完全消除 DM 患者过高的 CHD 危险性。事实上, 大量循证医学证据显示: 干预血脂治疗降低 DM 患者发生 CHD 的危险性与普通人群相当, 甚至更为有效。如二级预防降脂研究中的斯基的纳维亚辛伐他汀生存研究(4S), 在胆固醇与复发性心脏事件(CARE), 普伐他汀对缺血性心脏病的长期干预(LIPID)和美国退伍军人管理局的 HDL-C 干预研究(VA-HIT), 非诺贝特 DM 动脉粥样硬化的干预研究(DAIS)等均获得令人信服的证据, 表明在确诊有 CHD 的大多数 DM 患者, 调脂治疗均能获益。CARE 研究包括了 586 例 DM 患者(占研究总体的 14%), 发现普伐他汀在 DM 患者中亦具有显著的降低冠脉事件的作用; LIPID 入选的是先前患过心肌梗死(占随机病人的 64%)或不稳定心绞痛(36%)的患者, 其中包括 782 例 DM 患者, 普伐他汀 40 mg/d 和安慰剂对比, CHD 事件(CHD 死亡或非致死性心肌梗死)在 DM 组减少 19%, 与非 DM 组比效果无显著性差异; VA-HIT 随机的是确诊有 CHD 的患者, 基线 HDL-C 低( $\leq 1.03$  mmol/L), LDL-C 不高, 对比吉非罗齐和安慰剂, 历时 7 年, 在 627 例 DM 亚组中, 联合终点(CHD 死亡, 非致死性心肌梗死和确诊的脑卒中)的相对危险降低 24%; DAIS 入选的 418 例全部是 DM 患者, 其中半数先前未诊断有 CHD。血浆 LDL-C 3.5~4.5 mmol/L, TG $\leq 5.2$  mmol/L。追踪观察 3 年, 服用微粒化非诺贝特(200 mg/d) 治疗组, 采用定量冠脉造影方法分析治疗前后冠脉管腔的变化。结果

表明非诺贝特治疗组 TC 下降 10%, LDL-C 下降 5%, TG 下降 29%, HDL-C 升高 8%; 定量冠脉造影显示, 与治疗前比较, 冠脉管腔变化在两组间比较差异有显著性意义( $P = 0.029$ )。以上使用他汀或贝特类药的二级预防主要研究证明, 干预血脂, DM 与非 DM 组同样获益, CHD 事件相对危险降低幅度相似。心脏保护研究(HPS)随机的患者中的 DM 患者近 6000 名, 半数没有闭塞性动脉粥样硬化疾病, 因此是一级/二级的干预研究, 对比辛伐他汀 40 mg/d 与安慰剂。在 DM 和非 DM 组, 联合终点(心脏性死亡, 非致死性心肌梗死, 脑卒中或冠状动脉血管重建)危险有类似程度的下降(下降 25%左右)。在没有动脉粥样硬化闭塞性疾病的 DM 患者亚组获益似乎更为显著, 终点事件减少了 33%。进一步亚组分析显示, 不同疗程、类型、控制状况、高龄(> 65 岁)、伴有高血压和基线胆固醇低于平均水平的 DM 患者都从他汀干预中获益, 终点事件危险降低 25%。阿托伐他汀 DM 协作研究(CARDS)是第一个专门针对 2 型 DM 患者的他汀治疗研究, 入选 2838 名无明确临床心血管疾病的 2 型 DM 患者(+1 个以上其它危险因素), 基线时平均 LDL-C 为 3.1 mmol/L (118 mg/dl), 其中 25% 的患者 LDL-C < 70 mg/dl, 其结果显示致死性 CHD 和非致死性心肌梗死, 脑卒中及总死亡率等主要心血管终点的相对危险性均达到显著意义的下降, 分别为 37%, 48% 和 27%。由此可见, 对无 CHD 史, 且 LDL-C 水平无显著升高的 2 型 DM 患者, 应用阿托伐他汀 10 mg/d 进行降脂治疗可以取得显著的临床益处; 2 型 DM 患者作为心血管高危人群, 应积极采取他汀治疗, 治疗不应仅仅遵循设定的 LDL-C 水平的阈值, 还应考虑整体心血管风险, 临床医师应尽快缩小治疗与筛查/监测血脂异常之间的差距, 提高 DM 患者血脂治疗率与达标率, 减少心肌梗死、卒中等危险事件的发生。美国糖尿病协会(ADA)鼓励应用他汀治疗, 在“... 40 岁以上的 DM 患者... 不需考虑基线 LDL 水平”; 美国胆固醇教育计划 ATPⅢ认为: DM 在 10 年内新发 CHD 的风险很高, 视 DM 为 CHD 等危症。由于发生过心肌梗死的 DM 患者, 不论在近期还是远期, 都具有非常高的死亡率, 因此应用更积极的预防策略是十分必要和可行的。

DM 患者存在多种血脂异常, 处理各种血脂异常原则亦不尽相同。根据各种血脂异常对 DM 患者发生 CHD 的危险性不同, 但应首先处理升高的 LDL-C 浓度及改变 LDL 的成分, 治疗目标要使

LDL-C < 100 mg/L。获益证据最充分的干预药物仍是他汀类。虽然由于胰岛素抵抗的存在,致使DM以及代谢综合征患者的血脂代谢异常经常表现为HDL-C低和TG高,但根据目前的循证医学的证据,只要LDL-C未达标,仍应首选他汀药治疗。从DM视为CHD等危症者的观点出发,对所有DM患者血脂异常的首要治疗目标,应是LDL-C < 100 mg/dl;中度高危,如基线或TLC时LDL-C为100~129 mg/dl,启用药物使LDL-C达到< 100 mg/dl。

从LDL-C水平制定控制方案:大部分患者需进行药物治疗,首要达到LDL-C < 100 mg/dl的目标水平,继而调节其它血脂及非血脂危险因素。高危或中度高危者已用药物治疗,建议治疗的强度应足以使LDL-C水平下降至少达30%~40%。对于极高危(极高危的工作定义=心血管疾病+①多重危险因素(特别是DM);②严重及未得到很好控制的危险因素(特别是长期吸烟);③代谢综合征的多重危险因素(特别是高甘油三酯 $\geq 200$  mg/dl+非-HDL-C $\geq 130$  mg/dl,伴有HDL-C < 40 mg/dl);④急性冠脉综合征病人)的患者其LDL-C目标值< 70 mg/dl可为一种治疗选择。根据CARDS和HPS证据可用统一固定剂量的他汀(阿托伐他汀10 mg/d,辛伐他汀40 mg/d),这一干预策略安全、可行、有效。如用大剂量或与贝特类合用时,需密切观察毒副作用。

最近,对HDL的研究大大增多,已经查明HDL通过胆固醇逆向运输、防止LDL的氧化和抗炎作用而起到保护心血管患病。许多研究从各方面来试图升高HDL-C,并有所进展。DM患者常合并有多种代谢紊乱,在重点讨论其血脂干预的目标及策略时,也要注意代谢异常的全面干预达标,只有这样才能取得更好的心血管病预防效果。

当前以临床心血管事件为终点,针对2型DM的大样本国际多中心长期血脂干预试验,正在进行的还有:微粒化非诺贝特DM血脂干预评估(FIELD),对8000例2型DM患者TG水平在90~450 mg/dl者进行调脂观察,其中6000例无CHD,为期5年,观察CHD的死亡及心肌梗死事件为一级终点。阿托伐他汀对DM的CHD终点预防研究(ASPEN),对2250例2型DM受试者予以阿托伐他汀10 mg和随机安慰剂对照,为期4年。由此可见,如此大样本、长时间,安慰剂随机对照的国际多中心试

验,其设计和实施无疑足以提示血脂异常干预治疗对DM心血管病影响的重要性。这些试验的结果也必将为DM合理治疗提供更多的信息和经验。

总之,我国DM的患病率正逐年增加,DM患者合并有血脂代谢异常者,DM心脑血管并发症的患病率和死亡率增加。因此对DM患者合并血脂异常者,在控制血糖、血压、体重、戒烟的同时,加强调脂治疗对降低动脉粥样硬化的进程是十分必要的。

#### 参考文献

- 1 Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, 1998, 21:1138-1145.
- 2 潘长玉,田慧. 糖尿病学. 中华老年医学杂志, 1999, 18: 278-279.
- 3 中华心血管疾病杂志编委会血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管杂志, 1997, 25: 169-175.
- 4 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: 2486-2497.
- 5 文重远,甘佩珍,李竟,等. 湖北9836人糖尿病流行病学调查. 湖北医科大学学报, 1997, 18: 236-238.
- 6 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-12.
- 7 Serruys PW. Lescol intervention prevention study. *JAMA*, 2002, 287: 3215-3222.
- 8 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 720-732.
- 9 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in collaboration atorvastatin diabetes study. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
- 10 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-1435.
- 11 Gmerek A, McClain R, Nowrocki J, et al. A 4-year placebo-controlled study of atorvastatin as prevention of CHD endpoints in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1997, 46(Suppl 1): 1379.