

## 第十五章 糖尿病的心血管併發症與其危險因子的處理

### 1. 高血壓

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
合併高血壓的糖尿病人，收縮壓建議控制於 140 mmHg 以下，舒張壓建議控制於 90 mmHg 以下。	高	強烈建議	
合併高血壓與蛋白尿的糖尿病人，血壓控制於 130/80 mmHg 以下，可延緩腎病變的發生和惡化。	中	中等建議	有 [127, 347]

- 糖尿病人的高血壓治療大多需要 2 種以上的降血壓藥物才能達到治療目標。
- 第一線的降血壓藥物，從減緩腎病變的角度來看，建議考慮 ACEI 或 ARB。JNC8 則建議可從 thiazide 類的利尿劑、CCB、ACEI、ARB 這 4 類藥物中選擇使用。
- ACEI 和 ARB 不建議同時服用。

### 糖尿病患高血壓的診斷

	收縮壓 (mmHg)	舒張壓 (mmHg)
正常	< 120 且	< 80
高血壓前期	120-139 或	80-89
第 1 期高血壓	140-159 或	90-99
第 2 期高血壓	≥ 160 或	≥ 100

糖尿病人罹患高血壓的風險是非糖尿病人的 1.5 倍 [348]，在第 1 型糖尿病人的高血壓大多導致於腎病變，而第 2 型糖尿病人的高血壓大多與其他心血管疾病的危險因子並存 [349]。

西方和華人的研究都顯示，出現蛋白尿和腎功能惡化的糖尿病人會有較高的心血管事件風險 [350-352]，若能將收縮壓控制在 130 mmHg 以下，將有助於延緩腎病變的發生和惡化 [127, 347]。但血壓的控制亦非越低越好。ACCORD-BP trial [353] 針對合併其他心血管疾病危險因子的糖尿病人，比較積極治療（收縮壓目標小於 120 mmHg）和標準治療（收縮壓目標小於 140 mmHg）對心血管保護之優劣。試驗完成時，積極治療組平均血壓 119/64 mmHg，平均使用 3.4 種降血壓藥；標準治療組平均血壓 143/70 mmHg，平均使用 2.1 種降血壓藥；積極治療與標準治療在 primary end point (nonfatal MI、nonfatal stroke、CVD death) 並無統計學上的差異。但針對腦中風發生率，收縮壓目標小於 120 mmHg 者則是明顯優於收縮壓目標小於 140 mmHg 者。

此外，INVEST 研究收錄了 22,576 位受試者，其中 6,400 位同時有高血壓、糖尿病與冠狀動脈心臟病。在追蹤過程中，收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者，發生心血管疾病的機會，比起收縮壓超過 140 mmHg 的受試者為低；然而，收縮壓控制在 <130 mmHg 的受試者，發生心血管疾病的機會，與收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者沒有統計顯著差異。相反的，收縮壓控制在 <130 mmHg 的受試者，死亡率反而比收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者為高 (adjusted HR 1.20,  $p=0.06$ )，當追蹤時間拉長時，兩者的差距就達到統計顯著的差異 (adjusted HR 1.15,  $p=0.04$ ) [354]。因此，對於積極的控制血壓，目前仍有正反不同的意見 [355, 356]。

從後續的一些 systematic review 和 meta-analysis 來看，2015 年 JAMA [357] 和 2016 年 BMJ [358] 的結果都發現，糖尿病人收縮壓超過 140 mmHg 者，使用降血壓藥治療，可以減少心血管死亡率；而收縮壓低於 140 mmHg 者，則沒發現到好處，甚至 BMJ 的分析顯示，收縮壓低於 140 mmHg 者，進一步的治療反而會增加心血管死亡率。另有一篇針對亞洲人的分析顯示，糖尿病人血壓降至

140/90 mmHg 以下，可以減少心血管事件，但是因為亞洲人血壓和中風的關係較密切，他們建議亞洲的糖尿病人血壓應降至 130/80 mmHg 以下 [359]。

基於目前沒有足夠的研究證實積極控制血壓的好處，JNC 8 (the Eighth Joint National Committee) [360] 建議糖尿病人開始使用降血壓藥物的時機為收縮壓  $\geq 140$  mmHg 或舒張壓  $\geq 90$  mmHg 時，治療目標為收縮壓小於 140 mmHg，舒張壓小於 90 mmHg。美國糖尿病學會 (ADA) 也於 2015 年跟進 [349]，建議糖尿病人若收縮壓  $\geq 140$  mmHg 或舒張壓  $\geq 90$  mmHg 時，建議開始使用降血壓藥，治療目標為收縮壓低於 140 mmHg，舒張壓低於 90 mmHg。但 ADA 也認為，積極控制血壓 ( $<130/80$  mmHg) 仍適用於有較高心血管風險的病人 [361]。台灣心臟學會暨高血壓學會著眼於積極控制血壓對減少腦中風的好處，建議糖尿病人的治療目標為診間血壓收縮壓小於 130 mmHg，舒張壓小於 80 mmHg，而老年人 ( $\geq 75$  歲) 診間血壓建議控制在  $<140/90$  mmHg 或自動化診療室血壓測量 (AOBP) 建議控制在收縮壓  $<120$  mmHg [362]。綜合以上所述，本會建議糖尿病人的血壓目標為  $<140/90$  mmHg，針對腎病變患者，目標為  $<130/80$  mmHg，針對 65 歲以上長者，如果健康狀態差 (末期慢性病，認知及身體機能中等至嚴重異常) 者等目標為  $<150/90$  mmHg。

2017 年 11 月 ACC/AHA 又發表 2017 高血壓臨床治療指引 [363]，他們把成人高血壓的診斷標準下修為 130/80 mmHg，也把糖尿病、腎病變患者、年長者的血壓標準全部訂為 130/80 mmHg。但是 ADA 的 2018 年指引 [364]，治療目標仍為收縮壓低於 140 mmHg，舒張壓低於 90 mmHg。因此本會 2018 年的糖尿病人的血壓目標，保持與美國糖尿病學會一致。

在家自我血壓監測或 24 小時動態血壓監測可以排除白袍高血壓及隱蔽的高血壓，一些研究顯示，在家自我監測的血壓與心血管

疾病的相關性，比診間測量的血壓更密切 [365, 366]。不過，目前大部分有關糖尿病人積極控制血壓的好處的研究，都是採用診間測量的血壓。

雖然調整生活型態對心血管疾病的影響尚不明確，但針對輕微血壓上升者，生活型態的調整（非藥物的治療）是一種很重要的治療策略。美國糖尿病學會 [361] 建議糖尿病人的收縮壓高於 120 mmHg 或舒張壓高於 80 mmHg 時，開始調整生活型態。生活型態的調整包含經由熱量的控制來減重、減少鈉鹽攝取、增加蔬菜及水果的攝取、增加運動時間、和適量飲酒等。

出現蛋白尿的糖尿病人會有較高的心血管事件，使用抗高血壓藥物，於 6-12 個月內，若將蛋白尿減少 30% 以上，則有益於減少心血管事件的發生、預防心臟衰竭、和延緩腎病變的惡化 [367, 368]。這些資料顯示血壓需達治療目標外，儘量減少已存在的蛋白尿也是其要務；能夠降壓又能大幅減少蛋白尿，首推血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑、或合併使用鈣離子通道阻斷劑 [369]。過去研究顯示，Thiazide 類的利尿劑和乙型拮抗劑，不僅會造成血糖的惡化，且對空腹血糖偏高的病人，也容易形成糖尿病；而血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑、和鈣離子通道阻斷劑，有利於或不會惡化胰島素阻抗和血糖的控制 [370]。臨床試驗顯示血壓下降會減少心血管事件的發生，而非所使用抗高血壓藥的種類 [371]。所以建議選擇使用較不會惡化原先代謝狀況的抗高血壓藥物。JNC8[359] 建議，糖尿病人起始的降血壓藥物可從 thiazide 類的利尿劑、鈣離子通道阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑、或血管張力素受體拮抗劑四類中的藥物擇一使用。美國糖尿病學會治療指引的建議 [361]，出現蛋白尿的糖尿病人，第一線的降血壓藥物建議包括血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素受體拮抗劑。若選擇使用血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑或利尿劑後，建議監測腎功能和血鉀的濃度。

糖尿病人大多需要 2 種以上的降血壓藥物才能達到治療目標。JNC 8 [360] 建議在使用單一種類降血壓藥物 1 個月後，沒有達到治療目標，可考慮增加藥物的劑量或加上第 2 種降血壓藥物 (thiazide 類的利尿劑、鈣離子通道阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑、或血管張力素受體拮抗劑中擇一使用，但血管張力素轉換酶抑制劑和血管張力素受體拮抗劑不建議同時使用)，如果仍無法達到治療目標，再加上第 3 種降血壓藥物，使血壓下降至 140/90 mmHg。對於收縮壓高於 160 mmHg，舒張壓高於 100 mmHg 或是收縮壓高於目標值 20 mmHg 以上，舒張壓高於目標值 10 mmHg 以上的病人，JNC 8 [360] 也建議一開始就合併使用 2 種降血壓藥物 (前述四種中擇 2 使用)。如果無法達到治療目標，再加上第 3 種降血壓藥物，積極調整藥物的劑量，直到血壓達到治療目標。台灣心臟學會暨高血壓學會提議以 “rule of 10” 和 “rule of 5” 來估計患者需要幾種降血壓藥物才能達到治療目標：單獨使用任何一種藥物的標準劑量時，預期可以使患者收縮壓下降 10 mmHg (rule of 10)，舒張壓下降 5 mmHg (rule of 5)，若將既有藥物的劑量加倍，可使患者收縮壓多下降 2 mmHg，舒張壓多下降 1 mmHg。但若使用兩種不同降壓機轉的藥物，血壓下降的程度是個別使用的總和 (收縮壓下降 20 mmHg，舒張壓下降 10 mmHg)。這個做法強調提早併用二種不同降壓機轉的藥物，尤其是 single-pill combination，以增加病人對降血壓藥物的醫從性和降壓的效果 [362]。2015 年美國糖尿病學會治療指引提醒 [349]，若糖尿病人使用 3 種以上的降血壓藥物仍無法達到治療目標時，在確認病人按時服藥無誤後，建議排除繼發性高血壓的可能性。

越來越多的證據顯示，睡覺時的血壓高發生心血管疾病的機率也較高。此外，糖尿病人血壓變異度越大，發生大小血管病變和死亡率的風險也會越高 [2, 361]。因此 2017 年起美國糖尿病學會治療指引的建議 [361]，第 2 型糖尿病人若有服用降血壓藥，至少要有一種降血壓藥是在睡前服用。

## 2、血脂異常

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病人建議每年至少接受 1 次血脂的檢查，包括：總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油酯。	中	中等建議	
沒有心血管疾病的糖尿病人，低密度脂蛋白膽固醇的治療目標是低於 100 mg/dl，或是降低 30-40%。	高	強烈建議	
罹患心血管疾病的糖尿病人，低密度脂蛋白膽固醇的治療目標是低於 70 mg/dl，或降低 30-40%。	中	中等建議	
三酸甘油酯的治療目標最好能低於 150 mg/dl，高密度脂蛋白膽固醇的治療目標最好能：男性高於 40 mg/dl，女性高於 50 mg/dl。	低	中等建議	
如果沒有禁忌症，建議糖尿病人使用 statins 類藥物來降低低密度脂蛋白膽固醇。	中	強烈建議	
懷孕是 statins 類藥物的絕對禁忌。	低	建議不使用	
Statins 類藥物，若病人無法承受高劑量或使用高劑量但無法達標建議合併使用 ezetimide 以達 LDL 治療目標。	中	強烈建議	

糖尿病人合併血脂異常的比例超過一半，而糖尿病人罹患心血管疾病的風險和非糖尿病人比較明顯增加。糖尿病典型的血脂異

常，有下列特徵：三酸甘油酯濃度增加、高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-Cholesterol) 濃度降低、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-Cholesterol) 顆粒體積較小，密度較高。UKPDS-23 研究顯示低密度脂蛋白增加是糖尿病罹患心肌梗塞最重要的危險因子，積極的控制血脂異常及其他危險因子被證明可以減少心血管疾病的風險 [372]。因此詳細評估血脂異常並且介入治療對糖尿病人是重要的。

### 一、建議

所有糖尿病人每年至少接受一次血脂的檢查，包括總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇。血脂的目標建議 (表一)。生活型態的介入及藥物對血脂異常均應被納入治療計畫。

### 二、生活型態的介入治療

生活型態的介入治療對所有血脂異常的糖尿病人均需要。包括規律運動、戒菸、減重及飲食的改善。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% [373]。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% 和低密度脂蛋白膽固醇約 8-24% [374-378]。

### 三、藥物治療

1. Statins: 過去的研究顯示 (包括糖尿病人為主的研究，subgroup analysis 及 meta-analysis)，糖尿病人使用 statin，不論是初級及次級預防都可以有效減少心血管事件的發生及死亡率，且效果和非糖尿病人相似 [379-386]。因此 statins 建議被使用在糖尿病人血脂異常的第一線藥物治療以降低低密度脂蛋白膽固醇。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，所有糖尿病人低密度脂蛋白膽固醇建議  $< 100$  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 ( 分別降低低密度脂蛋白膽固醇  $30\%$  - $50\%$  與  $50\%$  以上 )。使用 statin，必須定期檢查低密度脂蛋白膽固醇，以了解是否達到目標及病人的藥物遵循度。

2. Fibrates: 主要用來降低三酸甘油酯 ( 約  $20\%$ - $50\%$  ) 與提升高密度脂蛋白膽固醇 ( 約  $10\%$ - $20\%$  )，當糖尿病人有三酸甘油酯增高與高密度脂蛋白膽固醇降低，血糖的控制及飲食的調整應該先進行，當三酸甘油酯  $> 500$  mg/dl 時，需要馬上給予 Fibrates，以減少急性胰臟炎的風險。在 FIELD ( Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes [387] ) 研究中 fibrate 單獨使用在第 2 型糖尿病人，對初級終站 ( primary outcome ) 雖然無統計學上的好處，但次分析發現可以有效減少非致死性的心肌梗塞。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 [388]。一篇 meta-analysis 研究也發現在亞太區 ( Asia-Pacific region ) 其中包括台灣，三酸甘油酯甚至比低密度脂蛋白膽固醇是更好的冠心症預測因子 [389]。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 及高密度脂蛋白膽固醇  $< 40$  mg/dl，可以考慮使用 Fibrates 治療。
3. 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% [390]。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，共幾週三酸甘油酯濃度分別呈現有統計學意義降低 32.1% (4 克) 及 29.7% (2 克) 5.4% 安慰劑 ( $p < 0.001$ )。FDA 建議 Omega-3 fatty acid 在三酸甘油酯  $\geq 500$  mg/dl 可以用來做輔助治療。另外在糖尿病合併有慢性腎功能不良，若要治療高三酸甘油酯，fenofibrate 需要做劑量調整，Gemfibrozil 和 Omega-3 fatty acid 不需做劑量上的調整 (見表二)。在已使用 statin 的病患 Gemfibrozil 不能合併使用，Omega-3 fatty acid 則無此禁忌。

### 藥物合併療法

1. Statins 加 Ezetimibe: The improved reduction of outcomes : vytorin efficacy international trial (IMPROVE-IT) 研究 納入急性冠心症病患年齡  $\geq 50$  歲，低密度脂蛋白膽固醇  $\geq 50$  mg/dl，其中糖尿病人約佔 27%，比較 simvastatin 合併 ezetimibe 和 simvastatin 單獨治療，結果發現合併治療有效的減少心血管事件約 14.4%，因此建議符合上述條件的糖尿病人可接受 Statin 加 Ezetimibe 的合併治療 [391]。另外建議若病人無法承受高強度 Statin 也可使用合併治療。
2. Statins 加 Fibrates : 在 ACCORD 研究 simvastatin 加 fenofibrate 合併治療和 simvastatin 單獨治療比較，並無法達到統計學上有意義的減少第 2 型糖尿病人的心血管疾病風險 [392]。然而 subgroup analysis 發現當糖尿病人同時合併三酸甘油酯  $> 204$  mg/dl 及高密度脂蛋白膽固醇  $\leq 34$  mg/dl，使用 Statins 加 Fibrates 合併治療可以有效減少心血管事件的發生。另外一篇 meta-analysis 也發現當糖尿病人同時合併三酸甘油酯  $> 200$  mg/dl 及高密度脂蛋白膽固醇  $< 40$  mg/dl，使用 statins 加 fenofibrates 治療比較單獨使用 statins 可以有效減少心血管疾病的風險 [393]。該研究指出 fibrates 和

- statins 合併治療時，建議選擇 fenofibrates 以減少副作用發生。
3. Statins 加 PCSK9 inhibitors: 目前 FDA 准許的適應症為家族性高膽固醇血症患者或已有心血管疾病患者使用 statin 後，低密度脂蛋白膽固醇未達目標，可以加上 PCSK9 inhibitors。研究顯示 PCSK9 inhibitors 加上原來使用的高劑量 statins 之後，低密度脂蛋白膽固醇可以再減少近 50% [394, 395]。因此建議如果糖尿病人不能忍受高劑量 statin 或使用高劑量 statin 後，低密度脂蛋白膽固醇未能達到目標，可以使用 statins 加 PCSK9 inhibitors 合併治療。
  4. Statins 加 Niacin: 目前兩者合併治療不建議，因為之前的研究顯示 Statins 加 Niacin 合併治療比 statin 單藥治療並不能有效減少心血管疾病風險，而且可能增加副作用 [396]。

### 慢性腎功能不良 (Chronic kidney disease)

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，必需考量到病人腎功能做劑量的調整 (表二)

表一、糖尿病人血脂目標

主要目標		說明
低密度脂蛋白膽固醇	所有病人 <100 mg/dl 已有心血管疾病 <70 mg/dl	建議使用中 / 強效果的 statins 為第一線藥物治療
高密度脂蛋白膽固醇	男 >40 mg/dl 女 >50 mg/dl	生活型態介入治療及血糖控制為優先
三酸甘油酯	<150 mg/dl	血糖控制及生活型態介入治療為優先。但三酸甘油酯 ≥500 mg/dl，需給 fibrates
次要目標		
非高密度脂蛋白膽固醇	所有病人 <130 mg/dl 已有心血管疾病 <100 mg/dl	當主要目標達成時，再評估次要目標

表二、血脂藥物根據腎功能劑量調整

藥物	eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )			
	≥60	30-59	15-29	<15
Atorvastatin	不需調整	不需調整	不需調整	
Rosuvastatin	不需調整	不需調整	從 5 mg/day 開始使用，最大劑量 10 mg/day	
Pravastatin	不需調整	不需調整	不需調整	不需調整
Fluvastatin	不需調整	證據不明		
Simvastatin	不需調整	不需調整	從 5 mg/day 小心使用	
Pitavastatin	不需調整	從 1 mg/day 開始使用，最大劑量一天 2 mg/day		
Ezetimibe	不需調整	不需調整	不需調整	不需調整
Fenofibrate	不需調整	減量使用		禁止使用
Gemfibrozil	不需調整	不需調整	不需調整	不需調整
Omega-3 fatty acids	不需調整	不需調整	不需調整	不需調整

### 3、抗血小板治療

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
初級預防： ≥ 50 歲且合併至少一項心血管疾病風險因子（例如：早發心血管疾病家族史、高血壓、吸菸、血脂異常或微量白蛋白尿等）、且出血風險不高的第 1 型或第 2 型糖尿病患者，建議使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的發生。	低	中等建議	
次級預防： 合併心血管疾病史（包括心肌梗塞、心血管繞道手術、腦中風、暫時性腦缺血、周邊動脈疾病、間歇性跛行、心絞痛等）的糖尿病患者，建議使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的再發生。	高	強烈建議	

常用的抗血小板治療藥劑有 3 類：cyclooxygenase (COX-1) 抑制劑（阿司匹靈）、ADPP2Y12 受體拮抗劑（thienopyridines，台灣目前最常用的是 clopidogrel）和血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受體拮抗劑。糖尿病人罹患心血管疾病的風險為正常人的 2-4 倍，此與糖尿病人血小板功能異常（包括內皮產生一氧化氮降低、換新率增加、構造改變、鈣離子濃度增加和活性增加等）有關 [397]。

#### 初級預防

有些臨床報告証實阿司匹靈對心血管疾病的預防結果，但這些研究的病例較少，且不是針對糖尿病人而設計的 [398-401]。來自日本針對 2539 位第 2 型糖尿病患者 5 年的觀察，顯示每日服用 81-

100 mg 阿司匹靈的病人，其發生心血管事件比服用安慰劑者未見顯著減少。但其中 65 歲以上的病人服用阿司匹靈，可降低 32% 罹患心血管疾病的風險，且會降低致命的冠心病和腦血管疾病 [402]。在蘇格蘭觀察 1,276 位罹患周邊阻塞性動脈疾病（踝肱血壓比  $\leq 0.99$ ）的糖尿病人，每日服用 100 mg 的阿司匹靈，經 7 年觀察其心血管事件的發生率，也未見有顯著減少 [403]。在集合 6 個初級預防及 16 個次級預防之大規模試驗的統合分析 [404] 中，包括了超過 95,000 名參與者，其中有近 4,000 名糖尿病人；總體而言，阿司匹靈對減少糖尿病人與非糖尿病人心血管事件的發生效果大致相同，分別為減少 13% [RR 0.87 (95% CI 0.79-0.96)] 及 12% [RR 0.88 (95% CI 0.82-0.94)]。發生率減少最顯著的是非致死性的心肌梗塞，而致死性的冠心病，則幾乎沒有減少。而且阿司匹靈對性別的影響有差異：顯著降低男性心血管事件，對女性則無影響。相反的，阿司匹靈對男性中風無影響，但女性中風則顯著降低。然而，在次級預防研究中沒有觀察到阿司匹靈效應的性別差異 [404]。

在 2010 年，美國糖尿病學會 (American Diabetes Association)、美國心臟學會 (American Heart Association) 和美國心臟學院基金會 (American College of Cardiology Foundation) 的立場聲明中建議，可使用低劑量 (75-162 mg / 天) 阿司匹靈對糖尿病人之初級預防 [405]。但對性別有特定建議 (男性年齡  $>50$  歲，女性年齡  $>60$  歲)。然而，此後多項研究和統合分析發現：糖尿病婦女心臟病和中風的風險與糖尿病男性患者相當，甚至更高 [406-409]。因此，美國糖尿病學會的建議自 2016 年開始改為：使用阿司匹靈作為預防措施的建議包括年齡  $\geq 50$  歲的男性和女性，以及有至少另外一個主要危險因素 (早發心血管疾病的家族史，高血壓，血脂異常，吸菸或慢性腎臟疾病 / 蛋白尿)，且出血風險不高者 [410]。

對於心血管疾病風險低的患者，不推薦使用阿司匹靈 (年齡在 50 歲以下，無其他主要心血管疾病危險因素的男性和女性糖尿病人)。至於有一個或多個危險因素的年輕患者以及沒有危險因素的

老年患者，則需依臨床狀況判斷。同時也要考慮患者接受長期阿司匹靈治療的意願 [411]。由於 Reye Syndrome 的相關風險，阿司匹靈在 <21 歲患者中的使用通常是禁忌的。

Clopidogrel (每日 75 mg)：副作用類似阿司匹靈，為 thienopyridines 類中較為安全者，証實在糖尿病人可減少心血管事件，且對心血管疾病預防的效果優於阿司匹靈 [412]。由於價錢高出甚多，目前僅適用於對阿司匹靈過敏、阿司匹靈阻抗、或因服用阿司匹靈導致胃腸出血者，阿司匹靈和 clopidogrel 雙重抗血小板治療，則不建議使用於初級預防 [413, 414]。

### 次級預防

目前建議合併心血管疾病史 (包括心肌梗塞、心血管繞道、腦中風、暫時性腦缺血、周邊動脈疾病、間歇性跛行、心絞痛等) 的糖尿病人，使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的再發生 [415-417]。

新近的心心肌梗塞、缺血性腦中風或周邊動脈疾病的病人，服用 clopidogrel 每日 75 mg，比每日服用 325 mg 的阿司匹靈，有較好的預後 [418]。糖尿病控制較差或病程較久需胰島素治療者，對 clopidogrel 的反應較差 [419]。

對罹患急性冠狀動脈症候群的糖尿病人，根據美國心臟學會 (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force) 指引，建議合併使用阿司匹靈和 P2Y12 抑制劑 (clopidogrel 或 ticagrelor) 雙重抗血小板治療一年，比單用阿司匹靈可減少其復發率，但出血的機率，則會增加 [412]。

#### 4. 心血管併發症

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
不建議以高端 (advanced) 或是侵犯性 (invasive) 檢查當成常規篩檢沒有症狀的冠狀動脈疾病，此舉並不會改善病人的預後，將心血管疾病相關風險因子控制好即可。	高	強烈建議	
對已知罹患心血管併發症的糖尿病病人，若無投藥禁忌時，建議給予 statins 類藥物及阿司匹靈治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	高	強烈建議	
對已知罹患心血管併發症的糖尿病病人，若無投藥禁忌時，建議給予 ACE inhibitor 或 ARB 類藥物的治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	低	中等建議	
對先前罹患心肌梗塞的糖尿病病人，至少持續使用兩年的乙型拮抗劑。	中	強烈建議	
若病人有症狀的鬱血性心臟衰竭 (symptomatic heart failure)，則不建議使用 Thiazolidinedione 類的藥物治療。	高	強烈建議	
第 2 型糖尿病且穩定的心衰竭患者，若是腎絲球過濾率 >30 ml/min，metformin 仍可使用，但於不穩定或是住院的心衰竭患者則應避免使用。	中	中等建議	

### 一. 篩檢 :[420]

- (1). 靜態心電圖可為常規檢查項目。
- (2). 建議對有典型或非典型心血管併發症的症狀或靜態心電圖有異常的病人，進行進一步的心臟檢查。
- (3). 進一步的心臟檢查可考慮以運動心電圖為起始的檢查。針對年齡  $\geq 40$  歲糖尿病人，施行冠狀動脈鈣化檢查亦是合理的評估方式。
- (4). 對於無法施行運動心電圖患者，可考慮施行藥物負荷心臟超音波 (pharmacological stress echocardiography) 或是核子醫學 (nuclear imaging) 的檢查。

### 二. 生活型態及藥物治療 :[420]

- (1) 於 Look AHEAD 研究中發現積極的生活型態介入減重，有助於改善血糖控制，體適能及心血管疾病的風險因子，雖然未能顯著減少心血管疾病發生的風險 [421]。
- (2) 對於高風險心血管疾病患者，應使用阿司匹靈及 statin 藥物，若合併有高血壓或是腎病變，且無特別的藥物禁忌症時，應使用 ACE inhibitor 或 ARB 類藥物 [422, 423]。
- (3) 對先前罹患心肌梗塞的糖尿病人，至少應持續使用兩年的乙型拮抗劑 [424]。

### 三. 糖尿病與心衰竭 :[420]

- (1) 應避免 Thiazolidinedione 類的藥物使用在有症狀的鬱血性心臟衰竭 (symptomatic heart failure) 的患者。
- (2) DPP-4 inhibitors 與心衰竭風險的研究結果不一致。
  - Saxagliptin 在 SAVOR-TIMI 53 中比起對照組 (Placebo) 有較高的心衰竭住院的發生率 (3.5% vs 2.8%)[252]。
  - Alogliptin 在 EXAMINE 研究中以及 Sitagliptin 在 TECOS 研究中發現並沒有增加心衰竭住院的風險 [254, 425]。

### 四. 降血糖藥物與心血管疾病預後 :

- (1) Metformin 於 UKPDS 34 中針對初診斷第 2 型過重的糖尿



病人，能有效減少糖尿病相關試驗終點事件，死亡率及腦中風事件發生 [426]。

- (2) Acarbose 於 STOP-NIDDM 試驗中，針對葡萄糖耐受不良 (impaired glucose tolerance) 的患者，比起對照組，能減少 49% 心血管事件的發生。而在 ACE 試驗中，針對具有冠狀動脈心臟疾病的葡萄糖耐受不良 (impaired glucose tolerance) 的中國人，比起對照組，Acarbose 無法減少主要不良心血管事件的發生，但是可以減少新生糖尿病的發生 [238, 241]。
- (3) Pioglitazone 於 PROACTIVE 試驗中針對第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者，比起對照組，能減少 16% 次要終點 (secondary endpoint) 事件 (死亡率，非致死性心肌梗塞，腦中風) 的發生 [427]。
- (4) Empagliflozin 於 EMPA-REG OUTCOME 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者，比起對照組，能減少 14% 主要不良心血管事件 (心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生，減少 38% 心因性死亡，減少 35% 心衰竭住院率 [258]。
- (5) Canagliflozin 於 CANVAS Program 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群以及已有心血管疾病的患者，比起對照組，能減少 14% 主要不良心血管事件 (心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生，減少 33% 心衰竭住院率 [428]。
- (6) Liraglutide 於 LEADER 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群以及已有心血管疾病的患者，比起對照組，能減少 13% 主要不良心血管事件 (心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生 [286]。
- (7) Semaglutide 於 SUSTAIN-6 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群以及已有心血管疾病的患者，比起

對照組，能減少 26% 主要不良心血管事件 ( 心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風 ) 的發生。[429]

## 5. 腦血管併發症

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
對已知罹患心血管併發症的糖尿病人，若無投藥禁忌時，建議給予 statin 類藥物治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	高	強烈建議	
阿司匹靈可用作腦中風的次級預防。	高	強烈建議	
Clopidogrel、Aggrenox (aspirin + extended-release dipyridamole)、Cilostazol 可用作腦中風的次級預防。	高	中等建議	
阿司匹靈可用作腦中風的初級預防。	中	中等建議	
急性腦中風或短暫性腦缺血病人，均應測量空腹血糖與 HbA1c	中	中等建議	
急性腦中風時，若發生低血糖 (<60 mg/dL)，建議應積極處理以恢復至正常值	中	強烈建議	
急性腦中風時，若發生高血糖 (>180 mg/dL)，建議血糖控制在 140 至 180 mg/dL。	中	中等建議	
腦梗塞中風或短暫性腦缺血病人的血糖，應控制至接近正常值，以降低小血管併發症。	高	強烈建議	
腦梗塞中風或短暫性腦缺血病人的血糖，應控制至接近正常值，以降低可能發生的大血管併發症。	中	中等建議	

糖尿病約占有缺血性腦中風的 30% 至 45% [430-432]。糖尿病人發生腦中風的危險性為非糖尿病人的 1.5-3.7 倍 [433, 434]，女性糖尿病人較男性糖尿病人有更高的中風危險性。葡萄糖失耐的病人發生腦中風的危險性為一般人的 1.26 倍 [435]，葡萄糖失耐合併糖化血色素 6.0% 至 6.5% 較僅是空腹血糖偏高有較高機會發生中風 [435, 436]。如果合併有蛋白尿、視網膜病變和自主神經病變，則腦中風的危險性更高 [437, 438]。

對於糖尿病人合併腦血管疾病，預防腦中風再發生的對策，建議同時積極控制糖尿病的多種風險因子，包括吸菸、高血壓、高血脂、高血糖、與蛋白尿等，配合抗血小板藥物的使用，以降低腦中風與心血管疾病的發生 [439]。

高血糖在急性腦中風時很常見，約有 1/3 的非糖尿病人與 2/3 的糖尿病人，在急性腦中風時合併高血糖（血糖值 > 120 mg/dL），非糖尿病人的高血糖，是因腦中風後，所導致的壓力性高血糖 [440, 441]。急性腦中風時，高血糖會增加死亡率與降低日後功能的恢復，即使是壓力性高血糖也會影響。因此，急性腦中風時的高血糖，建議積極控制 [442]。

歐洲腦中風指引建議，急性腦梗塞中風時，若血糖 > 180 mg/dL，建議考慮使用胰島素 [443]。美國腦中風學會指引建議，在急性腦梗塞中風後的 24 小時內，若持續高血糖，應將血糖控制在 140-180 mg/dL，並可考慮使用胰島素控制血糖 [444]。急性腦中風時，建議儘量避免使用靜脈葡萄糖輸注液、或是其它會導致血糖上升的藥品；使用胰島素治療時，建議經常監測血糖，並避免低血糖的發生。

## 6. 周邊動脈疾病

周邊動脈疾病在糖尿病人是很常見的，但通常沒有任何症狀，可能出現的典型症狀是間歇性跛行，缺血性足部潰瘍是常見的臨床表現。早期運動可能有所助益 [445, 446]，當跛行的症狀越

來越嚴重或出現缺血性潰瘍時，建議考慮進行手術或血管整形術（angioplasty）。

周邊動脈疾病的篩檢，建議包含有無間歇性跛行的病史和足部脈搏的評估。有出現任何周邊動脈疾病相關症狀的病人，可考慮檢測足踝與上臂動脈收縮壓的比值（ankle brachial index；ABI）。根據美國糖尿病學會的指引，正常的足踝與上臂動脈收縮壓的比值介於 0.9 與 1.4 之間， $\leq 0.9$  即可診斷為周邊動脈疾病，高於 1.4 則代表血管硬化，無法壓縮（noncompressible），須藉由其他影像方法來診斷是否有周邊動脈疾病 [447, 448]。美國糖尿病學會在針對周邊動脈疾病共識聲明 [446] 中建議，年齡超過 50 歲以上的糖尿病人，和未超過 50 歲的糖尿病人且合併其它周邊動脈疾病的風險因子（例如：吸菸、高血壓、高血脂、或糖尿病史超過 10 年），可考慮接受足踝與上臂動脈收縮壓比值的篩檢。

患有周邊血管疾病的糖尿病人，建議積極控制心血管疾病風險，一定要戒菸，並規則的運動，控制血壓、血糖與血脂 [446]，控制目標請見第八章與第十四章。只要沒有使用上的禁忌症，所有合併有心血管疾病的糖尿病人，均建議給予低劑量的阿司匹靈，以抑制血小板凝集。對於嚴重周邊血管疾病的病人，可考慮給予 clopidogrel、cilostazol。所有嚴重肢體缺血的病人，建議儘可能進行血管再通術，包括經皮穿腔血管整型術或血管繞道手術。膝部以上且狹窄段較短的血管，血管整型術是最佳選擇，較遠端的血管可以選擇繞道手術。對於嚴重肢體缺血，但無法進行血管再通術的病人，點滴輸注 prostacyclin（每日靜脈滴注，為期 2-4 週），是另一替代的治療 [446]。