

· 规范与指南 ·

糖尿病患者血脂管理中国专家共识 (2024 版)

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011, Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn;彭道泉,中南大学湘雅二医院心血管内科,长沙 410011, Email:pengdq@csu.edu.cn
本共识由《中华糖尿病杂志》和《中国循环杂志》于 2024 年 4 月同步发表

【摘要】 糖尿病是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的重要独立危险因素,血脂异常在糖尿病患者的 ASCVD 发生和发展中起关键作用。目前我国糖尿病患者中血脂异常患病率高且控制现状不容乐观。因此,为了加强糖尿病患者的血脂管理,中国医师协会内分泌代谢科医师分会和国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会组织专家,根据中国糖尿病患者的血脂管理现状,参考国内外新的循证证据和指南,制定了《糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)》。本共识内容涵盖糖尿病患者的血脂谱特点和血脂异常流行病学现状以及糖尿病全人群的 ASCVD 危险分层和血脂管理流程,首次将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDL-C)均作为糖尿病患者血脂干预的首要靶点,并对糖尿病特殊人群(包括儿童和青少年、≥75 岁老年人以及合并慢性肾脏病、代谢相关脂肪性肝病、妊娠的患者)的血脂管理策略进行了推荐。本共识旨在传递重要临床进展,指导临床实践,以改善糖尿病患者的心血管结局。

【关键词】 糖尿病,1 型; 糖尿病,2 型; 血脂异常; 动脉粥样硬化性心血管疾病

Expert consensus on the lipid management of diabetic patients (2024 edition)

Endocrinology and Metabolism Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Society of Cardiometabolic Medicine

Corresponding authors: Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, Key Laboratory of Diabetes Immunology (Ministry of Education), National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China, Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn; Peng Daoquan, Department of Cardiovascular Medicine, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China, Email:pengdq@csu.edu.cn

【Abstract】 Diabetes is a significant independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), with dyslipidemia playing a critical role in the initiation and progression of ASCVD in diabetic patients. Currently in China, the prevalence of dyslipidemia in diabetes is high, while the control rate remains low. Therefore, to enhance lipid management in patients with diabetes, the Endocrinology and Metabolism Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, in collaboration with the Experts' Committee of National Society of Cardiometabolic Medicine, has convened experts to develop a consensus on the management of dyslipidemia in patients with type 1 or type 2 diabetes. The development of this consensus is informed by the existing practices in lipid management among Chinese diabetic patients, incorporating contemporary evidence-based findings and guidelines from national and international sources. The consensus encompasses the lipid profile characteristics, the current epidemiological status of dyslipidemia, ASCVD risk

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240301-00090

收稿日期 2024-03-01 本文编辑 费秀云 张晓冬

引用本文:中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(4): 383-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240301-00090.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



stratification, and lipid management procedures in diabetic patients. For the first time, both low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C) have been recommended as primary targets for lipid intervention in diabetic patients. The consensus also includes a summary and recommendations for lipid management strategies in special diabetic populations, including children and adolescents, individuals aged 75 years and older, patients with chronic kidney disease, metabolic-associated fatty liver disease, as well as those who are pregnant. This comprehensive consensus will contribute to the dissemination of key clinical advancements and guide clinical practice, aiming to improve cardiovascular outcomes in diabetic patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 1; Diabetes mellitus, type 2; Dyslipidemia; Atherosclerotic cardiovascular disease

我国的糖尿病患病率呈不断增长趋势,2011—2021 年我国糖尿病患者人数已从 9 000 万增加至 1.4 亿^[1]。糖尿病危害巨大,是动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要独立危险因素,而 ASCVD 又是糖尿病患者的常见并发症和主要死亡原因。在糖尿病患者尤其 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中,血脂异常的患病率明显高于非糖尿病人群^[2],血脂异常是 ASCVD 发生、发展和恶化的首要危险因素。

对于糖尿病患者,血脂异常干预应以降低 ASCVD 风险为主要目标,但目前国内尚缺乏专门针对糖尿病全人群[1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 T2DM 患者,≥40 岁及<40 岁患者]合并动脉粥样硬化风险相关血脂异常的指南或共识。近年来,大量流行病学和临床干预研究结果相继公布,相关临床研究证据也在不断积累和丰富。为更好地规范我国糖尿病患者的血脂管理,中国医师协会内分泌代谢科医师分会和国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会组织相关领域的专家,总结国内外研究进展和专家经验,制定了《糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)》。

本共识将证据级别分为 A、B、C 三级。A 级:证据基于多项随机对照试验或 Meta 分析;B 级:证据基于单项随机对照试验或多项非随机对照试验;C 级:证据基于专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

糖尿病患者的血脂谱特点及心血管危害

一、T2DM 患者的血脂谱特点

1. 血脂异常的特征:T2DM 患者的血脂谱以混合型血脂紊乱多见。包括:(1)空腹和餐后高甘油三酯(triglyceride, TG)血症以及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低;(2)血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein

cholesterol, LDL-C)水平正常或轻度升高;(3)低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)颗粒亚型发生改变,小而密低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein, sdLDL)颗粒增加^[3-5]。

2. 血脂异常的主要原因:T2DM 患者血脂异常的主要原因在于其存在胰岛素抵抗、胰岛素相对缺乏等导致体内游离脂肪酸水平升高,肝脏合成极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的底物增加,同时胰岛素依赖性脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)活性下降,VLDL 清除减少,最终导致 TG 和富含 TG 的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)水平升高。

糖尿病患者血糖控制不佳时更易导致 TG 水平升高。高 TG 血症刺激胆固醇酯转运蛋白活性,显著增加 TG 和胆固醇酯在 TRL 与 LDL 及高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)之间的交换,导致 LDL 及 HDL 颗粒中的 TG 含量增加及胆固醇酯减少。随后,当 LDL 及 HDL 中的 TG 被 LPL 和肝酯酶水解后,一方面促进了 sdLDL 的生成,另一方面加速 HDL 的分解代谢,导致 HDL-C 水平降低^[6-7]。

二、T1DM 患者的血脂谱特点

1. 血糖控制不佳的 T1DM 患者:其血脂异常通常与 T2DM 患者类似,表现为混合型血脂紊乱,以空腹和餐后高 TG 血症为主,同时伴有 HDL-C 水平降低及 sdLDL 水平升高^[8]。T1DM 常以糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)起病。DKA 发生期间,由于胰岛素严重缺乏,可以表现为 TG 水平显著升高,伴随 HDL-C 和 LDL-C 水平下降。这些血脂异常经充分的胰岛素治疗后可迅速恢复。

2. 血糖控制良好的 T1DM 患者:由于长期使用外源性胰岛素导致外周高胰岛素血症可引起 LPL 活性增加, TG 水平正常或降低, HDL-C 水平正常或升高。高胰岛素血症可能上调 LDL 受体,从而促进 LDL 的清除, LDL-C 水平可能下降^[9]。但部分研究显示, T1DM 患者即便血糖控制良好,其 sdLDL 水平



仍高于正常人群^[8]。

三、糖尿病患者的血脂异常与 ASCVD 风险

1. LDL-C 水平:在糖尿病患者血脂异常所带来的心血管风险中,LDL-C 是公认的首要危险因素。2008 年,针对 T2DM 患者的 UKPDS 研究结果显示,LDL-C 水平每升高 1.0 mmol/L, T2DM 患者的冠状动脉事件发生风险增加 57%^[10]。2016 年,针对 T1DM 患者的 DCCT 研究结果同样提示,校正年龄和糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})等危险因素后, T1DM 患者的 LDL-C 水平每升高 0.56 mmol/L, 主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险增加 7%^[11]。此外,糖尿病患者的 sdLDL 水平升高, sdLDL 因在血液中循环时间长、更易进入动脉血管内膜下并滞留,最终被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,因此, sdLDL 较 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用。

2. 非 HDL-C 水平:临床流行病学研究结果显示,高 TG 血症与糖尿病患者的动脉粥样硬化密切相关,是心血管残余风险的主要危险因素之一^[11-13]。糖尿病患者 TG 水平升高实际反映的是 TRL 颗粒增加和非 HDL-C 水平升高,而非 HDL-C 代表了全部致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇。既往研究表明,非 HDL-C 水平较 LDL-C 水平能更好地预测 ASCVD 风险^[14]。一项 Meta 分析结果提示,非 HDL-C 水平与 T2DM 患者的心血管疾病风险相关,在男性和女性患者中的 HR 值分别为 1.98 (95%CI 1.70~2.30)和 1.63 (95%CI 1.35~1.96)^[15]。

糖尿病患者合并 ASCVD 相关血脂异常的流行病学

一、T2DM 患者

中国 T2DM 患者合并血脂异常的比例高于普通人群,同时血脂异常的知晓率、治疗率、达标率低,患者常因自觉症状不明显而未得到充分的治疗和控制。在评估中国 T2DM 患者心血管危险因素的中国 CCMR-3B 研究中,对全国 104 家医院共 25 817 例门诊 T2DM 患者的血脂异常调查结果显示,42%的 T2DM 患者合并血脂异常,其中仅 55%接受了调脂治疗,四项血脂指标均达标(TC<4.5 mmol/L, TG<1.5 mmol/L, LDL-C<2.6 mmol/L, HDL-C>1.04 mmol/L)的患者比例仅为 12%,其中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 达标率分别为 36.1%、46.6%、71.9%和 42.9%^[16]。另一项针对全国主要城市的 20 家

三级医院内分泌科门诊共 4 807 例 40~75 岁 T2DM 患者的横断面研究显示,血脂异常的比例高达 67.1%;在血脂异常的 T2DM 患者中,知晓率和治疗率分别为 68.7% 和 55.9%, LDL-C 达标 (<2.6 mmol/L) 率为 39.4%,非 HDL-C 达标(<3.37 mmol/L)率为 35.9%^[17]。

我国开展的多项全国性多中心研究结果大致反映了当前 T2DM 患者中血脂异常的患病及控制情况不容乐观(附表 1),该类患者应特别注意血脂的总体管理,及早干预血脂异常和预防 ASCVD。

除了血脂异常患病率高之外,我国 T2DM 患者的血脂异常还表现出地域差异,可能与各地区经济发展水平、自然条件和居民生活习惯不同有关。西北地区由于经济水平和医疗条件相对较差,患者对疾病的自我重视程度低,加之高碳水化合物、高脂饮食等因素, T2DM 患者中血脂异常的患病率高于其他地区^[18]。

二、T1DM 患者

心血管疾病是 T1DM 患者死亡的主要原因之一。一项纳入了 26 项研究的 Meta 分析结果显示,与非糖尿病人群相比,男性 T1DM 患者中冠心病标化死亡率增加了 5.62 倍,女性 T1DM 患者中增加了 11.32 倍^[19]。尽管 T1DM 患者的 ASCVD 风险增加,但关于该人群血脂异常患病率、知晓率和治疗率的大规模研究相对较少。一项针对中国 24 个省级行政区共 18 976 例新诊断糖尿病患者的横断面调查包含了 1 158 例成人 T1DM 患者,其结果显示,新诊断成人 T1DM 患者中 TG>1.7 mmol/L 者占 29.0%, LDL-C>2.6 mmol/L 者占 50.3%, HDL-C 异常(男性<1.0 mmol/L 或女性<1.3 mmol/L)者占 39.6%^[20](附表 1)。

糖尿病患者的 ASCVD 危险分层与治疗目标

一、糖尿病患者的 cardiovascular 风险评估

由于糖尿病是 ASCVD 的重要独立危险因素,血脂异常对糖尿病患者的 ASCVD 风险影响最大,因此,其血脂管理目标值设定较非糖尿病人群更为严格。为强调糖尿病患者降脂达标,建议根据其病程长短、是否合并 ASCVD 及主要靶器官损害情况,将糖尿病患者分为超高危、极高危和高危(表 1),以便对其 ASCVD 风险进行评估。

二、糖尿病患者的血脂干预靶点及目标值

(一)血脂干预靶点

糖尿病患者的血脂干预靶点及目标值见表 2。

1. LDL-C:多数降脂干预研究均采用 LDL-C 作为



表 1 糖尿病患者的 ASCVD 危险分层^[21]

风险分层	评估指标
超高危	合并 ASCVD
极高危	不合并 ASCVD, 但存在以下任一情况: (1) ≥40 岁 (2) <40 岁, 合并长病程 (T2DM 病程 ≥10 年, T1DM 病程 ≥20 年) (3) <40 岁, 合并 ≥3 个危险因素 ^a (4) <40 岁, 合并靶器官损害 ^b
高危	<40 岁, 不具备以上极高危特征

注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; T2DM 为 2 型糖尿病; T1DM 为 1 型糖尿病

ASCVD 定义: 指诊断明确的冠状动脉粥样硬化性心血管疾病, 包括既往诊断或现在存在急性冠状动脉综合征 (心肌梗死或不稳定性心绞痛)、稳定性心绞痛和接受冠状动脉血运重建 (经皮冠状动脉成形术/支架置入术或冠状动脉旁路移植术); 诊断明确的脑卒中和短暂性脑缺血发作; 诊断明确的外周动脉疾病

^a 危险因素包括: (1) 吸烟; (2) 高血压; (3) 肥胖: 体重指数 ≥ 28 kg/m²; (4) 早发冠心病家族史 (男性 <55 岁, 女性 <65 岁); (5) 非高密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.9 mmol/L; (6) 脂蛋白 (a) ≥ 300 mg/L^[22-23]; (7) 高敏 C 反应蛋白 ≥ 2.0 mg/L^[24-25]。危险因素均为干预前水平

^b 靶器官损害包括: 慢性肾脏病 3b 期以上 [估算肾小球滤过率 < 45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹], 蛋白尿 (尿蛋白/肌酐比值 > 300 mg/g), 踝肱比值 < 0.9, 左心室收缩/舒张功能障碍

观察降脂效果与 ASCVD 风险下降关系的指标。胆固醇治疗试验协作组的一项 Meta 分析结果显示, LDL-C 每降低 1.0 mmol/L 可使糖尿病患者的 MACE、心血管死亡和缺血性脑卒中风险分别下降 21%、13% 和 21%, 且与基线 LDL-C 水平无关^[29]。多项临床研究显示, 40~75 岁的 T2DM 患者可以从服用他汀类药物中获益。在一级预防研究中, 与安慰剂相比, 中等强度他汀类药物使 LDL-C 降至 2.6 mmol/L 以下可显著降低 ASCVD 或全因死亡风险^[30-31]。T2DM 患者如具有多项 ASCVD 危险因素或靶器官损害, 相当于具有 ASCVD, 建议对于这部分糖尿病患者, 应使 LDL-C 较基线降低 >50%, 并将 LDL-C 目标值定为 < 1.8 mmol/L^[32-34]。在二级预防研究中, 他汀类药物联合依折麦布或前蛋白转化酶枯草溶菌素

9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂的多项强化降脂研究的分层分析结果显示, LDL-C 如降至 1.4 mmol/L 以下, T2DM 患者的 ASCVD 风险可进一步下降, 且合并 T2DM 的 ASCVD 患者可从强化降脂治疗中获益更多^[26-28]。

目前缺乏针对 T1DM 患者的降脂干预研究。在心脏保护研究 (HPS) 中, 40 岁以上的 T1DM 患者接受他汀类药物治疗的获益与 T2DM 患者类似^[30], 依此推荐其降脂靶点与目标值同 T2DM 患者。

在 40 岁以下 T2DM 和 T1DM 患者中, 降脂治疗的心血管获益尚缺乏临床研究证据。考虑到 40 岁以下糖尿病患者虽然 10 年心血管风险低, 但余生风险增加, 因此 40 岁以下糖尿病患者的 LDL-C 也应控制在较低水平。此时, 应综合考虑糖尿病病程及其他心血管危险因素和靶器官损害情况, 在充分讨论治疗风险与获益的基础上, 适时启用他汀类药物治疗^[35-36]。

2. 非 HDL-C: 仅采用 LDL-C 作为糖尿病患者的降脂目标可能会低估 ASCVD 风险, 非 HDL-C 也是糖尿病患者需要管理的首要降脂靶点。非 HDL-C 是血浆中的 TC 减去 HDL 中的胆固醇, 代表了全部致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇。无论是否接受他汀类药物治疗, 非 HDL-C 较 LDL-C 能更好地反映 ASCVD 风险^[14, 37-38]。Meta 分析发现, 非 HDL-C 降低幅度与 ASCVD 风险降低幅度的相关性^[39]。此外, 目前多采用 Friedewald 公式计算 LDL-C 水平, 当血浆 TG > 4.5 mmol/L 或 LDL-C < 1.8 mmol/L 时, 此方法面临一定的挑战^[40-41]。由于糖尿病患者血脂异常以高 TG 血症为特征, 单纯以 LDL-C 作为首要目标具有一定的局限性, 而非 HDL-C 计算简单, 结果较稳定, 且受血浆 TG 水平影响小, 因此, 非 HDL-C 适合与 LDL-C 一起作为糖尿病患者的首要降脂靶点。

3. 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB): 无论颗

表 2 糖尿病患者血脂干预靶点及目标值推荐建议

序号	推荐建议	推荐级别
1	LDL-C 和非 HDL-C 同时作为 ASCVD 风险管控的首要降脂靶点	A 级
2	超高危患者 LDL-C 控制目标为 <1.4 mmol/L, 且较基线降低 >50% ^[26-28]	A 级
3	极高危患者 LDL-C 控制目标为 <1.8 mmol/L, 且较基线降低 >50% ^[29]	A 级
4	高危患者 LDL-C 控制目标为 <2.6 mmol/L	A 级
5	非 HDL-C 目标值为相应的 LDL-C 目标值 + 0.8 mmol/L	B 级
6	ApoB 可作为糖尿病患者 ASCVD 风险管控的次要靶点。对于超高危、极高危和高危患者, ApoB 目标值分别小于 0.7、0.8、0.9 g/L	C 级

注: LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; ApoB 为载脂蛋白 B



粒大小,所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒均含 1 个分子 ApoB。从理论上而言,ApoB 检测能更准确地反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒数量。糖尿病易合并高 TG 血症,此时 ApoB 含量高而 LDL-C 水平不高。因此,同时测定 ApoB 与 LDL-C 水平有利于判断糖尿病患者的 ASCVD 风险^[14, 39]。近期的强化降脂研究提示,在控制 LDL-C 和非 HDL-C 的作用后,ApoB 降低幅度能独立预测 ASCVD 风险的下降^[42]。鉴于目前 ApoB 检测成本较高、尚未在临床广泛应用,其可作为糖尿病患者 ASCVD 风险干预的次要靶点。

(二)潜在调脂靶点

TG、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]及 HDL-C 异常均与 ASCVD 风险增加有关,但是目前缺乏较强证据支持药物干预这些血脂指标能降低 ASCVD 风险,因此将其列为糖尿病患者 ASCVD 风险管控的潜在调脂靶点,临床也需予以关注。

1. TG:高 TG 血症在糖尿病患者中很常见,血浆 TG 绝大部分位于 TRL 中,此时患者表现为残粒胆固醇和非 HDL-C 水平升高,这也是 TG 水平轻度至中度升高增加 ASCVD 风险的原因所在。TG 水平升高和 TRL 中的残粒胆固醇增加是心肌梗死的危险因素^[43]。通过生活方式干预及优化降糖药物可降低糖尿病患者的 TG 水平及 ASCVD 风险^[44-47],但是以 TG 为靶点的降脂药物(贝特类药物、处方级鱼油制剂、烟酸类药物等)治疗能否降低 ASCVD 高风险糖尿病患者的 MACE 发生风险尚存争议^[48-53]。因此,目前仅将 TG 作为糖尿病患者 ASCVD 风险管控的潜在指标。

2. Lp(a):在 T2DM 患者中,Lp(a)水平升高是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素^[32, 54-56]。对

于糖尿病合并稳定性心绞痛的患者,Lp(a)水平升高显著增加 MACE 发生风险^[57]。

推荐成人一生中至少应检测一次 Lp(a)^[32, 54-56]。基于我国人群的研究数据^[57-62],建议将 Lp(a)>300 mg/L 作为增加 ASCVD 风险的切点值^[63]。

3. HDL-C:糖尿病患者的血脂特点之一是 HDL-C 水平降低,尽管低水平的 HDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素,但是 HDL-C 对冠心病的预测作用受 HDL 功能的影响,HDL 功能较 HDL-C 水平能更好地预测 ASCVD 风险。此外,遗传学证据未能证明 HDL-C 水平与 ASCVD 风险的关系,通过药物升高 HDL-C 水平的治疗并未能带来心血管事件风险的下降。因此,HDL-C 并未被纳入 ASCVD 风险管理的血脂干预目标,只作为管理指标^[32, 64]。

糖尿病患者的降脂治疗策略

糖尿病患者的降脂达标策略包括生活方式干预和药物治疗,具体推荐建议见表 3。

一、生活方式干预

对于糖尿病(包括 T1DM 和 T2DM)患者,生活方式干预是血脂管理的基础,不仅有助于降低其血脂水平,还可对其血压、血糖以及整体心血管健康状况产生有益的影响。健康、规范的生活方式干预包括以下内容。

1. 健康均衡的膳食^[36, 73, 86]:限制总脂肪、饱和脂肪酸、胆固醇和反式脂肪酸的摄入,是防治高脂血症和 ASCVD 的重要措施。膳食脂肪的摄入量应不超过每日总热量的 20%~30%。饱和脂肪酸摄入量不超过每日总热量的 10%,高胆固醇血症者应降

表 3 糖尿病患者的降脂达标策略推荐建议

序号	推荐建议	推荐级别
1	所有糖尿病患者均应以生活方式干预作为降脂治疗的基础 ^[65-68]	A 级
2	将中等强度他汀类药物作为糖尿病患者降脂达标的起始治疗药物 ^[30, 69-78]	A 级
3	应用中等强度他汀类药物不能使糖尿病患者 LDL-C 达标时,应联合胆固醇吸收抑制剂治疗 ^[79-80]	A 级
4	中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂仍不能使糖尿病患者 LDL-C 达标时,应联合 PCSK9 抑制剂治疗 ^[81-82]	A 级
5	对于极高危和超高危患者,为达到>50%的 LDL-C 降幅,可直接启动中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗	C 级
6	对于基线 LDL-C 水平较高 ^a ,预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗难以达标的超高危糖尿病患者,可直接启动他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗 ^[81-82]	B 级
7	对于不能耐受他汀类药物的患者,应考虑使用胆固醇吸收抑制剂和(或)PCSK9 抑制剂 ^[28, 83-85]	C 级
8	LDL-C 达标后仍有非 HDL-C 不达标且 TG 水平升高,应进一步强化饮食、运动、减重等生活方式管理,并优化降糖和降 TG 策略 ^b	A 级

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;TG 为甘油三酯

^aLDL-C 基线水平较高:服用他汀类药物者 LDL-C $\geq$ 2.6 mmol/L,未服用他汀类药物者 LDL-C $\geq$ 4.9 mmol/L

^b优化降糖和降 TG 策略:优先启用可改善血脂谱或心脏预后的降糖药物(如二甲双胍、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂和胰高糖素样肽-1 受体激动剂)和必要时使用降 TG 药物



低饱和脂肪酸摄入量,使其低于每日总热量的 7%,少吃富含胆固醇的食物(如动物内脏等),每日胆固醇摄入量应<300 mg。反式脂肪酸(如氢化植物油等)摄入量应低于每日总热量的 1%,即不宜超过 2 g/d。适当增加不饱和脂肪酸(植物油)的摄入,特别是富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的食物^[87]。

可采用地中海饮食^[88]或终止高血压膳食疗法(dietary approaches to stop hypertension, DASH)饮食等饮食模式,增加蔬菜、水果、粗纤维食物、富含 ω -3 脂肪酸鱼类的摄入,膳食纤维摄入量应不少于 25~30 g/d 或 14 g/1 000 kcal,建议达到 35 g/d。碳水化合物、蛋白质供能占比同普通糖尿病患者。高 TG 血症患者饮食成分中除限制脂肪酸的摄入外,应尤其注意减少精制碳水化合物摄入,增加纤维含量丰富的低糖饮食(如全谷类的粗粮)摄入。

2. 适度的运动:每周应进行 150 min 以上的中等强度运动,可个体化制定运动处方。需减重者还应继续增加每周运动强度和时间。在空腹血糖>16.7 mmol/L、反复低血糖发作或血糖波动较大、有 DKA 等急性并发症以及合并急性感染、增殖期视网膜病变、严重肾病和严重心脑血管疾病(不稳定性心绞痛、严重心律失常、短暂性脑缺血发作)等情况下不适宜运动,待病情稳定后方可逐步恢复运动^[73]。

3. 维持理想的体重:建议通过控制总热量摄入以及增加运动量,将体重指数维持在<24 kg/m²。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^[73]。

4. 控制其他危险因素:戒烟(包括电子烟);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。饮酒是 TG 升高的重要影响因素,高 TG 血症者更需严格限制酒精摄入。

总之,无论合并哪种类型的血脂异常,健康均衡的膳食均需贯穿生活方式干预始终。控制 TC 和 LDL-C,需在合理膳食基础上,规律运动和控制体重;升高 HDL-C 应重视戒烟;降低 TG 则需限酒、规律运动和控制体重^[68]。

二、降胆固醇药物治疗策略

对于所有成人糖尿病患者,尽管健康的生活方式干预为降脂治疗的基础,但仅通过生活方式干预往往难以降脂达标,建议在生活方式干预的同时启动药物治疗,以尽早使降脂靶点达标,减少 ASCVD 事件。

糖尿病患者的降胆固醇治疗策略和流程

见图 1。

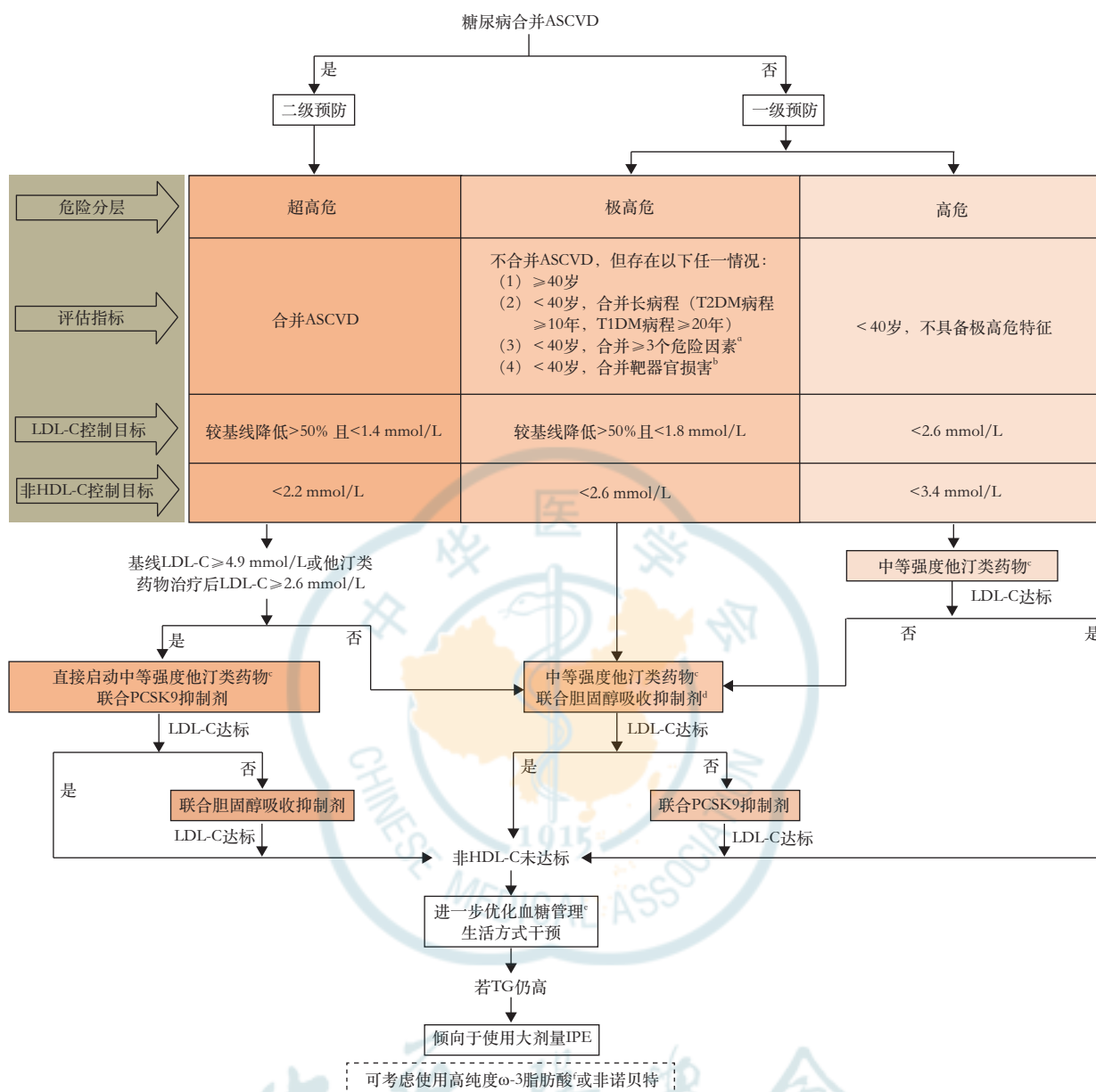
降胆固醇药物根据机制可分为三大类,包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂。此外,临床上尚有其他降胆固醇药物,如血脂康、胆汁酸螯合剂、普罗布考、脂必泰、多廿烷醇等。本共识着重介绍目前在临床上常用的前三大类降胆固醇药物(表 4)。

1. 他汀类药物:为降胆固醇治疗的基础药物,通过抑制胆固醇合成限速酶 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,减少胆固醇合成,从而反馈上调肝细胞表面的 LDL 受体,促进肝细胞摄取并清除血液中的 LDL 颗粒,显著降低血清 TC、LDL-C 和 ApoB 水平。多项研究结果证实,他汀类药物可显著减少糖尿病患者的 ASCVD 事件(附表 2),且临床获益大小与其对 LDL-C 的降低幅度呈线性正相关。然而,他汀类药物剂量增倍时,LDL-C 降低幅度仅增加 6%,并有潜在不良反应,包括肝功能损害、肌病及新发糖尿病等。

我国人群对大剂量他汀类药物的耐受性较欧美人群差,基于疗效、安全性、耐受性和治疗费用的综合考虑,不建议使用高强度他汀类药物,推荐使用中等强度他汀类药物作为初始降脂方案^[30, 69-78]。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀,不同种类与剂量的他汀类药物的降胆固醇幅度有一定差别,中等强度他汀类药物是指每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%(表 4)。此外,血脂康作为降脂中成药,其降脂机制类似于他汀类药物,CCSPS 研究糖尿病亚组分析证实,血脂康可以有效降低 LDL-C 水平,改善血脂谱,显著降低糖尿病患者的心血管事件发生率以及冠心病死亡率,且不良反应少^[89]。中等强度他汀类药物治疗 4~6 周内如 LDL-C 仍不能达标,应考虑联合胆固醇吸收抑制剂和(或)PCSK9 抑制剂治疗^[26-28, 79-82]。

2. 胆固醇吸收抑制剂:包括依折麦布、海博麦布,主要通过选择性作用于小肠黏膜刷状缘的尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1,抑制肠道对膳食和胆汁胆固醇的吸收。研究证实,依折麦布与不同种类他汀类药物联用时,可使 LDL-C 进一步降低 18%~20% 左右,从而使 LDL-C 降幅大于 50%,且不增加他汀类药物的不良反应^[79-80, 90]。IMPROVE-IT 研究亚组分析显示,他汀类药物联用依折麦布可为合并糖尿病的急性冠状动脉综合征患者带来更大获益,其中心肌梗死、缺血性脑卒中和主要终点事件发生





注: ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; T2DM为2型糖尿病; T1DM为1型糖尿病; PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9; TG为甘油三酯; IPE为二十碳五烯酸乙酯

^a危险因素包括: (1)吸烟; (2)高血压; (3)肥胖: 体重指数≥28 kg/m²; (4)早发冠心病家族史(男性<55岁, 女性<65岁); (5)非HDL-C≥4.9 mmol/L; (6)脂蛋白(a)≥300 mg/L^[22-23]; (7)高敏C反应蛋白≥2.0 mg/L^[24-25]。危险因素均为干预前水平

^b靶器官损害包括: 慢性肾脏病3b期以上[估算肾小球滤过率<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹], 蛋白尿(尿白蛋白/肌酐比值>300 mg/g), 踝肱比值<0.9, 左心室收缩/舒张功能障碍

^c中等强度他汀类药物: 每日剂量可降低LDL-C 25%~50%

^d中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂: 可选择他汀类药物/依折麦布单片复方制剂

^e优化血糖管理包括强化饮食、运动、减重等生活方式管理和(或)启用可改善血脂谱或心脏预后的降糖药物, 如二甲双胍、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂或胰高糖素样肽-1受体激动剂

^fω-3脂肪酸指主要含二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的鱼油制剂

图1 糖尿病患者的降胆固醇治疗策略和流程

风险分别降低24%、29%和15%^[26, 79]。

此外, 其他临床研究的亚组分析也提示, 在他汀类药物基础上联用依折麦布可减少糖尿病患者的不良心血管事件。一项基于东亚人群的研究结

果显示, 在ASCVD患者中, 瑞舒伐他汀/依折麦布单片复方制剂(10 mg/10 mg)较高强度他汀类药物单药治疗有更高的LDL-C达标率和更好的耐受性, 而在进一步降低心脑血管事件发生风险方面不劣



表 4 临床常用降胆固醇药物的种类、用法和不良反应

药物种类	用药剂量	对血糖的影响	不良反应
中等强度他汀类药物 ^a			
阿托伐他汀	10~20 mg, 1 次/d	有新发糖尿病或升高糖化血红蛋白的风险, 特别是高强度以及亲脂性他汀类药物	肝功能异常、肌病、消化道症状、头痛等
瑞舒伐他汀	5~10 mg, 1 次/d		
氟伐他汀	40~80 mg, 1 次/d		
洛伐他汀	40 mg, 1 次/d		
辛伐他汀	20~40 mg, 1 次/d		
普伐他汀	40 mg, 1 次/d		
匹伐他汀	1~4 mg, 1 次/d		
血脂康 ^b	0.6 g, 2 次/d	中性作用	少见, 同上述他汀类药物
胆固醇吸收抑制剂			
依折麦布	10 mg, 1 次/d	中性作用	头痛、消化道症状、失眠、皮疹等
海博麦布	10~20 mg, 1 次/d	中性作用	
PCSK9 抑制剂			
依洛尤单抗	140 mg, 1 次/2 周或 420 mg, 1 次/月	中性作用	注射部位反应、超敏反应和类流感样症状等
阿利西尤单抗	75~150 mg, 1 次/2 周	中性作用	
英克司兰	284 mg, 1 次/半年	中性作用	
其他			
脂必泰	0.24~0.48 g, 2 次/d	中性作用	少见
多廿烷醇	10~20 mg, 1 次/d	中性作用	少见
普罗布考	0.5 g, 2 次/d	中性作用	QT 间期延长、头痛、消化道症状、失眠、皮疹等

注: PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。参考中国血脂管理指南(2023 年)^[68]

^a中等强度他汀类药物: 每日剂量可降低低密度脂蛋白胆固醇 25%~50%

^b血脂康的主要成分为 13 种天然复合他汀

于高强度他汀类药物单药治疗^[80], 且该研究的亚组分析显示, 在糖尿病患者中这种联合降脂治疗的良好疗效及安全性仍得以保留^[91]。因此, 对于极高危和超高危患者, 为达到 >50% 的 LDL-C 降幅, 可直接启动中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗, 为提高患者的依从性, 可考虑选择他汀类药物/依折麦布单片复方制剂。胆固醇吸收抑制剂在糖尿病患者降胆固醇治疗中的主要循证依据见附表 3。

3. PCSK9 抑制剂: 主要通过抑制 LDL 受体降解, 增加血清 LDL 的清除而降低 LDL-C 水平。目前获批的 PCSK9 抑制剂包括竞争性结合循环中 PCSK9 的两种全人源单克隆抗体, 即阿利西尤单抗和依洛尤单抗, 以及靶向 PCSK9 的小分子干扰 RNA 药物英克司兰。研究结果显示, PCSK9 抑制剂(包括依洛尤单抗、阿利西尤单抗和英克司兰)可显著降低糖尿病患者的平均 LDL-C 水平, 降幅达 50%~70%^[92]。同时, PCSK9 抑制剂对其他血脂组分亦有明显改善, 可使 TG 水平降低 10%~30%, ApoB 水平降低 35%~41%, Lp(a) 水平降低 20%~30%^[93-95]。BANTING 研究^[96]和 BERSON 研究^[97-98]结

果进一步证实, PCSK9 单克隆抗体可助力大多数 ASCVD 高危/极高危的 T2DM 患者血脂快速达标, 安全性、耐受性良好, 且不影响血糖水平。

此外, 多项大规模临床研究, 包括 FOURIER 研究^[81]、ODYSSEY Outcomes 研究糖尿病亚组分析^[27]以及 ODYSSEY DM-INSULIN 亚组分析^[99]等, 均证实 PCSK9 抑制剂可显著降低糖尿病患者的心血管事件发生风险, 且与 LDL-C 降低幅度呈正相关^[93, 100]。因此, 对于糖尿病合并 ASCVD 患者, 当基线 LDL-C 水平较高(未使用他汀类药物患者 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L; 服用他汀类药物患者 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L), 预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗难以达标时, 可考虑直接联合 PCSK9 抑制剂治疗^[81-82]。PCSK9 抑制剂在糖尿病患者降胆固醇治疗中的主要循证依据见附表 4。

对于不能耐受他汀类药物, 即应用他汀类药物后出现与他汀类药物相关的临床不良反应和(或)实验室检测指标异常的患者, 也应考虑使用胆固醇吸收抑制剂和(或)PCSK9 抑制剂^[28, 83-85]。除以上两类非他汀类药物外, 新型降脂药贝派地酸^[101-102]通过抑制三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶, 抑制肝脏胆固醇合



成^[103], 可将 LDL-C 水平降低达 30%^[104]。CLEAR-Outcomes 研究^[102]证实, 贝派地酸可降低 MACE 风险, 且总体安全性、耐受性好, 无相关肌病、血糖异常等不良反应, 也可作为未来他汀类药物不耐受患者的一种选择。此外, 脂必泰、多廿烷醇等耐受性良好的降胆固醇药物也可作为他汀类药物不耐受时的替代药物。

使用以上降胆固醇药物使糖尿病患者的 LDL-C 达标后, 应明确非 HDL-C 是否达标。非 HDL-C 包含 LDL-C 和残粒胆固醇, 糖尿病患者残粒胆固醇水平升高与 TG 水平升高密切相关, 降低 TG 水平是降低残粒胆固醇水平的主要途径。降低糖尿病患者 TG 水平的主要措施包括严格的生活方式干预、优化血糖管理和必要时应用降 TG 药物。

三、降 TG 治疗策略

糖尿病患者的 TG 管理策略见表 5。

糖尿病患者合并高 TG 血症时, 需评估引起高 TG 血症的其他继发因素, 包括甲状腺功能减退症、肾病综合征、慢性肝病和引起 TG 水平升高的药物等。在纠正以上继发原因的同时亦不可忽略严格生活方式管理。研究显示, 强化饮食、运动特别是减重等生活方式管理, 不仅有助于血糖控制, 还可降低 TG 水平, 同时可将 LDL-C 和非 HDL-C 水平降低达 5%~15%^[65, 107]。代谢手术作为一种有创的体重管理策略, 可显著降低 TG 和非 HDL-C 水平以及 ASCVD 风险^[108-109]。

如在严格生活方式管理下糖尿病患者血糖仍未达标, 亦可影响 TG 和(或)非 HDL-C 的控制, 应进一步优化降糖策略, 在促进血糖控制的同时降低 TG 水平, 助力非 HDL-C 达标^[110-112]。优化降糖策略推荐优先选用可改善血脂谱或心脏预后的降糖药物^[113], 如二甲双胍、胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)

和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)。以上三类降糖药物均可改善血脂谱, 且各有特点, 临床上可根据患者具体情况使用。二甲双胍和 GLP-1RA 具有明显的减重优势, 可降低糖尿病患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平^[114-115]。而 SGLT2i 可促进脂肪酸的分解和氧化, 减少脂肪合成, 主要降低 TG 并升高 HDL-C 水平^[110-111, 116], 兼有抗心力衰竭的作用。

若进一步强化生活方式管理以及优化降糖策略仍不能控制 TG 水平 <2.3 mmol/L 时, 根据 REDUCE-IT 研究和 JELIS 研究结果, 推荐在降脂治疗方案中加用大剂量二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl, IPE)^[51, 105]以降低 ASCVD 风险。由于非诺贝特仅在 ACCORD 研究的亚组分析中显示出心血管获益^[49], 而包含二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 的高纯度 ω -3 脂肪酸亦仅在 Meta 分析中显示出降低 ASCVD 风险的趋势^[48], 因此, 非诺贝特、高纯度 ω -3 脂肪酸可作为 IPE 以外用来管理 TG 并减少 ASCVD 风险的次选药物。

流行病学研究结果提示, 当 TG 水平显著升高 (>5.6 mmol/L) 时, 胰腺炎发生风险增加^[106]。为降低胰腺炎发生风险, 可采用贝特类药物、大剂量高纯度 ω -3 脂肪酸或烟酸类药物之间的两两或以上联合治疗方案^[106], 以尽可能降低 TG 水平。

近年来, 血管生成素样蛋白 3 抑制剂 (全人源单抗 Evinacumab) 和载脂蛋白 C3 抑制剂 (反义寡核苷酸 Volanesorsen) 等新型降 TG 药物问世, 临床研究结果显示, 两者均可显著降低 TG 水平, 同时可降低非 HDL-C 和 ApoB 水平^[117-118], 值得期待。

四、降低 Lp(a) 的治疗策略

降低 Lp(a) 的新药主要包括载脂蛋白(a)反义寡核苷酸 (Pelacarsen) 和载脂蛋白(a)小干扰 RNA

表 5 糖尿病患者的 TG 管理策略推荐建议

序号	推荐建议	推荐级别
1	纠正引起高 TG 血症的其他继发原因 (包括甲状腺功能减退症、肾病综合征、慢性肝病和引起 TG 水平升高的药物等)	A 级
2	强化生活方式管理 (包括饮食、运动、禁酒、减重等)	A 级
3	优化降糖策略 (优先启用可改善血脂谱或心脏预后的降糖药物, 如二甲双胍、SGLT2i、GLP-1RA)	B 级
4	在中等强度他汀类药物治疗基础上, 若 TG 水平仍为 2.3~5.6 mmol/L, 为降低 ASCVD 风险, 推荐联合大剂量二十碳五烯酸乙酯 (2 g, 2 次/d) 治疗 ^[51, 105]	B 级
5	在中等强度他汀类药物治疗基础上, 若 TG 水平仍为 2.3~5.6 mmol/L, 为降低 ASCVD 风险, 可考虑联合高纯度 ω -3 脂肪酸 ^a 或非诺贝特治疗 ^[48-49]	C 级
6	当 TG>5.6 mmol/L 时, 为降低胰腺炎风险, 可采用贝特类药物、高纯度 ω -3 脂肪酸 ^a 或烟酸类药物治疗 ^[106]	C 级

注: TG 为甘油三酯; SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病。^a ω -3 脂肪酸指含二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的鱼油制剂



(Olpasiran, SLN360)。尽管 I 期研究显示两者均可显著降低 Lp(a) 水平,但大规模、国际多中心、心血管硬终点的临床研究仍在进行中。因此,目前尚无针对 Lp(a) 治疗的药物应用于临床,对于 Lp(a) 水平升高的患者,仍以进一步降低胆固醇水平为主。

在降胆固醇药物中,PCSK9 抑制剂可将糖尿病患者的 Lp(a) 水平降低约 20%~30%,且显著减少 MACE 发生,可作为临床用药选择^[119]。而烟酸类药物和载脂蛋白 B100 抑制剂 Mipomersen 尽管也可将 Lp(a) 水平降低 20%~30%,但两者均缺乏心血管获益证据,且 Mipomersen 已于 2019 年撤市,并不推荐使用^[120-122]。

五、降脂药物对血糖的影响及处理策略

目前,降脂药物影响血糖的机制尚未完全清楚。一方面,与降脂药物影响胰岛 β 细胞本身分泌胰岛素有关;另一方面,与降脂药物影响胰岛素敏感性,继而影响胰腺以外组织器官(如脂肪、肌肉等)的糖代谢有关^[123]。目前,大规模临床研究或 Meta 分析结果提示,他汀类药物和烟酸类药物对血糖控制不利并有增加新发糖尿病的风险^[72, 123-126]。而胆固醇吸收抑制剂、PCSK9 抑制剂、普罗布考、贝派地酸、贝特类药物、高纯度 ω -3 脂肪酸对血糖调节呈中性作用,部分研究结果还显示上述药物可在一定程度上改善糖代谢、减轻胰岛素抵抗以及脂肪肝^[26, 80, 123]。胆汁酸螯合剂虽可同时改善糖脂代谢,但降脂效果较弱^[27-28, 127],消化道不良反应较大,我国临床应用甚少。对于降低 Lp(a) 的新药目前临床研究仍在进行中,其长期应用对血糖的影响尚不明确。

鉴于他汀类药物对心血管的保护作用远大于其对血糖控制的不利效应(HbA_{1c} 平均升高 0.3% 或更少)以及新发糖尿病的风险,故不推荐糖尿病患者因血糖控制不良而停用他汀类药物。由于他汀类药物对血糖控制不利的效应和新发糖尿病风险与剂量相关,且不同种类他汀类药物对血糖的影响不同,例如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀及氟伐他汀在正常人和 T2DM 患者中对血糖调控均具有类似的不良影响,而匹伐他汀和普伐他汀对血糖调节具有较中性的作用^[72, 124-125, 128]。因此,对于糖尿病患者,除了在他汀类药物使用前和使用过程中监测血糖或 HbA_{1c} 外,可在血脂控制达标的基础上,尽量选择临床效价比高的中等强度他汀类药物及对血糖影响较为中性的他汀类药物,以减少其引起的糖代谢异常。若血脂控制不达标,可考虑联用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂,而不建议增加他

汀类药物剂量^[27-28, 80]。

研究表明,他汀类药物通过降低肠道生孢梭菌,抑制鹅去氧胆酸向熊去氧胆酸转化,引起肠道 GLP-1 分泌减少,从而导致机体糖代谢异常和胰岛素抵抗^[26, 80, 123, 129],而联合使用熊去氧胆酸可以逆转他汀类药物引起的糖耐量异常,同时不改变其本身的降脂疗效,提示他汀类药物联合熊去氧胆酸可能成为未来一种新型降脂治疗策略^[26, 80, 123, 129]。同时,对于糖尿病患者,还应注意减轻体重、合理膳食和优化降糖治疗方案。烟酸类药物可导致糖代谢异常或糖耐量恶化,对糖尿病患者无心血管获益,一般不推荐在糖尿病患者中使用,若必须使用,应定期监测血糖水平^[68, 123]。

六、降脂治疗过程中的监测

对于首次服用降脂药物者,应在用药 4~6 周时复查血脂、肝酶、肌酸激酶等指标。如血脂指标能达标,且无药物不良反应,逐步改为每 3~6 个月复查一次。如治疗 4~6 周后,血脂仍未达标,需及时调整降脂药物剂量或种类,或联合应用不同作用机制的降脂药物。每当调整降脂药物种类或剂量时,都应在治疗 4~6 周时复查。此外,鉴于长期服用他汀类药物可能引起糖代谢异常,应同时加强对血糖和(或)HbA_{1c} 的监测^[130]。

糖尿病特殊人群的降脂治疗

一、儿童和青少年

建议对诊断为糖尿病的 10 岁以上儿童和青少年在血糖得到控制后或接受降糖药物治疗 3 个月后进行血脂检测和评估。儿童与青少年糖尿病患者理想的血脂水平为 LDL-C<2.6 mmol/L, HDL-C>0.9 mmol/L, TG<1.7 mmol/L, 非 HDL-C<3.4 mmol/L^[131]。

对于持续血脂异常者应进行干预将血脂控制在理想范围内。干预措施以低脂与高纤维饮食、规律运动、保持理想体重及保持充足睡眠等健康生活方式及优化血糖控制为基础。合并家族性高胆固醇血症者可考虑启动降脂治疗,降脂药物包括他汀类药物、依折麦布、胆汁酸螯合剂和 PCSK9 抑制剂,但这些药物在儿童和青少年中使用的长期安全性证据有限。

二、≥75 岁老年人

糖尿病已成为老年人中常见的疾病之一,我国老年人中糖尿病患病率已高达 30%^[132]。考虑到 ≥75 岁的高龄患者很少被纳入临床研究,≥75 岁的糖



尿病患者是否能从降低 LDL-C 的治疗中获益尚缺少充分的证据。近期一项 Meta 分析纳入了 29 项包括一级预防与二级预防的临床研究,其结果显示,≥75 岁患者亦能从降低 LDL-C 的治疗中获益,且他汀类药物与依折麦布、PCSK9 抑制剂等非他汀类药物治疗带来的心脑血管事件风险下降幅度无明显差异;在安全性方面,降脂治疗并未增加≥75 岁患者发生肿瘤、出血性脑卒中、认知功能障碍和新发糖尿病的风险^[133]。

≥75 岁的糖尿病患者均为 ASCVD 极高危患者,建议积极进行降脂治疗。尽管目前缺乏高龄老年患者他汀类药物降脂治疗靶目标的随机对照研究,本共识对该类患者的 LDL-C 目标值也不做明确推荐,但非他汀类药物如依折麦布或 PCSK9 抑制剂的相关随机对照研究纳入了≥75 岁患者^[28, 134],同时考虑共存的肝肾疾病、合并用药和预期寿命,对于≥75 岁的极高危患者,可考虑中等强度他汀类药物联合非他汀类药物作为强化降脂治疗的手段。用药过程中应加强对肝肾功能、肌肉受损等不良反应的监测。

三、合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的患者

约有 30% 的 T1DM 患者和 40% 的 T2DM 患者合并 CKD^[135]。合并 CKD 的糖尿病患者心血管死亡风险显著增加,直接归入 ASCVD 极高危人群。

他汀类药物治疗对 ASCVD 风险的降低受肾功能状态的影响。对于轻中度肾功能不全的非透析患者,他汀类药物治疗可显著降低全因死亡风险^[136],在他汀类药物治疗基础上联用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂亦可带来心血管获益^[137-139]。他汀类药物治疗未能显著降低血液透析患者的心血管疾病发生风险^[139-141]。

CKD 患者是他汀类药物相关肌病的高危人群,尤其在肾功能进行性减退或估算肾小球滤过率 < 30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 时风险显著增加,且发病风险与他汀类药物剂量密切相关,故应避免大剂量使

用他汀类药物。不同 CKD 分期时他汀类药物的剂量调整方案见表 6。胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂对于肾功能受损患者是安全的,不需要调整剂量。

四、合并代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 的患者

MAFLD 指基于病理学或影像学存在脂肪肝证据,同时有超重/肥胖、T2DM 或代谢功能紊乱 3 项条件之一者。糖尿病与 MAFLD 互为危险因素, T2DM 患者中 MAFLD 患病率可高达 55.5%^[142],合并 T2DM 的 MAFLD 患者肝脏病变进展为肝硬化和肝癌的风险更高^[143-144]。MAFLD 是 ASCVD 的独立危险因素^[145],糖尿病合并 MAFLD 者比不合并 MAFLD 者具有更高的 ASCVD 风险^[146-149]。

目前尚无证据提示 T2DM 合并 MAFLD 患者的血脂控制是否要求更严格,在降脂药物使用过程中,需关注血脂和肝功能。他汀类药物本身可引起肝酶升高,发生率约 1%,常见于开始用药或增加剂量的 12 周内,呈剂量依赖性,极少引起肝功能衰竭。在肝功能正常的 MAFLD 患者中可使用中等强度他汀类药物。血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 升高在正常值上限 3 倍内且总胆红素水平正常者,可在原剂量或减量的基础上进行观察。如 ALT 或 AST 升高≥正常值上限 3 倍,应停用他汀类药物,轻度肝功能受损 (Child-Pugh 评分 5~6 分) 患者可采用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂替代。失代偿性肝硬化和急性肝功能衰竭是他汀类药物的应用禁忌证^[68, 150],其他类型降脂药物在这些患者中的使用缺乏证据。

五、合并妊娠的患者

妊娠可导致血胆固醇水平生理性升高, LDL-C 水平可升高 50%;患者妊娠期胆固醇水平异常升高将增加早产和胎儿动脉粥样硬化的风险^[151]。妊娠期的血脂管理重点是筛查,以及饮食管理、合理运动、戒烟酒等生活方式改变,并将血糖控制在适宜

表 6 不同分期慢性肾脏病患者中他汀类药物的剂量调整方案

eGFR [ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	他汀类药物					
	阿托伐他汀	辛伐他汀	氟伐他汀	瑞舒伐他汀	匹伐他汀	普伐他汀
≥60	无需减量	无需减量	无需减量	无需减量	无需减量	无需减量
30~59	无需减量	无需减量	无需减量	无需减量	限制使用	限制使用
15~29	无需减量	减量使用	限制使用	限制使用	限制使用	限制使用
<15	限制使用	限制使用	限制使用	限制使用	限制使用	限制使用

注: eGFR 为估算肾小球滤过率



范围,降脂药物的选择非常有限^[152]。

基于他汀类药物导致胎儿畸形的动物实验和病例报告,通常不建议妊娠期使用他汀类药物。在近期2项普伐他汀相关随机对照研究及队列研究中,未发现他汀类药物增加出生缺陷的风险^[153-154]。Meta分析结果提示,他汀类药物未增加出生缺陷风险,但与自发性流产的风险增加相关^[155-156]。基于这些证据,美国FDA在2021年要求取消他汀类药物的“妊娠X类”标签。对于既往发生过冠状动脉事件或有家族性高胆固醇血症的糖尿病妊娠期女性,采用血液脂蛋白分离技术降低LDL-C相对安全、有效,亦可在多学科协商、充分评估利弊的基础上谨慎选择他汀类药物^[68]。

糖尿病合并妊娠患者由于营养摄入和雌激素分泌增加而促进肝脏TG合成增加,致使TG水平异常升高。尤其在妊娠晚期,LPL活性下降,更容易出现严重高TG血症和急性胰腺炎。妊娠期可选用的降TG药物有限,贝特类药物在妊娠期使用尚无充分的安全性证据。

对于糖尿病合并妊娠期高TG血症患者,应以生活方式改善和饮食管理为基础,在优化血糖控制的基础上,对严重高TG血症(TG>5.6 mmol/L)患者, ω -3脂肪酸能有效并相对安全地降低TG水平,胰岛素和肝素通过激活LPL降低TG水平,对孕妇相对安全^[157]。若发生胰腺炎的患者经药物治疗24~48 h后血清TG水平仍>11.3 mmol/L或降幅未达50%,可考虑进行脂蛋白分离治疗^[158]。

总结与展望

我国糖尿病患者人数居世界之首,有效管理糖尿病患者的血脂异常、降低心血管事件风险对于实施健康中国战略具有深远意义。对糖尿病患者进行ASCVD危险分层,针对不同危险分层确定血脂目标值和降脂治疗方案是糖尿病患者血脂管理的关键。

在糖尿病患者血脂管理方面,尚有一些亟待解决的问题,包括降脂治疗靶标、新型降脂药物的随机对照研究、特殊人群(如T1DM患者、老年患者、儿童和青少年)的降脂治疗方案等。未来还需开展更多包括T1DM和T2DM患者在内的大规模、多中心临床研究,为糖尿病患者的血脂管理提供更多高质量的循证依据。

牵头专家:

周智广 中南大学湘雅二医院

彭道泉 中南大学湘雅二医院

执笔专家:

肖 扬 中南大学湘雅二医院

于碧莲 中南大学湘雅二医院

编写委员会成员(按贡献大小排序):

超 晨 中南大学湘雅二医院

王 帅 中南大学湘雅二医院

胡 蝶 中南大学湘雅二医院

武 超 中南大学湘雅二医院

罗永红 中南大学湘雅二医院

谢凌翔 中南大学湘雅二医院

李晨瑜 中南大学湘雅二医院

专家委员会成员(按姓氏拼音排序):

毕宇芳 上海交通大学医学院附属瑞金医院

卜 军 上海交通大学医学院附属仁济医院

曾春雨 陆军军医大学大坪医院

陈 红 北京大学人民医院

陈莉明 天津医科大学朱宪彝纪念医院

陈桢玥 上海交通大学医学院附属瑞金医院

程 翔 华中科技大学同济医学院附属协和医院

丛洪良 天津市胸科医院

董吁钢 中山大学附属第一医院

窦克非 中国医学科学院阜外医院

郭立新 北京医院

郭远林 中国医学科学院阜外医院

贺永明 苏州大学附属第一医院

洪天配 北京大学第三医院

姬秋和 西北大学附属西安国际医学中心医院 内分泌代谢病医院

纪立农 北京大学人民医院

金 萍 中南大学湘雅三医院

匡洪宇 哈尔滨医科大学附属第一医院

李建军 中国医学科学院阜外医院

李建平 北京大学第一医院

李 霞 中南大学湘雅二医院

李小英 复旦大学附属中山医院

李 勇 复旦大学附属华山医院

梁 春 上海长征医院

刘 静 甘肃省人民医院

刘 静 首都医科大学附属北京安贞医院

刘 铭 天津医科大学总医院

陆国平 上海交通大学医学院附属瑞金医院

罗湘杭 中南大学湘雅医院

母义明 中国人民解放军总医院

彭永德 上海市第一人民医院

宋怀东 上海交通大学医学院附属第九人民医院

苏 青 上海交通大学医学院附属新华医院

孙爱军 复旦大学附属中山医院

孙艺红 中日友好医院

唐熠达 北京大学第三医院

汪 芳 北京医院

王建安 浙江大学医学院附属第二医院

翁建平 中国科学技术大学附属第一医院



吴娜琼 中国医学科学院阜外医院

肖海鹏 中山大学附属第一医院

严 励 中山大学孙逸仙纪念医院

严晓伟 北京协和医院

叶 平 中国人民解放军总医院

余学峰 华中科技大学同济医学院附属同济医院

袁祖贻 西安交通大学第一附属医院

张瑞岩 上海交通大学医学院附属瑞金医院

赵 冬 首都医科大学附属北京安贞医院

赵家军 山东省立医院

赵水平 中南大学湘雅二医院

郑宏庭 陆军军医大学新桥医院

周胜华 中南大学湘雅二医院

朱大龙 南京大学医学院附属鼓楼医院

朱建华 浙江大学医学院附属第一医院

祝 焯 四川大学华西医院

祝之明 陆军军医大学大坪医院

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

附表 1 中国糖尿病患者中血脂异常患病率的流行病学调查结果

文献来源	调查时间(年)	糖尿病类型	年龄(岁)	例数	血脂异常患病率
Ji 等 ^[16]	2010 至 2011	T2DM	≥18	25 454	(1)62.9%(TC≥4.5 mmol/L) (2)53.4%(TG≥1.5 mmol/L) (3)28.1%(HDL-C≤1.04 mmol/L) (4)57.1%(LDL-C≥2.6 mmol/L)
Yan 等 ^[17]	2010 至 2011	T2DM	40~75	4 807	(1)67.1%(任意一项血脂异常) (2)12.2%(TC≥6.22 mmol/L) (3)25.7%(TG≥2.27 mmol/L) (4)27.6%(HDL-C<1.04 mmol/L) (5)8.5%(LDL-C≥4.14 mmol/L)
刘瑶霞等 ^[159]	2015 至 2016	T2DM	≥60	2 652	(1)49.0%(任意一项血脂异常) (2)8.2%(TC≥6.2 mmol/L) (3)20.3%(TG≥2.3 mmol/L) (4)31.1%(HDL-C<1.0 mmol/L) (5)8.3%(LDL-C≥4.1 mmol/L)
Tang 等 ^[20]	2015 至 2017	T1DM	≥18	1 158	(1)29.0%(TG>1.7 mmol/L) (2)50.3%(LDL-C>2.6 mmol/L) (3)39.6%[HDL-C<1.0 mmol/L(男性), HDL-C<1.3 mmol/L(女性)]

注:T2DM 为 2 型糖尿病;T1DM 为 1 型糖尿病;TC 为总胆固醇;TG 为甘油三酯;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇。调查范围:均为全国范围调查

附表 2 他汀类药物在糖尿病患者降脂治疗中的主要循证依据

文献来源	研究名称	例数	研究对象	治疗分组	随访时间(年)	主要终点结果
Pyörälä 等 ^[160]	4S 研究糖尿病亚组	202	合并冠心病(心绞痛或陈旧性 MI 病史) TC 5.5~8.0 mmol/L, TG≤2.5 mmol/L 的糖尿病患者	辛伐他汀 20~40 mg/d 组、安慰剂组	5.4	总死亡风险降低 43%($P=0.087$), 主要冠心事件风险降低 55%($P=0.002$)
Goldberg 等 ^[161]	CARE 研究糖尿病亚组	586	21~75 岁, 3~20 个月内曾发生 MI, TC<6.21 mmol/L, LDL-C 2.97~4.50 mmol/L, TG<3.95 mmol/L 的糖尿病男性和绝经后女性患者	普伐他汀 40 mg/d 组、安慰剂组	5	冠状动脉事件(冠心病死亡、非致死性 MI、血运重建)相对风险降低 25%($P=0.05$)
Haffner 等 ^[162]	4S 研究糖尿病亚组	483	合并冠心病(心绞痛或陈旧性 MI 病史) TC 5.5~8.0 mmol/L 的糖尿病患者	辛伐他汀 20~40 mg/d 组、安慰剂组	5.4	总死亡风险降低 21%($P=0.34$); 主要冠状动脉事件、血运重建相对风险分别降低 42%($P=0.001$) 和 48%($P=0.005$)
Collins 等 ^[163]	HPS 研究糖尿病亚组	5 963	40~80 岁伴有冠心病高危因素, 空腹 TC≥3.5 mmol/L 的糖尿病患者	辛伐他汀 20~40 mg/d 组、安慰剂组	5	首次主要血管事件(主要冠状动脉事件、脑卒中或血运重建)相对风险下降 22%($P<0.000 1$)
Keech 等 ^[164]	LIPID 研究糖尿病亚组	1 077	57~68 岁, 纳入前 3~36 个月内发生 MI 或 ACS, TC 4.0~7.0 mmol/L, TG<5.0 mmol/L 的糖尿病患者	普伐他汀 40 mg/d 组、安慰剂组	6.1	冠心病死亡或非致死性 MI 相对风险降低 19%($P=0.11$); 总心血管事件风险降低 21%($P<0.008$)
Athyros 等 ^[165]	GREACE 研究糖尿病亚组	313	<75 岁, 确诊冠心病(有 MI 史或冠状动脉造影显示至少 1 根冠状动脉 70% 狭窄) LDL-C>2.6 mmol/L, TG<4.5 mmol/L 的糖尿病患者	阿托伐他汀 10~80 mg/d 组、安慰剂组	3	全因死亡、冠状动脉死亡、冠状动脉事件(非致死性 MI、血运重建、不稳定性心绞痛、心力衰竭)、脑卒中 相对 风 险 下 降 58% ($P<0.000 1$)

续附表 2

文献来源	研究名称	例数	研究对象	治疗分组	随访时间 (年)	主要终点结果
Colhoun 等 ^[70]	CARDS 研究	2 838	40~75 岁, 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), LDL-C<4.14 mmol/L, TG≤6.78 mmol/L 的 T2DM 患者	阿托伐他汀 10 mg/d 组、安慰剂组	3.9	主要心血管事件(ACS、冠状动脉血运重建或脑卒中)相对风险下降 37%($P=0.001$)
Wanner 等 ^[140]	4D 研究	1 255	18~80 岁, 维持血液透析治疗 <2 年 LDL-C 2.1~4.9 mmol/L, TG<11.3 mmol/L 的 T2DM 患者	阿托伐他汀 20 mg/d 组、安慰剂组	4.0	心源性死亡、致死性脑卒中、非致死性 MI 或非致死性脑卒中中相对风险下降 8%($P=0.37$)
Sever 等 ^[166]	ASCOT-LLA 研究糖尿病亚组	2 532	至少符合以下中 2 条的 T2DM 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, 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 TIA	阿托伐他汀 10 mg/d 组、安慰剂组	3.3	主要心血管事件和血运重建风险下降 23%($P=0.036$)
Knopp 等 ^[167]	ASPEN 研究	2 410	40~75 岁, TG≤6.8 mmol/L、LDL-C 不高(合并 MI 或经及冠状动脉介入治疗>3 个月时 LDL-C≤3.6 mmol/L; 非上述情况 LDL-C≤4.1 mmol/L)、病程≥3 年的 T2DM 患者	阿托伐他汀 10 mg/d 组、安慰剂组	4.0	心血管死亡、非致死性 MI、非致死性脑卒中、血运重建、心脏骤停复苏、恶化或不稳定性心绞痛需住院风险下降 10%($P=0.34$)
Shepherd 等 ^[168]	TNT 研究糖尿病亚组	1 501	35~75 岁, 具有冠心病临床证据(既往有 MI 或冠状动脉血运重建或心绞痛病史)的糖尿病患者	阿托伐他汀 10 mg/d 组、阿托伐他汀 80 mg/d 组	4.9	首次发生主要心血管事件(冠心病死亡、非致死性非手术相关 MI、心脏骤停复苏、致死或非致死性脑卒中)风险下降 25%($P=0.026$)
Nakamura 等 ^[71]	MEGA 研究糖尿病亚组	1 746	40~70 岁男性和绝经后女性, TC 5.69~6.98 mmol/L, 无冠心病或脑卒中病史的糖尿病患者	普伐他汀 10~20 mg/d+饮食组、饮食组	5.3	CVD 风险下降 32%($P=0.03$)
Ahmed 等 ^[169]	PROVE IT-TIMI 22 研究糖尿病亚组	978	既往 10 d 因 ACS 住院、病情稳定的糖尿病患者	阿托伐他汀 80 mg/d 组、普伐他汀 40 mg/d 组	2.0	随机分组后至少 30 d 内死亡、MI、需住院的不稳定性心绞痛, 血运重建或随访期间脑卒中风险下降 12%($P=0.28$)
Callahan 等 ^[170]	SPARCL 研究糖尿病亚组	794	>18 岁, 随机分组前 1~6 个月内发生缺血性或出血性脑卒中或 TIA 的糖尿病患者	阿托伐他汀 80 mg/d 组、安慰剂组	4.9	非致死性或致死性脑卒中中相对风险下降 30%($P=0.000 1$)

注: MI 为心肌梗死; TC 为总胆固醇; TG 为甘油三酯; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; ACS 为急性冠状动脉综合征; CVD 为心血管疾病; T2DM 为 2 型糖尿病; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; TIA 为短暂性脑缺血发作。*冠心病高危因素: 既往冠心病史、非冠状动脉闭塞性疾病、糖尿病、正在治疗的高血压

附表 3 胆固醇吸收抑制剂在糖尿病患者降胆固醇治疗中的主要循证依据

文献来源	研究名称	例数	研究对象	治疗分组	随访时间 (年)	主要终点结果
Baigent 等 ^[139]	SHARP 研究糖尿病亚组	2 079	慢性肾脏病, 无冠心病(MI 或血运重建)病史的糖尿病患者	依折麦布+辛伐他汀组、安慰剂+辛伐他汀组	4.9	改善慢性肾脏病患者心血管预后
Cannon 等 ^[79]	IMPROVE-IT 研究糖尿病亚组	4 933	LDL-C 1.23~3.24 mmol/L 的 ACS 合并 T2DM 患者	依折麦布+辛伐他汀组、安慰剂+辛伐他汀组	6	主要终点事件绝对风险降低 5.5%($P=0.001$); MI、缺血性脑卒中中相对风险降低 24%($P<0.001$)和 39%($P=0.020$)
Chang 等 ^[171]	LHDB 研究	20 485	40~75 岁, 无 ESRD 的 T2DM 患者	辛伐他汀+依折麦布组、阿托伐他汀/瑞舒伐他汀组	4	新发 MACE 风险降低 23%($P=0.001 2$), 且低于他汀类药物单药组(2.61% 和 3.02%, $P=0.048$)

注: MI 为心肌梗死; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; ACS 为急性冠状动脉综合征; T2DM 为 2 型糖尿病; ESRD 为终末期肾病; MACE 为主要不良心血管事件



附表 4 PCSK9 抑制剂在糖尿病患者降胆固醇治疗中的主要循证依据

文献来源	研究名称	例数	研究对象	治疗分组	随访时间	主要终点结果
Sabatine 等 ^[28]	FOURIER 研究糖尿病亚组	11 031	40~85 岁、合并 ASCVD 的糖尿病患者	依洛尤单抗组(140 mg, 1 次/2 周; 420 mg, 1 次/月);安慰剂组	2.2 年	主要终点事件风险下降 17%($P<0.0001$);关键次要终点事件风险下降 18%($P<0.0001$)
Leiter 等 ^[99]	Odyssey DM-INSULIN 研究	517	心血管事件风险高接受最大剂量他汀类药物治疗的 LDL-C >1.8 mmol/L 的糖尿病患者	阿利西尤单抗组(75 mg 或 150 mg, 1 次/2 周);安慰剂组	24 周	降低 LDL-C 水平($P<0.0001$),同时降低非 HDL-C、ApoB、Lp(a)水平;不影响空腹血糖以及 HbA _{1c} 水平
Ray 等 ^[27]	Odyssey Outcomes 研究糖尿病亚组	5 444	合并 ACS 的糖尿病患者	阿利西尤单抗组(75 mg 或 150 mg, 1 次/2 周);安慰剂组	2.8 年	MACE 绝对风险下降 2.3%($P=0.0019$)

注:PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病;ACS 为急性冠状动脉综合征;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;MACE 为主要不良心血管事件;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;ApoB 为载脂蛋白 B;Lp(a)为脂蛋白(a);HbA_{1c}为糖化血红蛋白

参 考 文 献

- Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF diabetes atlas. 10th ed[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- 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.
- Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, et al. Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(1):7. DOI: 10.1007/s11886-017-0818-1.
- Hiukka A, Fruchart-Najib J, Leinonen E, et al. Alterations of lipids and apolipoprotein CIII in very low density lipoprotein subspecies in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2005, 48(6): 1207-1215. DOI: 10.1007/s00125-005-1753-z.
- Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1):41-51. DOI: 10.1007/s11154-010-9132-6.
- Vergès B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2005, 31(5):429-439. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70213-6.
- Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia[J]. Metabolism, 2014, 63(12):1469-1479. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.010.
- Guy J, Ogden L, Wadwa RP, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(3): 416-420. DOI: 10.2337/dc08-1775.
- Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(5):353-360. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.04.004.
- Adler AI. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes[J]. Diabet Med, 2008, 25 Suppl 2: 41-46. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02498.x.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 201665(5):1370-1379. DOI: 10.2337/db15-1517.
- Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Residual hypertriglyceridemia and estimated atherosclerotic cardiovascular disease risk by statin use in U.S. Adults with diabetes: national health and nutrition examination survey 2007—2014[J]. Diabetes Care, 2019, 42(12): 2307-2314. DOI: 10.2337/dc19-0501.
- Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 366-371. DOI: 10.1111/dom.13537.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(12):1302-1309. DOI: 10.1001/jama.2012.366.
- Cao Y, Yan L, Guo N, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 147:1-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.002.
- 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.
- Yan L, Xu MT, Yuan L, et al. Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes: a multicenter study in endocrinology clinics of China[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(1):150-160. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.10.009.
- Li J, Nie Z, Ge Z, et al. Prevalence of dyslipidemia, treatment rate and its control among patients with type 2 diabetes mellitus in Northwest China: a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1):77. DOI: 10.1186/s12944-022-01691-1.
- Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(3): 198-206. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7.
- Tang X, Yan X, Zhou H, et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(21): 2554-2562. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002075.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2023 update[J]. Endocr Pract, 2023, 29(5): 305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.



- [22] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
- [23] Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 54-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
- [24] Lin JS, Evans CV, Johnson E, et al. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 320(3): 281-297. DOI: 10.1001/jama.2018.4242.
- [25] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 401(10384): 1293-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
- [26] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial) [J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1571-1582. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
- [27] Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 618-628. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5.
- [28] 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[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(12): 941-950. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
- [29] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18, 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- [30] 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[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2005-2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13636-7.
- [31] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- [32] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [33] Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dgaa674. DOI: 10.1210/clinem/dgaa674.
- [34] Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8): 1673-1678. DOI: 10.2337/dci19-0036.
- [35] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes—2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S158-S190. DOI: 10.2337/dc23-S010.
- [36] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病诊治指南 (2021 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(11): 1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.
- [37] Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(4): 316-322. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.024.
- [38] Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(3): 473-480. DOI: 10.1373/clinchem.2008.111401.
- [39] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759. DOI: 10.1161/JAHA.113.000759.
- [40] Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile[J]. *JAMA*, 2013, 310(19): 2061-2068. DOI: 10.1001/jama.2013.280532.
- [41] Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 1065-1072. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.005.
- [42] Hagström E, Steg PG, Szarek M, et al. Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): 657-672. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807.
- [43] Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9726): 1634-1639. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
- [44] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2): 148-158. DOI:



- 10.1001/jamacardio.2020.4511.
- [45] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [46] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [47] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [48] Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19):e013543. DOI: 10.1161/JAHA.119.013543.
- [49] 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.
- [50] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645.
- [51] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [52] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- [53] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258.
- [54] Saeed A, Sun W, Agarwala A, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282: 52-56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.022.
- [55] Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2490-2498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx166.
- [56] Zhang Y, Jin JL, Cao YX, et al. Lipoprotein (a) predicts recurrent worse outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with prior cardiovascular events: a prospective, observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):111. DOI: 10.1186/s12933-020-01083-8.
- [57] Jin JL, Cao YX, Zhang HW, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7):1312-1318. DOI: 10.2337/dc19-0274.
- [58] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Predicting cardiovascular outcomes by baseline lipoprotein(a) concentrations: a large cohort and long-term follow-up study on real-world patients receiving percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e014581. DOI: 10.1161/JAHA.119.014581.
- [59] Fu H, Zhang D, Zhu R, et al. Association between lipoprotein(a) concentration and the risk of stroke in the Chinese Han population: a retrospective case-control study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):212. DOI: 10.21037/atm.2020.01.38.
- [60] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Association of lipoprotein(a) levels with recurrent events in patients with coronary artery disease[J]. *Heart*, 2020, 106(16): 1228-1235. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316586.
- [61] Cui FM, Fang F, He YM, et al. Establishing age and sex dependent upper reference limits for the plasma lipoprotein (a) in a Chinese health check-up population and according to its relative risk of primary myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 232-236. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.004.
- [62] Zhang J, Du R, Peng K, et al. Serum lipoprotein (a) is associated with increased risk of stroke in Chinese adults: a prospective study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 8-13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.025.
- [63] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [64] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(1):5-115. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab154.
- [65] Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(19): 2455-2464. DOI: 10.1001/jama.294.19.2455.
- [66] Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee[J]. *Circulation*, 2006, 114(1): 82-96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158.
- [67] Carson J, Lichtenstein AH, Anderson C, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(3): e39-e53. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000743.
- [68] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3):237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [69] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176.
- [70] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435): 685-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.



- [71] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9542): 1155-1163. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
- [72] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017 年修订版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(11): 925-936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.11.004.
- [73] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [74] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301-1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001.
- [75] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. 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[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
- [76] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14): 1001-1009. DOI: 10.1056/NEJM199610033351401.
- [77] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 707-712. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.003.
- [78] Diaz R, Li QH, Bhatt DL, et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(1): 33-43. DOI: 10.1177/2047487320941987.
- [79] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [80] Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 380-390. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
- [81] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [82] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [83] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(6): 758-769. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
- [84] Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(13): 1538-1548. DOI: 10.2174/0929867324666170616111647.
- [85] Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1580-1590. DOI: 10.1001/jama.2016.3608.
- [86] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S144-S174. DOI: 10.2337/dc22-S010.
- [87] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 成人高脂血症饮食指南(2023 年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2023, 21(7): 581-583. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.007.002.
- [88] 中国健康管理协会临床营养与健康分会, 中国营养学会临床营养分会, 《中华健康管理学杂志》编辑委员会. 血脂异常医学营养管理专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(8): 561-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20230606-00356.
- [89] 陆宗良, 杜保民, 陈祚, 等. 北京中国冠心病二级预防研究: 对合并糖尿病患者的干预结果分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(12): 1067-1070. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2005.12.002.
- [90] Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21, 000 subjects from 27 clinical trials[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 251-261. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
- [91] Lee YJ, Cho JY, You SC, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(11): 972-983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac709.
- [92] Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155-165. DOI: 10.1038/s41569-018-0107-8.
- [93] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [94] Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(7): 491-494. DOI: 10.1080/14779072.2017.1348231.
- [95] Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(5): 711-715. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.060.
- [96] Rosenson RS, Daviglius ML, Handelsman Y, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised



- controlled BANTING study[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(6): 948-958. DOI: 10.1007/s00125-019-4856-7.
- [97] Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López J, et al. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: an analysis from BANTING and BERSON[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):94. DOI: 10.1186/s12933-021-01287-6.
- [98] Chen Y, Yuan Z, Lu J, et al. Randomized study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Pre-specified analysis of the Chinese population from the BERSON clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1464-1473. DOI: 10.1111/dom.13700.
- [99] Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(12): 1781-1792. DOI: 10.1111/dom.13114.
- [100] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- [101] Ballantyne CM, Banach M, Mancini G, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 195-203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
- [102] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(15): 1353-1364. DOI: 10.1056/NEJMoa2215024.
- [103] Huynh K. Targeting ATP citrate lyase to reduce LDL cholesterol[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 385. DOI: 10.1038/s41569-019-0201-6.
- [104] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11): 1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
- [105] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12):1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [106] Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(5): 450-461. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.007.
- [107] Cicero A, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(9): 731-767. DOI: 10.1093/nutrit/nux047.
- [108] Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, et al. Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2016, 129(9):952-959. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.004.
- [109] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 641-651. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869.
- [110] Muzurović E, Mikhailidis DP. Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on blood pressure and lipid profile[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(17): 2125-2135. DOI: 10.1080/14656566.2020.1795132.
- [111] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2022-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
- [112] Wilson JM, Nikoienjad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(12): 2451-2459. DOI: 10.1111/dom.14174.
- [113] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- [114] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识(2023年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023, 43(4): 345-356. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230305-00131-1.
- [115] Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7): 463-474. DOI: 10.1038/s41569-023-00849-3.
- [116] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 761-772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- [117] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711-720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
- [118] Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6): 531-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944.
- [119] Imbalzano E, Ilardi F, Orlando L, et al. The efficacy of PCSK9 inhibitors on major cardiovascular events and lipid profile in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(4): 318-327. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad019.
- [120] Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Metabolism*, 2016, 65(11): 1664-1678. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.08.007.
- [121] Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1217-1227. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444.
- [122] Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, et al. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 651-659. DOI: 10.2147/VHRM.S28581.
- [123] Zafir B, Jain M. Lipid-lowering therapies, glucose control



- and incident diabetes: evidence, mechanisms and clinical implications[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4): 361-377. DOI: 10.1007/s10557-014-6534-9.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*[J]. *JAMA*, 2000, 284(10): 1263-1270. DOI: 10.1001/jama.284.10.1263.
- [127] Mazidi M, Rezaei P, Karimi E, et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 850-857. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.011.
- [128] Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(5): 817-828. DOI: 10.1517/14656561003641990.
- [129] She J, Tuerhongjiang G, Guo M, et al. Statins aggravate insulin resistance through reduced blood glucagon-like peptide-1 levels in a microbiota-dependent manner[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(2): 408-421. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.027.
- [130] Mansi IA, Chansard M, Lingvay I, et al. Association of statin therapy initiation with diabetes progression: a retrospective matched-cohort study[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(12): 1562-1574. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.5714.
- [131] Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(7): 872-902. DOI: 10.1111/pedi.13409.
- [132] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(2):147-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020
- [133] Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1637-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
- [134] Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): 992-1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
- [135] Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(1 Suppl 1): Svi, S1-S305. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.001.
- [136] Baryliski 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.
- [137] Sharp Collaborative Group. 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.
- [138] Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2961-2970. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.
- [139] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- [140] 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.
- [141] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
- [142] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 793-801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- [143] Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1347-1355. DOI: 10.2337/dc14-1239.
- [144] Doycheva I, Zhang T, Amjad W, et al. Diabetes and hepatocellular carcinoma: incidence trends and impact of liver disease etiology[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(4): 296-303. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.11.004.
- [145] Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(6):e168-e185. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000153.
- [146] Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(7): 1567-1573. DOI: 10.1038/ajg.2010.18.
- [147] Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): 3541-3546. DOI: 10.2337/diabetes.54.12.3541.
- [148] Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):341-347. DOI: 10.2337/dc17-1590.
- [149] Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic



- fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(6): 631-636. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001075.
- [150] Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2):e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- [151] Liberis A, Petousis S, Tsikouras P. Lipid disorders in pregnancy[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(36):3804-3807. DOI: 10.2174/1381612827666210421103245.
- [152] Banach M. Where are the recommendations on healthy lifestyle and cardiovascular disease prevention for pregnant women? [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e016052. DOI: 10.1161/JAHA.120.016052.
- [153] Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia [J]. *Circulation*, 2021, 144(9): 670-679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963.
- [154] Costantine MM, West H, Wisner KL, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(6): 666. e1-666. e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
- [155] Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, et al. Fetal toxicity associated with statins: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 59-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006.
- [156] Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 336:1-11. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.010.
- [157] Edwards AP, Hekel BE. Appraisal of disability attitudes and curriculum of nursing students: a literature review[J]. *Int J Nurs Educ Scholarsh*, 2021, 18(1). DOI: 10.1515/ijnes-2021-0029.
- [158] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6):621-633. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.003.
- [159] 刘瑶霞, 陈树, 陈平, 等. 中国老年糖尿病患者血脂异常现状调查及影响因素分析(GDCR研究基线 2)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(8): 647-652. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.08.008.
- [160] Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4): 614-620. DOI: 10.2337/diacare.20.4.614.
- [161] 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 analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators[J]. *Circulation*, 1998, 98(23): 2513-2519. DOI: 10.1161/01.cir.98.23.2513.
- [162] Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(22):2661-2667. DOI: 10.1001/archinte.159.22.2661.
- [163] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9326): 7-22. DOI: 10.1016/S0140-6136(02)09327-3.
- [164] 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. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2713.
- [165] 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.
- [166] 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. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1151.
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] Chang SH, Wu LS, Lee CH, et al. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: a population-based dynamic cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 20-25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.121.

