

2018 年美國糖尿病學會針對糖尿病合併血脂異常之標準治療建議

郝立智^{1,9} 張雅琦¹ 楊純宜² 范麒惠¹ 吳鈴鳳³
邵婉璇⁴ 黃孟華⁵ 奚明德^{6,9} 吳明瑞⁷ 林俊元⁸

高雄榮總台南分院¹ 新陳代謝科³ 護理部⁴ 營養科⁵ 神經科⁶ 病理檢驗科⁷ 腎臟科⁸
² 台南奇美醫院 內科部新陳代謝科
⁸ 台南市立醫院 內科部心臟科
⁹ 中華醫事科技大學

摘要

本篇文章主要是根據美國糖尿病學會 (ADA) 發布的「標準化糖尿病照護，2018 年」的第九章糖尿病的心血管疾病和危險因素的處理照護章節部分，討論如何照護糖尿病合併血脂異常的患者。本次標準治療建議指引對糖尿病合併血脂異常的患者依照兩大類別進行風險分層修改：那些具有 ASCVD 記錄的和沒有 ASCVD 記錄的。由於研究表明老年人與中年人的益處相似，因此對於 40-75 歲的糖尿病患者和 > 75 歲無 ASCVD 的患者綜合建議使用中等強度 statin 類藥物治療。表一（“statin 類藥物和成人糖尿病聯合治療的建議”）根據新的風險分層方法和合併年齡組進行了更新。為了適應新類別的降血脂藥物的最新研究數據結果，修改了一項建議，就是可以加上 non-statin 類藥物降低 LDL 療法，以用來為那些具有糖尿病和 ASCVD 但 LDL 膽固醇仍然 $\geq 70\text{mg/dL}$ 的患者提供額外的指引，儘管他們的 statin 類藥物已經使用到最大可耐受劑量。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)
美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA)
動脈粥樣硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)
冠狀動脈心臟病 (Coronary heart disease, CHD)
血脂異常 (Dyslipidemia)

前言

動脈粥樣硬化性心血管疾病 (ASCVD)- 被定義為包含冠狀動脈心臟病 (CHD)、腦血管疾病、或周邊動脈疾病，被認為是動脈粥樣硬化

起源的疾病 - 目前是糖尿病患者罹病率和死亡率的主要原因，並且是糖尿病直接和間接成本的最大因素。¹ 與第 2 型糖尿病共存的常見病症 (例如，高血壓和血脂異常) 是 ASCVD 的明顯風險因素，並且糖尿病本身就賦予了獨立的風

險。這篇文章主要是取材自 2017 年 12 月 8 日美國糖尿病學會 (ADA) 發布的「標準化糖尿病照護，2018 年」的第九章糖尿病的心血管疾病和危險因素的處理照護章節部分¹，討論如何照護糖尿病合併血脂異常的患者。美國糖尿病學會出版的“糖尿病醫療照護標準”包括 ADA 目前的臨床操作建議，旨在提供糖尿病照護的組成部分，一般治療目標和指南，以及評估照護品質的工具。ADA 專業操作委員會的成員是多學科的專家委員，負責每年更新“照護標準”，或必要時視需求更頻繁地更新。有關 ADA 標準、陳述和報告的詳細描述以及 ADA 臨床操作建議的證據分級系統，請參閱美國糖尿病學會糖尿病照護 2018 年 1 月；41 (增刊 1)：S1-S156。(https://doi.org/10.2337/dc18-S008)。希望評論“糖尿病照護標準”的讀者也可以在 professional.diabetes.org/SOC 上進行評論。

建議的等級

根據美國糖尿病學會 ADA 的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性評論，而作出不同等級的建議，其定義如下²。

一、A 級證據

- 來自實施良好、代表性廣泛的隨機對照實驗的明確證據，包括：(1) 實施良好的多中心試驗證據；(2) 分析時納入品質評分的薈萃分析證據。
- 令人信服的非實驗來源的證據，例如牛津大學實證醫學中心開發的“全或無”規則；
- 來自實施良好的隨機對照實驗的支持性證據，包括：(1) 一個或多個研究機構實施良好的證據；(2) 分析時納入品質評分的薈萃分析證據。

二、B 級證據

- 來自實施良好的世代研究的支持性證據，包括：(1) 證據來自實施良好的前瞻性世代研究或註冊研究；(2) 證據來自實施良好的世代研究的薈萃分析。

- 來自一項實施良好的病例對照研究的支持性證據。

三、C 級證據

- 來自對照不嚴謹或無對照研究的支持性證據，包括：(1) 證據來自存在 1 個或多個主要或 3 個或多個次要方法學缺陷的隨機臨床試驗；(2) 證據來自觀察性研究，可能具有較大的偏差（如前後對照的病例系列）；(3) 證據來自病例系列或病例報告。
- 有衝突的證據，但大體上支持建議。

四、E 級證據

專家共識或臨床經驗。

背景知識

大量的研究已顯明控制個體的心血管危險因素在預防或減緩糖尿病患者 ASCVD 方面的功效。此外，當同時解決多種心血管危險因素時，可以看到很大的益處。根據目前糖尿病患者積極調整風險因素的範例，在美國成人糖尿病患者身上有證據顯示測定十年的冠狀動脈心臟病 (CHD) 危險因素（可以參考 <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>），在過去幾十年來已有顯著的進步³並且 ASCVD 罹病率和死亡率均有下降^{4,6}。

因此，所有糖尿病患者應該至少每年對心血管危險因素進行系統評估。這些風險因素包括高血壓、血脂異常、吸煙、早發性冠心病的家族史、慢性腎病變和白蛋白尿的存在。應該按照這些指南中的描述去處理可修改的異常危險因素。

血脂異常的處理

一、生活方式介入

(一) 建議

- 生活方式改變關注在減重（如果有適應性的話）；減少飽和脂肪，反式脂肪和膽固醇的攝入量；增加膳食 n-3 脂肪酸，黏性纖維和植物 stanols/sterols 的攝入量；應建議增加體力活動，以改善糖尿病患者的血脂檢

驗數據。(A)

- 針對三酸甘油酯 (TG) 值升高 ($\geq 150\text{mg/dL}$ [1.7 mmol/L]) 和 / 或低 HDL 膽固醇 (男性 $<40\text{ mg/dL}$ [1.0 mmol/L], 女性 $<50\text{ mg/dL}$ [1.3 mmol/L]) 的患者, 加強生活方式治療和優化血糖控制。(C)

生活方式介入, 包括減重、增加身體活動、和醫療營養治療 (medical nutrition therapy, MNT), 允許一些患者減少 ASCVD 風險因素。營養介入應根據每位患者的年齡、糖尿病類型、藥物治療、血脂數據和醫療條件進行調整。建議應注重於減少飽和脂肪、膽固醇和反式脂肪的攝入量, 增加植物性 stanols/sterols、n-3 脂肪酸和黏性纖維 (例如燕麥、豆類和柑橘) 的攝入量。血糖控制也可以有利地改變血漿脂質數據, 特別是在具有非常高的三酸甘油酯和血糖控制不良的患者中。建議每週至少 150 分鐘的有氧運動, 然而運動計畫必需評估病人個別的健康情況及運動習慣。對於肥胖的病人建議, 至少減重 7% 的體重。飲食的改善為減少飽和脂肪及反式脂肪的攝取。建議飽和脂肪少於總熱量的 7%, 反式脂肪少於 1%⁷。另外膳食纖維建議每天 25-35 克, 研究顯示飲食中高膳食纖維攝取可以降低總膽固醇 5-19% 和 LDL 膽固醇約 8-24%⁸⁻¹³。

二、使用血脂檢驗數據進行治療和監測

建議

- 在不服用 statins 類藥物或其他降血脂藥物治療的成年人中, 在糖尿病剛診斷時, 在初始醫學評估時檢驗血脂數據是合理的, 如果在 40 歲以下, 則每 5 年檢驗一次, 或者視需要更頻繁地檢驗。(E)
- 在開始 statins 類藥物或其他降血脂藥物治療時, 在開始後 4-12 週或劑量調整時檢驗血脂數據, 之後每年一次, 因為它可能有助於監測對治療的反應並告知依從性。(E)

在患有糖尿病的成人中, 在診斷時, 在初始醫學評估時檢驗血脂數據 (總膽固醇, LDL 膽固醇, HDL 膽固醇和三酸甘油酯) 是合理的, 並且在 40 歲以下的患者此後至少每 5 年檢

驗一次。在罹病時間較長的年輕患者 (例如患有青年發病的第 1 型糖尿病患者), 更頻繁的檢驗血脂數據可能是合理的。在開始 statins 類藥物治療之前, 也應立即檢驗血脂數據。一旦患者服用 statins 類藥物, 應在開始 statins 類藥物治療後 4-12 週, 調整劑量後並且依照個別基礎上去評估 LDL 膽固醇值 (例如, 監測藥物依從性和療效)。如果患者依從性強但 LDL 膽固醇值沒有反應, 建議臨床判斷以確定檢驗血脂數據的需要和時間。在個別的患者中, 使用 statins 類藥物治療觀察到的不同的高度變化性的降 LDL 膽固醇的反應尚不清楚¹⁴。如果出現副作用時, 臨床醫生應嘗試尋找可耐受的劑量或替代 statins 類的藥物。有證據表明即使是極低劑量, 低於每日 statins 類藥物劑量也能獲益¹⁵。

statins 類藥物治療

建議

- 對於所有年齡層患有糖尿病和動脈粥樣硬化性心血管疾病的患者, 應在生活方式治療中加入高強度 statins 類藥物治療。(A)
- 對於年齡 <40 歲且患有其他動脈粥樣硬化性心血管疾病危險因素的糖尿病患者, 患者和提供者除了生活方式治療外還應考慮使用中等強度的 statins 類藥物。(C)
- 對於糖尿病患者年齡在 40 ~ 75 歲 (A) 和 >75 歲 (B) 但無動脈粥樣硬化性心血管疾病, 除了生活方式治療外, 還應使用中等強度的 statins 類藥物。
- 在臨床治療中, 提供者可能需要根據患者對藥物的個別反應 (例如, 副作用、耐受性、LDL 膽固醇值或使用 statins 類藥物治療的 LDL 減少百分比) 來調整 statins 類藥物治療的強度。對於不能耐受 statins 類藥物預期強度的患者, 應使用最大耐受的 statins 類藥物劑量。(E)
- 對於糖尿病患者合併動脈粥樣硬化性心血管疾病, 如果 LDL 膽固醇是 $\geq 70\text{ mg/dl}$ 並已使用最大耐受劑量的 statins 類藥物, 可以考慮評估潛在的動脈粥樣硬化性心血管疾病風險降低、藥物特異性、不良反應和

表一¹：成人糖尿病 statins 類藥物和聯合治療的建議

年齡	動脈粥樣硬化心血管疾病	statin 強度 [^] 及其合併治療 [*] 的建議
<40 歲	無	不需治療 ⁺
	有	高等強度 • 儘管已使用最大耐受的 statin 劑量，若 LDL 膽固醇仍然 ≥ 70 mg/dL，考慮加上額外降低 LDL 膽固醇的治療（如 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑） [#]
≥ 40 歲	無	中等強度 [¥]
	有	高等強度 • 儘管已使用最大耐受的 statin 劑量，若 LDL 膽固醇仍然 ≥ 70 mg/dL，考慮加上額外降低 LDL 膽固醇的治療（如 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑）

*：除了生活型態治療之外。

[^]：若病人無法耐受預期強度的 statin，則應該使用最大耐受的 statin 劑量。

⁺：基於風險 - 益處評估及存在動脈粥樣硬化心血管疾病危險因子，可能考慮中等強度 statin。動脈粥樣硬化心血管疾病危險因子包括 LDL 膽固醇 ≥ 100mg/dL (2.6mmol/L)、高血壓、抽菸、慢性腎臟疾病、白蛋白尿、及早發性動脈粥樣硬化心血管疾病的家族史。

[¥]：基於風險 - 益處評估及存在動脈粥樣硬化心血管疾病危險因子，可能考慮高等強度 statin。

[#]：小於 40 歲有動脈粥樣硬化心血管疾病的成人，沒有良好地呈現在以非 statin 治療為基礎的降低 LDL 膽固醇的臨床試驗中。在開始合併降血脂藥物治療之前，考慮進一步降低動脈粥樣硬化心血管疾病危險因子的潛能、藥物特異的副作用、以及病人的喜愛。

患者偏好後，添加額外的降 LDL 治療（例如 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑）。由於成本較低，ezetimibe 可能是首選藥物。(A)

- statins 類藥物治療在懷孕期是禁忌的。(B)

一、基於風險啟動 statins 類藥物治療

患有第 2 型糖尿病的患者血脂異常的患病率增加，導致其 ASCVD 的風險高。多個臨床試驗已經證明受試者有和沒有 CHD 使用 statins 類治療，在 ASCVD 結果上的有益效果^{16,17}。在較大規模的糖尿病亞組分析試驗¹⁸⁻²²和糖尿病患者試驗中^{23,24}顯示使用 statins 類藥物治療對於糖尿病患者在 ASCVD 事件和冠心病死亡方面有顯著的一級和二級預防效果。薈萃分析，包括來自 14 項 statins 類藥物治療隨機試驗超過 18,000 多名糖尿病患者的數據（平均隨訪時間為 4.3 年），顯示全病因死亡率按比例減少 95%，每降低 LDL 膽固醇 1 mmol/L (39 mg/dL)，血管死亡率減少 13%²⁵。

因此，statins 類藥物是降低 LDL 膽固醇和心臟保護作用的首選藥物。表 1 顯示降血脂的治療建議策略，表 2 顯示推薦用於臨床應用的兩種不同劑量強度的 statins 類藥物：高強度 statins 類藥物治療可降低 LDL 膽固醇約 50%，而中等強度 statins 類藥物治療處方可降低 LDL

表二¹：高等強度及中等強度 statin 治療^{*}

高等強度 statin 治療 (降低 ≥ 50% LDL 膽固醇)	中等強度 statin 治療 (降低 30%-50% LDL 膽固醇)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg
	Simvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg
	Lovastatin 40 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 2-4 mg

*：每天一次服藥。XL, 緩釋型。

膽固醇 30-50%。糖尿病患者通常不推薦低劑量 statins 類藥物治療，但有時候是患者可以耐受的唯劑量的 statins 類藥物。對於不能耐受預期強度的 statins 類藥物的患者，應使用最大耐受的 statins 類藥物劑量。

與那些沒有糖尿病的人一樣，ASCVD 結果（冠心病死亡和非致死性心肌梗塞死亡）的絕對減少在具有高基礎線 ASCVD 風險（已知的 ASCVD 和 / 或非常高的 LDL 膽固醇值）的人群中最大，但 statins 類藥物治療在糖尿病的中等或甚至低風險的 ASCVD 的總體益處是令人信服的^{26,27}。降血脂治療的相對益處已跨越大多數被均勻測試的子群^{17,25}，包括相對於不同年齡和其他危險因素子群。

Statins 的使用目前在世界各地的指南分為

以治療目標為導向 (target approach) 或以病人心血管疾病危險程度為導向 (risk approach)。在考慮文化背景及各地方臨床醫師的習慣不同，建議在台灣 statins 的使用以治療目標為導向¹³，所有糖尿病人 LDL 膽固醇建議 < 100 mg/dl 為目標，已罹患心血管疾病，則建議控制在 70 mg/dl 以下。對於 statins 的選擇，美國心臟學會及美國糖尿病學會建議 statins 為中 / 強度效果 (分別降低 LDL 膽固醇 30%-50% 與 50% 以上)。使用 statin，必須定期檢查 LDL 膽固醇，以了解是否達到目標及病人的藥物遵循度¹³。

二、風險分層 (Risk Stratification)

存在兩大類患者用於管理心血管風險：具有記錄的 ASCVD 患者 (包含冠狀動脈心臟病、腦血管疾病、或周邊動脈疾病等等) 和沒有記錄的 ASCVD 患者；治療通常分別稱為“二級”和“一級”預防。因為有記錄的 ASCVD 病人的風險更高，適合更強化的治療，並已在多個大型隨機心血管預後臨床試驗中被證明是有益的^{25,28-30}。

三、風險計算器 (The Risk Calculator)

美國心臟學學院 (ACC)/ 美國心臟協會 (AHA) 的 ASCVD 風險計算器通常是評估 10 年 ASCVD 風險的有用工具 (my.americanheart.org)。然而，由於糖尿病本身會增加 ASCVD 的風險，並且風險計算器通常不考慮糖尿病的持續時間或其他併發症，例如白蛋白尿的存在，因此風險計算器在評估糖尿病患者的血管風險方面的用途有限。

最近，風險評分和其他心血管疾病的生物標誌物已被開發用於患者二級預防的危險分層 (即那些因為他們已有 ASCVD 的高風險病人)，但尚未被廣泛地使用^{31,32}。目前有了更新、更昂貴的降血脂療法，使用這些風險評估可能有助於將這些新療法用於未來“風險更高”的 ASCVD 患者。

四、一級預防 (沒有 ASCVD 的患者)

中等劑量 statins 類藥物被推薦用於那些 40

歲以上的糖尿病患者作為一級預防^{19,26,27}，雖然在以個人基礎上附加的 ASCVD 風險因素的情況下，可以加以考慮使用高強度 statins 類藥物治療。statins 類藥物試驗顯示年齡組在 40-75 歲糖尿病患者的有益證據力很強。

年齡 > 75 歲的患者證據力較低；已參加初級預防試驗的老年糖尿病患者相對較少。然而，在降血脂治療試驗，其中異質性年齡包括年長的參與者，還沒有見過相對益處^{17,24,25}，而且由於年齡賦予較高的風險，絕對的實惠實際上是更大的^{17,29}。對於 75 歲或以上的糖尿病患者，建議使用中等強度 statins 類藥物治療。但是，應在該人群中定期評估風險 - 益處情況，並根據需要減低劑量。

五、年齡 < 40 歲和 / 或第 1 型糖尿病

對於 40 歲以下的第 2 型糖尿病患者或任何年齡的第 1 型糖尿病患者，很少有臨床試驗證據。在心臟保護研究 (HPS) (年齡下限 40 歲) 中，約 600 名第 1 型糖尿病患者的亞組與第 2 型糖尿病患者相比具有相似性，儘管沒有統計學意義，但風險降低¹⁹。儘管數據不是確定的，但對於第 1 型或第 2 型糖尿病患者，尤其是存在其他心血管危險因素時，應考慮使用類似的 statins 類藥物治療方法。40 歲以下的患者在 10 年內發生心血管事件的風險較低；然而，他們一生患心血管疾病和患心肌梗塞、腦中風或心血管疾病死亡的風險很高。對於 40 歲以下的患者和 / 或患有其他 ASCVD 風險因素的第 1 型糖尿病患者，我們建議患者和醫療保健提供者討論相對益處和風險，並考慮使用中等強度 statins 類藥物治療。

六、二級預防 (ASCVD 患者)

建議所有糖尿病和 ASCVD 患者接受高強度 statins 類藥物治療。該建議是基於膽固醇治療試驗者的合作，涉及 26 項 statins 類藥物試驗，其中 5 項比較了高強度和中等強度的 statins 類藥物。同時，他們發現了更多的強化治療在糖尿病患者和非糖尿病患者造成非致死性心血管事件的減少^{17,21,28}。

在過去幾年中，有多項大型隨機試驗研究了非 statins 類藥物加入 statins 類藥物治療的益處，其中三項研究評估了 ezetimibe²⁹，PCSK9 抑制劑³⁰ 和膽固醇酯轉移蛋白 (CETP) 抑制劑進一步降低 LDL 膽固醇的效果。CETP 抑制劑，是一種研究類藥物，最近有一些支持性數據³³。每項試驗都發現 ASCVD 事件的減少具有顯著的益處，這與進一步降低 LDL 膽固醇的程度有直接相關。這三項大型試驗包括超過 75,000 名患者和每年 250,000 患者的隨訪，約三分之一的參與者患有糖尿病。對於已經接受高強度 (和最大耐受) statins 類藥物治療且 LDL 膽固醇 $\geq 70\text{mg/dL}$ 的 ASCVD 患者，在考慮進一步降低 ASCVD 風險的可能性，藥物專一的不良反應和患者的偏好後，建議加入非 statins 類降 LDL 治療藥物。

七、降低 LDL 膽固醇的聯合治療

(一) Statins 類藥物和 Ezetimibe

The IMPROVED Reduction of Outcomes : Vytorin 的療效國際試驗 (IMPROVE-IT) 是 18,144 名患者的隨機對照試驗，比較 ezetimibe 加上 simvastatin 治療與單用 simvastatin 治療。病人年齡 ≥ 50 歲，近期出現急性冠狀動脈症候群 (ACS)，平均治療 6 年。總體而言，加上 ezetimibe 導致 6.4% 的相對益處和絕對減少主要不良心血管事件 2%，其好處程度與 LDL 膽固醇的變化成正比，statins 類藥物組中 LDL 膽固醇平均為 70 mg / dL ，而聯合組平均為 54 mg/dL ²⁹。在糖尿病患者中 (27% 的參與者)，中等強度 simvastatin (40 mg) 和 ezetimibe (10 mg) 的組合相對於單獨使用中等強度的 simvastatin (40 mg)，發現顯著減少主要不良心血管事件，絕對風險降低 5% (40% vs. 45%)，相對風險降低 14% (RR 0.86 [95%CI 0.78-0.94])²⁹。

(二) statins 類藥物和 PCSK9 抑制劑

安慰劑對照試驗評估加上 PCSK9 抑制劑 evolocumab 和 alirocumab 對已接受最大耐受劑量 statins 類藥物治療的 ASCVD 高風險參與者顯示，LDL 膽固醇平均降低 36% 至 59%。這些

藥物已被 FDA 批准用於治療 ASCVD 或家族性高膽固醇血症正在接受最大耐受劑量的 statins 類藥物治療，但還需要額外降低 LDL 膽固醇的輔助治療^{34,35}。

PCSK9 抑制劑對 ASCVD 結果的影響在進一步的心血管結果試驗中，針對風險升高有使用 PCSK9 抑制劑 (FOURIER) 的受試者進行調查，其中招募了 27,564 名先前已有 ASCVD 的患者和另外的高風險患者，他們已接受了最大耐受的 statins 類藥物治療 (三分之二患者使用高強度 statins 類藥物)，但仍有 LDL 膽固醇 $\geq 70\text{mg/dL}$ 或非高密度脂蛋白膽固醇 $\geq 100\text{mg/dL}$ ³⁰。患者隨機接受皮下注射 evolocumab (根據患者偏好，每 2 週 140 mg 或每月 420 mg) 與安慰劑做比較。Evolocumab 在治療組中將 LDL 膽固醇從中間值 92 降至 30 mg/dL ，降低了 59%。

在平均 2.2 年的隨訪期間，心血管死亡、MI、腦中風、因為心絞痛住院或血管重建的複合結果分別為安慰劑組的 11.3% 比上 evolocumab 組的 9.8%，相對風險減少 15% ($P < 0.001$)。心血管死亡、MI 或腦中風的綜合終點減少了 20%，從 7.4% 降至 5.9% ($P < 0.001$)。重要的是，在預先指定的 11,031 名糖尿病患者亞組中 (佔試驗的 40%) 可以看到類似的益處³⁶。

(三) statins 類藥物和 CETP 抑制劑

抑制 CETP 可增加 HDL 膽固醇並進一步降低 LDL 膽固醇。這類藥物不太可能用於臨床使用，但這些研究提供進一步了解 LDL 膽固醇降低對心血管事件的影響。共有 4 個試驗已經在進行中，其中的三個未能顯示出益處³⁷⁻³⁹。其中一個顯示有害，兩個在大約 2 年後停止，因此沒有足夠的時間或力量來確定效益。最後的研究，隨機評估研究 anacetrapib 經由脂質修飾 (REVEAL) 試驗共招募了 30,449 位 ASCVD 患者³³；所有患者均接受 atorvastatins 強化治療後，隨機分為 anacetrapib 或安慰劑組。

在平均隨訪 4.1 年期間，加入 anacetrapib 組的主要結果 (冠狀動脈死亡、MI 或冠狀動脈血管重建) 顯著降低，從 11.8% 降至 10.8%，風險比 (HR) 為 0.91 ($P = 0.004$)。多個預先指定的

亞組的風險相對差異相似，包括 11,320 名糖尿病患者 (佔試驗的 37%)。與提高 HDL 相比，益處似乎與 LDL (和更廣泛的非 HDL) 的減少有關。在安慰劑組和 anacetrapib 組的試驗中點，平均達到的 LDL 膽固醇分別為 63 mg/dL 和 53 mg/dL。該研究再次證實了進一步降低 LDL 膽固醇對減少心血管事件的益處。

(四) 治療其他脂蛋白成分或目標

建議

- 對於空腹三酸甘油酯值 ≥ 500 mg/dL (5.7 mmol/L) 的患者，評估高三酸甘油酯血症 (hypertriglyceridemia) 的繼發原因，並考慮採用藥物治療以降低胰臟炎的風險。(C)

高三酸甘油酯血症應通過改變飲食和生活方式來解決，包括戒酒⁴⁰。重度的高三酸甘油酯血症 ($> 1,000$ mg/dL) 可能需要藥物治療 (纖維酸衍生物和 / 或魚油) 以降低急性胰臟炎的風險。HDL 膽固醇過低 (通常與三酸甘油酯值升高相關) 是第 2 型糖尿病患者中最常見的血脂異常模式。然而，使用針對這些脂質部分目標的治療藥物的證據明顯不如 statins 類藥物治療的穩健性⁴¹。在一項針對糖尿病患者的大型試驗中，fenofibrate 未能降低總體的心血管結局⁴²。

(五) 其他聯合療法

建議

- 聯合治療 (statins 類藥物 /fibrate 藥物) 尚未被證實能改善動脈粥樣硬化性心血管疾病的預後，一般不推薦使用。(A)
- 聯合治療 (statins 類藥物 /niacin 菸酸) 尚未顯示比單獨使用 statins 類藥物治療可提供額外的心血管益處，可能會增加腦中風危險並產生額外的副作用，一般不推薦使用。(A)

(六) statins 和 fibrate

聯合治療 (statins 類藥物和 fibrate 藥物) 與異常的轉氨酶值、肌炎和橫紋肌溶解症的風險增加有關。隨著 statins 類藥物劑量增加和腎功能不全，橫紋肌溶解症的風險更為常見，而

statins 類藥物與 gemfibrozil 聯合使用時風險更高 (當與 fenofibrate 相比較時)⁴³。

在 ACCORD 研究中，對於患有 ASCVD 高風險的第 2 型糖尿病患者，與單用 simvastatins 相比，fenofibrate 和 simvastatins 的聯合使用並未降低致死性心血管事件、非致死性心肌梗塞或非致死性腦中風的發生率。預先指定的亞組分析表明治療效果的異質性，對三酸甘油酯值 ≥ 204 mg/dL (2.3 mmol/L) 和 HDL 膽固醇值 ≤ 34 mg/dL (0.9 mmol/L) 的男性可能是有益的⁴⁴。

八、台灣糖尿病高三酸甘油酯部分照護指引¹³

高三酸甘油酯是否為心血管疾病單獨危險因子，目前仍有爭議，曾有研究發現台灣第 2 型糖尿病人，三酸甘油酯和冠心症在排除其他影響因子後呈現高度相關⁴⁵。一篇次研究分析也發現在亞太地區 (Asia-Pacific region) 其中包括台灣，三酸甘油酯甚至比 LDL 膽固醇是更好的冠心症預測因子⁴⁶。這些研究顯示三酸甘油酯對台灣糖尿病人在心血管疾病可能扮演重要角色。因此建議糖尿病人同時合併三酸甘油酯 >200 mg/dl 及 HDL 膽固醇 ≤ 40 mg/dL，可以考慮使用 fibrate 藥物治療¹³。Omega-3 fatty acids: 主要為 EPA (Eicosapentaenoic acid) 和 DHA (Docosahexaenoic acid)，兩者均是魚油的主要成分。每天 2-4 克的 Omega-3 fatty acids 可以降低三酸甘油酯 20-50%⁴⁷。Omega-3 在台灣研究中，病人三酸甘油酯介於 200-1000 mg/dl，給予 omega-3 每天 2 克、4 克或安慰劑，三酸甘油酯濃度分別呈現有統計學意義的降低，29.7% (2 克)、32.1% (4 克) 或 5.4% (安慰劑)¹³。

(一) statins 和菸酸 (niacin)

低 HDL/高三酸甘油酯代謝綜合症候群的動脈粥樣硬化血栓形成介入研究：對全球健康影響的結果試驗 (AIM-HIGH trial)，超過 3,000 名患者確診有 ASCVD 隨機分組 (約三分之一患有糖尿病)，低 LDL 值 (<180 mg / dL) [4.7 mmol / L]，低 HDL 值 (男性 <40 mg / dL [1.0 mmol / L]，女性 <50 mg / dL [1.3 mmol / L])，三酸甘油酯值為 150-400 mg / dL (1.7-4.5 mmol / L)，接受

statins 類藥物加上延長釋放型菸酸治療或安慰劑治療。由於缺乏對原發性 ASCVD 結果 (首次發生冠心病死亡、非致死性心肌梗塞、缺血性腦中風，因為 ACS 住院治療或症狀驅動的冠狀動脈或腦血管重建) 的有效性和聯合治療時可能增加缺血性腦中風，試驗被提早停止⁴⁸。

更大型的心臟保護研究 2- 治療 HDL 以減少心臟血管事件的發生率 (HPS2-THRIVE) 試驗也未能顯示在背景 statins 類藥物治療中加入菸酸的益處⁴⁹。共有 25,673 名患有既往血管疾病的病人被隨機分配接受 2 g 緩釋型菸酸和 40 mg laropirant (前列腺素 D2 受體 DP₁ 的拮抗劑，已被證明可提高對菸酸治療的依從性) 與匹配的安慰劑每日追蹤，平均追蹤期為 3.9 年。與安慰劑相比，加入菸酸-laropirant 與冠狀動脈死亡、MI、腦中風或冠狀動脈血管重建率無顯著差異 (13.2% vs. 13.7%; 比率为 0.96; P= 0.29)。Niacin-laropirant 與新生糖尿病的發病率增加 (absolute excess, 1.3 個百分點; P < 0.001) 並且和糖尿病患者的糖尿病控制紊亂有關。此外，與胃腸系統、肌肉骨骼系統、皮膚以及意外的感染和出血等等嚴重不良事件增加有相關。因此，不推薦使用 statins 類藥物和菸酸的聯合治療，因為主要的 ASCVD 結果缺乏療效和副作用多。

(二) 糖尿病與 statins 類藥物的使用

幾項研究已經報導了使用 statins 類藥物會適度增加糖尿病發病率的風險^{50,51}，這可能僅限於那些具有糖尿病危險因子的病人。對其中一項初步研究的分析表明，雖然 statins 類藥物的使用與糖尿病風險相關，但 statins 類藥物的心血管事件發生率降低遠遠超過糖尿病風險最高的患者⁵²。絕對風險增加很小 (追蹤期 5 年以上，1.2% 安慰劑患者發生糖尿病，1.5% rosuvastatin 使用者發生糖尿病)⁵²。一項對 13 種隨機 statins 類藥物試驗進行的薈萃分析顯示，91,140 名參與者的新診斷糖尿病的勝算比 (odds ratio) 為 1.09，因此 (平均而言)，治療 255 名 statins 類藥物患者 4 年，導致另外一例糖尿病，同時預防 5.4 次這些患者中的血管事件⁵¹。

(三) statins 類藥物與認知功能

最近對美國食品和藥物管理局 (FDA) 的上市後監測數據庫，隨機對照試驗以及評估接受 statins 類藥物患者認知能力的世代、病例對照和橫斷面研究進行的系統性評價發現，已公佈的數據並未顯示出 statins 類藥物對認知功能有不良反應的影響⁵³。另外，對認知功能沒有產生變化已經被報導在那些 statins 類藥物添加 ezetimibe²⁹ 或 PCSK9 抑制劑^{30,54} 治療的研究中，包括那些 LDL 膽固醇值治療到極低的患者。因此，statins 類藥物或其他降血脂藥可能引起認知功能障礙或癡呆症的擔憂目前尚未得到證據支持，並且不應該阻止其用於治療具有 ASCVD 高風險的糖尿病患者⁵³。

(四) 台灣糖尿病慢性腎功能不良 (Chronic kidney disease) 高血脂照護指引¹³

糖尿病人合併慢性腎功能不良的比例不低，因此給予血脂藥物治療時，必需考量到根據病人的腎功能做劑量的調整，常用的血脂藥物中不需調整劑量的有 atorvastatin、pravastatin、ezetimibe、gemfibrozil、omega-3 fatty acids。Rosuvastatin 在 eGFR ≤ 30 時，劑量從 5 mg/day 開始使用，最大劑量 10 mg/day。Fluvastatin 在 eGFR ≤ 60 時，證據不明。Simvastatin 在 eGFR ≤ 30 時，劑量從 5 mg/day 小心使用。Pitavastatin 在 eGFR ≤ 60 時，劑量從 1 mg/day 開始使用，最大劑量一天 2 mg/day。Fenofibrate 在 eGFR ≤ 15 時，禁止使用¹³。

結語

第二型糖尿病人會有血脂異常流行率增加的現象，造成更高的心血管疾病風險。血脂異常治療的主要目標在降低 LDL 膽固醇、增加高密度膽固醇和降低三酸甘油酯。對於第二型糖尿病人而言，已顯示可以減低大血管病變和死亡率，特別是那些先前已有心臟血管疾病者。良好的生活習慣探討包括增加攝取水果、蔬菜和低脂食物的營養治療，增加運動、減重、戒煙，可以使一些病人達到血脂標準濃度 (LDL-C < 100mg/dl、TG < 150mg/dl、HDL-C 男

性 > 40mg/dl，女性 > 50mg/dl)。針對三酸甘油酯 (TG) 值升高 ($\geq 150\text{mg/dL}$ [1.7 mmol/L]) 和/或低 HDL 膽固醇 (男性 < 40 mg/dL [1.0 mmol/L], 女性 < 50 mg/dL [1.3 mmol/L]) 的患者，加強生活方式治療和優化血糖控制¹。

藥物治療的首要目標是要將 LDL-C 降低到 < 100mg/dl (2.6 mmol/l) 或 LDL-C 降低 30-40%。針對 LDL-C 降低方面，statins 是首要的藥物選擇。Statins 類藥物治療在懷孕期是禁忌的。針對非常高危險並有心血管疾病的病人，LDL-C 的控制目標是 < 70mg/dl。對於糖尿病患者合併動脈粥樣硬化性心血管疾病，如果 LDL 膽固醇是 $\geq 70\text{ mg/dl}$ 並已使用最大耐受劑量的 statins 類藥物，可以考慮在評估潛在的動脈粥樣硬化性心血管疾病風險降低、藥物特異性、不良反應和患者偏好之後，添加額外的降 LDL 治療 (例如 ezetimide 或 PCSK9 抑制劑)¹。由於成本較低，ezetimide 可能是首選藥物¹。使用 statin 類藥物治療控制 LDL-C 目標 < 70mg/dl (non-HDL-C < 100mg/dl) 的病人，應該檢驗 apo-B 並且控制 apo-B < 80mg/dl。而對於使用 statin 類藥物治療 LDL-C 目標 < 100mg/dl (non-HDL-C < 130mg/dl) 的病人，應該檢驗 apo-B 並且控制 apo-B < 90mg/dl⁵⁴。聯合治療 (statins 類藥物/fibrate 藥物) 尚未被證實能改善動脈粥樣硬化性心血管疾病的預後，一般不推薦使用¹。聯合治療 (statins 類藥物/niacin 菸酸) 尚未顯示比單獨使用 statins 類藥物治療可以提供額外的心血管益處，但可能會增加腦中風危險並產生額外的副作用，一般不推薦使用¹。在第一型糖尿病人仍然應該考慮與第二型糖尿病人相似的降血脂治療，特別是他們有其他的心血管疾病的危險因子或代謝症候群的特徵時⁵⁵。(這篇文章主要是取材自 2017 年 12 月 8 日美國糖尿病學會 (ADA) 發布的「標準化糖尿病照護，2018 年」的第九章糖尿病的心血管疾病和危險因素的處理照護章節部分¹，討論如何照護糖尿病合併血脂異常的患者。)

參考文獻

1. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. 41(Suppl 1): S86-S104.
2. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. 41(Suppl 1): p. S1-S2.
3. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; 368: 1613-24.
4. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407-18.
5. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-23.
6. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
7. Kirby RW, Anderson JW, Sieling B, et al. Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 824-9.
8. Anderson JW, Gilinsky NH, Deakins DA, et al. Lipid responses of hypercholesterolemic men to oat-bran and wheat-bran intake. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 678-83.
9. Anderson JW, Spencer DB, Hamilton CC, et al. Oat-bran cereal lowers serum total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 495-9.
10. Anderson JW, Gustafson NJ, Spencer DB, Tietzen J, Bryant CA. Serum lipid response of hypercholesterolemic men to single and divided doses of canned beans. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1013-9.
11. Anderson JW, Story L, Sieling B, et al. Hypocholesterolemic effects of oatbran or bean intake for hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1146-55.
12. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1-87.
13. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care-2018, Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C. 2018; 116-21.
14. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004; 291: 2821-7.
15. Meek C, Wierzbicki AS, Jewkes C, et al. Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 371-8.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treat-

- ment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
18. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus 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 Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
 19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
 20. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. The Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-9.
 21. 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. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-6.
 22. 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). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-7.
 23. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. 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.
 24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. 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.
 25. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
 26. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (1): CD004816.
 27. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study [published correction appears in *BMJ* 2013; 347: f4356]. *BMJ* 2013; 346: f2610.
 28. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, 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: 1495-504.
 29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
 30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
 31. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911-21.
 32. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation* 2016; 134: 304-13.
 33. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1217-27.
 34. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 554-61.
 35. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13: 123.
 36. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial [article online]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017. Available from [http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30313-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30313-3/abstract). Accessed 28 September 2017.
 37. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 38. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-99.
 39. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933-42.
 40. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.
 41. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 786-98.
 42. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investiga-

- tors. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
43. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-2.
44. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
45. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, Cheng JC, Tai TY. Independent association between triglycerides and coronary artery disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol* 2006; 111: 80-5.
46. Barzi F, Patel A, Woodward M, et al. A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 405-13.
47. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292-333.
48. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
49. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
50. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924-9.
51. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
52. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565-71.
53. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688-97.
54. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.
55. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.

Diabetes with Dyslipidemia: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018

Lyh-Jyh Hao^{1,9}, Ya-Yi Chang¹, Chwen-Yi Yang², Chi-Hui Fan¹, Ling-Feng Wu³,
Wan-Hsuan Shao⁴, Meng-Hua Huang⁵, Ming-Der Shi^{6,9}, Ming-Jui Wu⁷, and Chun-Yuan Lin⁸

¹Department of Endocrinology and Metabolism, ³Department of Nurse, ⁴Department of Nutrition,
⁵Department of Neurology, ⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine,
Department of Nephrology, Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch;
²Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center;
⁸Department of Cardiology, Tainan Municipal Hospital, Tainan;
⁹Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan

This article focuses on how to care for patients with diabetes mellitus complicated with dyslipidemia, based on the Ninth chapter of the American Diabetes Association (ADA), "Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018." The lipid management recommendations were modified to stratify risk based on two broad categories: those with documented ASCVD and those without. Owing to studies suggesting similar benefits in older versus middle-aged adults, recommendations were consolidated for patients with diabetes 40-75 years and > 75 years of age without ASCVD to use moderate-intensity statin. Table 1 ("Recommendations for statin and combination treatment in adults with diabetes") was updated based on the new risk stratification approach and consolidated age-groups. To accommodate recent data on new classes of lipid-lowering medications, a recommendation was modified to provide additional guidance on adding nonstatin LDL-lowering therapies for patients with diabetes and ASCVD who have LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL despite maximally tolerated statin dose. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 314-325)