

第二型糖尿病患者的心血管疾病照護

Kausik K Ray^{1,2}

¹ Public Health, Honorary Consultant Cardiologist, London, UK

² Imperial Clinical Trials Unit at Imperial College London, London, UK

壹、前言

第二型糖尿病 (Type II diabetes mellitus, 簡稱 T2DM) 不僅會影響末端器官, 還會增加冠心症 (coronary heart disease, 簡稱 CHD)、中風或粥狀動脈硬化疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, 簡稱 ASCVD) 的風險¹, T2DM 病人的血管事件死亡率比非 T2DM 病人高出 2 倍 (Hazard ratio [HR]: 2.32, 95%CI: 2.11-2.56), 全因性死亡率也比其他人高 (HR: 1.80, 95%CI: 1.71-1.90)^{2,3}, 年輕的病人可能因致命性心血管疾病 (cardiovascular disease, 簡稱 CVD) 失去 10 年以上餘命⁴, 因此現今對於第二型糖尿病病人的臨床共識都認為應及早介入治療, 才能減少終端器官傷害 (end organ damage), 甚至預防心血管疾病的發生。

貳、小血管病變與心血管疾病的關聯性

由於糖尿病病人是罹患心血管疾病的高風險族群, 美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 建議從初級預防著手⁵, 而

目前醫師大多使用美國心臟學會 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) 建立的 pooled cohort equation (PCE) 或歐洲建立的 SCORE 公式預測病人風險, 根據計算出的風險高低評估是否需要藥物進行初級預防, 但糖尿病在公式中直接被歸類為高風險族群, 若欲在糖尿病病人中再區別風險高低仍有其困難度, 因此希望確立初期小血管病變 (microvascular diseases) 與日後發生 CVD 風險的關聯性, 更早找出高風險病人並積極控制危險因子, 以期降低 CVD 發生率並延長病人餘命。

英國的 CPRD (Clinical Practice Research Datalink) 資料庫的研究收入 49,027 位未曾發生過 CVD 的 T2DM 病人, 追蹤約 5 年, 將三種小血管病變分別為神經病變 (neuropathy)、腎病變 (nephropathy) 和視網膜病變 (retinopathy) 各自與試驗終點 (心因性死亡、心肌梗塞、中風) 作迴歸分析, 儘管控制收縮壓、低密度膽固醇 (LDL-C)、糖化血色素 (HbA1c), 結果仍顯示不同小血管病變各自都與終點事件有顯著相關, 此外, 擁有越多小血管病變也會顯著增加發生 CVD

通訊作者: Kausik K Ray

電話: +44-0-20-3146-6256

地址: 9 Harley St, Marylebone, London

的風險 (表一)⁶，此篇研究證實「小血管病變」是未來發生心血管疾病的強烈預測因子，而這項評估指標將會改變病人風險的分佈，且會改變部分病人接受降血脂治療的 statin 藥物強度，舉例來說，無論病人的年紀或生化數值，只要有視

網膜病變後就會被歸類為高風險族群，則應開始使用高強度 statin，反之，若病人三高疾病控制良好且沒有小血管病變，則接受中強度 statin 即可。

	Number of microvascular disease states			
	0 (n=12,385)	1 (n=18,631)	2(n=13,886)	3(n=4,125)
Primary outcomes (CV death, nonfatal MI, strokes)				
n	351 (2.8%)	975 (5.2%)	1,072(7.7%)	424 (10.3%)
Event rates per 1000 person-years	5.00	9.82	15.69	22.10
Adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	1.32 (1.16–1.50)	1.62 (1.42–1.85)	1.99 (1.70–2.34)
Hospitalization of heart failure				
n	114 (0.9%)	449 (2.4%)	611 (4.4%)	270 (6.5%)
Event rates per 1000 person-years	2.76	4.85	9.53	14.88
Adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	1.63 (1.31–2.03)	2.24 (1.80–2.80)	2.90 (2.27–3.71)
CV death				
n	92 (0.7%)	314 (1.7%)	384 (2.8%)	177 (4.3%)
Event rates per 1000 person-years	1.55	3.67	6.41	10.36
Adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	1.43 (1.12–1.83)	1.83 (1.42–2.34)	2.53 (1.91–3.36)
Adjusted for age, sex, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, LDL cholesterol, HDL cholesterol, HbA 1c , BMI, duration of diabetes, smoking status, antiplatelet therapy, lipid-lowering treatment, RAS blockade, other blood pressure treatment, ethnicity, and Index of Multiple Deprivation.				

表一．小血管病變與心血管事件的風險關聯性

參、控制傳統風險因子

無論是初級預防或是曾經發生過心血管疾病的 T2DM 病人，歐洲心臟學會 (European society of cardiology, ESC) 及美國糖尿病學會 (American diabetes association, ADA) 皆建議積極控制傳統心血管疾病風險因子^{5,7}，分別為生活習慣、血壓、血脂、血糖；研究指出規律運動、控制飲食雖然是最有效且效果最持久的方式⁸，但要求病人堅

持改善生活習慣二十年確實很困難，因此，還可以透過藥物來幫助病人，研究指出每降低 1 mmol/L (約等於 18 mg/dL) 的 LDL-C 可以降低約 13% 心血管疾病風險⁹⁻¹¹，而且高強度 statin 降低 LDL 幅度越大，其降低冠心症風險效果比中低強度 statin 更為顯著¹²。另外，每降低 10 mmHg 血壓，可以顯著降低中風、心衰竭風險之外，還能減少腎臟損傷、降低蛋白尿發生率¹³ (研究顯示的風險下降如表二所示)。至於是否應使用抗血小板

Outcome with benefit	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Lifestyle intervention (Ref:8)		
All-cause mortality	0.71 (0.51, 0.99)	0.049
	Relative ratio(95% CI)	<i>p</i> value
1 mmol/L (=18 mg/dL) reduction of LDL-C (Ref:9-11)		
Major coronary event	0.77 (0.74, 0.80)	<0.0001
Coronary revascularization	0.76 (0.73, 0.80)	<0.0001
Stroke	0.83 (0.77, 0.88)	0.0002
Major vascular event	0.79 (0.77, 0.81)	<0.0001
10 mmHg reduction of SBP (Ref:13)		
Mortality	0.87 (0.78, 0.96)	
CVD	0.89 (0.83, 0.95)	
CHD	0.88 (0.80, 0.98)	
Stroke	0.73 (0.64, 0.83)	
Heart failure	0.86 (0.74, 1.00)	
Retinopathy	0.87 (0.76, 0.99)	
Albuminuria	0.83 (0.79, 0.87)	
1 % reduction of HbA1c (Ref=16)		
Nonfatal MI	0.83 (0.75, 0.93)	
CHD	0.85 (0.77, 0.93)	
*CVD= cardiovascular disease, CHD= coronary heart disease		

表二．控制傳統危險因子降低心血管事件的風險

藥物作為初級預防則仍有爭議，因為在 ASCEND trial 中顯示使用 aspirin 組的血管疾病 (含短暫性缺血 transient ischemic attack, TIA) 發生率為 4.9/5000 人年，而出血事件發生率為 9.6/5000 人年，預防疾病好處並沒有顯著優於出血風險，因此目前治療指引不建議使用 aspirin 進行初級預防¹⁴。

最後，血糖也是重要的危險因子，糖尿病自然的病程進展會增加胰島素抗性，所以 DM 病程較長的病人會需要多種藥物控制血糖，但綜合各研究結果顯示每降低 1% HbA1c 每年約減少 2.7 件心血管疾病 /1,000 人，而每降低 1 mmol/L 的 LDL-C 每年可以減少 8.5 件心血管事件 /1,000 人；若每降低 10 mmHg 收縮壓則每年約減少 12.5 件心血管事件 /1,000 人¹⁵，這就是現今的治療首要強調控制膽固醇和血壓的原因，而積極的血糖控制在過去研究中並沒有顯示出降低 CVD 風險好處，可能原因如下：

1. 各單一研究中病人數不多導致統計檢定力不夠

因此我們用統合分析將各單一研究的病人資料一起分析，結果顯示每降低 1% 的 HbA1c 能減少心肌梗塞發生率 17%¹⁶，但對於中風和死亡則實驗組 (intensive control) 與對照組 (standard control) 沒有差異。

2. 藥品的副作用蓋過降低血糖的效果

細究實驗組發生心衰竭的病人，發現使用 Thiazolidinedione 類藥品 (TZD) 反而增加心衰竭風險 (HR 1.33, 95% CI: 1.13-1.56)，因此得知 TZD 會使體液滯留惡化心衰竭反而導致更差的預後，而 DPP4 inhibitor 則未在試驗中顯現心

血管方面的安全性問題，但仍無法降低心肌梗塞、中風發生率¹⁷。

過去每種藥品降低 HbA1c 效果差異不大，醫師開立降血糖藥物時都是根據藥品可能造成的副作用做取捨，直到 SGLT2 inhibitor 新機轉藥品問市後，試驗的突破性結果改變了治療選擇：Empagliflozin、Canagliflozin 都能顯著降低不良心血管事件風險^{18,19}。EMPA-REG 試驗收入 7,021 位 T2DM 病人，主要終點事件是心因性死亡、心肌梗塞和中風，Empagliflozin 10 mg/25 mg 比起對照組 (安慰劑) 顯著降低主要終點事件風險 (HR 0.86, 95%CI: 0.74-0.99)、心衰竭住院率 (HR 0.65, 95%CI: 0.50-0.65)、心因性死亡率 (HR 0.62, 95%CI: 0.49-0.77) 及全因性死亡率 (HR 0.67, 95%CI: 0.57-0.82)，且用藥後 6 個月內就有差異¹⁸；慢性腎臟疾病的病人也能顯著降低 CVD 發生率²⁰，Empagliflozin 還有保護腎功能的好處²¹，因此有許多進行中的研究希望找出 Empagliflozin 保護心臟衰竭病人的潛在機轉。另外一種新機轉的 GLP-1 receptor antagonist 藥品 Liraglutide, Semaglutide 也在臨床試驗中顯示能降低主要不良心血管事件 (Major adverse cardiovascular effect, MACE)^{22,23}，不過沒有保護心衰竭效果²⁴。

肆、討論

1. 若病人有蛋白尿但其收縮壓 (SBP) <120 mmHg，會建議用 RAS blocker 嗎？

Dr.Ray: 我仍會傾向使用低劑量的 ACEI 或 ARB，目的並不是要控制血壓，而是要取其保護腎功能、降低蛋白尿的效果。

2. 請問對於 2018 年美國糖尿病學會 (ADA)/ 歐洲糖尿病學會 (EASD) 的新用藥指引中主要針對病人本身疾病而非 HbA1c 數值選擇藥品，這是有證據支持的嗎？

Dr.Ray: 是的，在大型臨床試驗中看到 SGLT2 inhibitor 和 GLP-1 RA 有顯著較好的預後，降低糖尿病病人心因性死亡率，因此這個新的治療指引是建立在臨床證據上，針對心血管疾病或腎臟病高風險的病人應使用 SGLT2 inhibitor 或 GLP-1 RA 這類能減緩器官功能惡化的藥品，如同過去使用 aspirin 初級預防的觀念很相似。新治療指引和過去想法很不一樣的是不僅要選擇「glucose lowering drug」達到降低血糖效果，更重要的是還能修正疾病的危險因子，達到「disease-modifying drug」效果。

3. Empagliflozin 是唯一在心因性死亡 (CV death) 達到顯著好處的 SGLT2 inhibitor 藥品，您認為是有什麼機轉導致還是單純的巧合？

Dr.Ray: 當然這有很多種可能性，或許與試驗追蹤年限長短有關，仔細檢視 empagliflozin 的臨床試驗其終點事件發生率比其他 SGLT2 inhibitors 低，可以推測是有什麼重要的因素尚未被注意討論到，不同臨床試驗無法直接進行比較，但目前看來 SGLT2 inhibitors 試驗結果點估計方向都是一致的，對降低心因性死亡應該是有潛在好處，若比較另一類機轉 GLP-1 RA 不同藥品間其結果的異質性就很大，但不管是哪一類藥品，還是希望藥廠能進一步執行試驗提供更多的藥效與安全性證據，許多基礎研究也正在努力研究藥品的機轉，才能幫助臨床醫師了解更深入的機轉。

4. 您認為 HARMONY trial 的藥品 Abbiglutide 為何能在 GLP-1 RA 類藥品中達到有顯著心血管顯著好處呢？

Abbiglutide 的試驗結果對於梗塞型心血管事件如心肌梗塞 (MI)、3 point MACE (CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke) 有顯著好處，但心因性死亡並沒有達顯著保護效果，目前提出的證據是因為 Abbiglutide (包含藥名 -glutide 結尾類的藥物) 其藥物化學結構與人體的 GLP-1 相似度高，而我也認為 GLP-1 RA 類藥物的化學結構與其效果有很重要的關聯性。

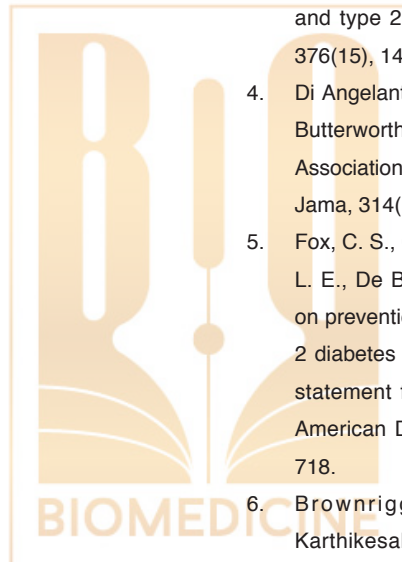
伍、結論

經許多新藥進展及試驗發表後，2018 年歐洲糖尿病學會 (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 和美國 ADA 發表新的治療共識²⁵: 選擇第一線藥品 metformin 的並用藥品時應評估病人的心臟、腎臟功能狀態，若有粥狀動脈硬化疾病史或慢性腎臟病則建議考慮使用 SGLT2 inhibitor 或是 GLP-1 RA，同機轉藥品的使用順位除了安全性，也會根據臨床試驗的樣本代表性和分析穩健度決定，雖然 Empagliflozin 有增加尿道感染的疑慮，但 Canagliflozin 在臨床試驗中有較高的足部截肢風險²⁶，因此目前 SGLT2 inhibitor 類藥品的首選是 Empagliflozin；而 GLP1-RA 的使用順位則是 Liraglutide->Semaglutide->Exenatide。

每一位病人的共病及偏好會導致醫師用藥選擇的差異，但最重要的共同目標是保持現有的健康狀態，減少器官終端損傷，再者才是降低 HbA1c，維持心臟、腎臟器官功能才使糖尿病病人有長期更好的預後。

參考文獻

1. Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215-2222.
2. Emerging Risk Factors Collaboration. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England Journal of Medicine*, 364(9), 829-841.
3. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., ... & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 376(15), 1407-1418.
4. Di Angelantonio, E., Kaptoge, S., Wormser, D., Willeit, P., Butterworth, A. S., Bansal, N., ... & Freitag, D. F. (2015). Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *Jama*, 314(1), 52-60.
5. Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., De Boer, I. H., ... & Inzucchi, S. E. (2015). Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 132(8), 691-718.
6. Brownrigg, J. R., Hughes, C. O., Burleigh, D., Karthikesalingam, A., Patterson, B. O., Holt, P. J., ... & Hinchliffe, R. J. (2016). Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(7), 588-597.
7. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., ... & Graham, I. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315-2381.
8. Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., ... & Shuai, Y. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL

- Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*, 371(9626), 1783-1789.
9. Doll, R. (2008). Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 371, 117-25.
 10. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A. W., Livingstone, S. J., ... & Cards Investigators. (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 364(9435), 685-696.
 11. Heart Protection Study Collaborative Group. (2003). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9374), 2005-2016.
 12. LaRosa, J. C., Grundy, S. M., Waters, D. D., Shear, C., Barter, P., Fruchart, J. C., ... & Wenger, N. K. (2005). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 352(14), 1425-1435.
 13. Emdin, C. A., Rahimi, K., Neal, B., Callender, T., Perkovic, V., & Patel, A. (2015). Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 313(6), 603-615.
 14. ASCEND Study Collaborative Group. (2018). Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 379(16), 1529-1539.
 15. Preiss, D., & Ray, K. K. (2011). Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes.
 16. Ray, K. K., Seshasai, S. R. K., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., ... & Sattar, N. (2009). Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 373(9677), 1765-1772.
 17. Abbas, A. S., Dehbi, H. M., & Ray, K. K. (2016). Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(3), 295-299.
 18. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... & Broedl, U. C. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128.
 19. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., ... & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644-657.
 20. Wanner, C., Lachin, J. M., Inzucchi, S. E., Fitchett, D., Mattheus, M., George, J., ... & Zinman, B. (2018). Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*, 137(2), 119-129.
 21. Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., ... & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323-334.
 22. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., ... & Steinberg, W. M. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322.
 23. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Woo, V. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834-1844.
 24. Sinha, B., & Ghosal, S. (2019). Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes research and clinical practice*, 150, 8-16.
 25. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., ... & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 61(12), 2461-2498.
 26. Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Fulcher, G., Erond, N., Shaw, W., ... & Neal, B. (2018). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(9), 691-704.