

# 糖尿病合併冠狀動脈疾病—— 從藥物治療至血管重建之綜論

彭柏森<sup>1,2,3</sup> 劉開璽<sup>1,3</sup> 蔡宗能<sup>2,3</sup> 鄭正忠<sup>2,3</sup> 林維祥<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 國軍高雄總醫院左營分院 內科部心臟內科

<sup>2</sup> 國防醫學院三軍總醫院 內科部心臟內科

<sup>3</sup> 國防醫學院醫學系

## 摘要

冠狀動脈疾病 (coronary heart disease) 是糖尿病患者死亡的主要原因，而糖尿病患者亦常併發心血管疾病，等同於冠狀動脈心臟病的高危險群 (coronary heart disease risk equivalent)，故愈早將糖化血色素控制在理想值內，就愈能減少相關併發症的發生。近年來糖尿病藥物蓬勃發展，許多藥物不僅可改善血糖控制，更可減少不良心血管事件的發生。而冠狀動脈疾病治療的血管重建，包括經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 及冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass graft, CABG) 其預後於糖尿病患者皆較差。本文回顧糖尿病藥物之許多指標性的心臟血管結果試驗 (cardiovascular outcomes trial)，並回顧相關文獻，比較經皮冠狀動脈介入治療及冠狀動脈繞道手術於糖尿病患者之優劣，以期能增加內科醫師於糖尿病合併冠狀動脈疾病治療之認識。

**關鍵詞：**糖尿病 (Diabetes mellitus)  
糖尿病藥物 (Anti-diabetic agents)  
冠狀動脈疾病 (Coronary heart disease)  
經皮冠狀動脈介入治療 (Percutaneous coronary intervention, PCI)  
冠狀動脈繞道手術 (Coronary artery bypass grafting, CABG)

## 前言

隨着人口的日益老年化，糖尿病合併冠狀動脈疾病患者也逐漸增多，冠狀動脈疾病 (coronary heart disease) 是糖尿病患者死亡的主要原因。與非糖尿病患者相比，糖尿病病患罹患冠狀動脈疾病之機率較高，其通常是多支血管病灶 (multi-vessel coronary artery disease)，

並且為無症狀之心肌缺氧。許多研究顯示，糖尿病是冠狀動脈疾病的獨立危險因素<sup>1</sup>，HbA1C 亦與心血管疾病及死亡率呈線性正相關<sup>2</sup>。因此，罹患冠狀動脈疾病之糖尿病患者的長期存活率低於非糖尿病的冠狀動脈疾病患者。

及早且長期將糖化血色素控制在理想值內，就能產生“餘蔭效應” (legacy effect)，根據英國糖尿病前瞻性研究 (the UK Prospective

Diabetes Study, UKPDS)，糖化血色素每下降 1%，病患於 10 年內中風機率將減少 12%，心肌梗塞減少 14%。近年來糖尿病藥物不斷推陳出新，許多心臟血管結果試驗 (cardiovascular outcomes trial) 數據研究結果亦相繼發表，美國、歐洲及台灣心臟學會與糖尿病學會皆發表了有關糖尿病的最新臨床指引及共識。

在介入治療方面，經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass graft, CABG) 的短期和長期預後在糖尿病患者均較差，隨著冠狀動脈介入性治療的進步，包括技術及輔助器械的突破和藥物支架的發明，心臟內科醫師對於冠狀動脈的介入治療也有許多的進展，大幅提升了接受藥物支架治療的病患術後之預後。

本文參考近年發表之重要指標性研究，介紹糖尿病合併冠狀動脈疾病患者接受藥物治療及血管重建治療 (revascularization) 之最新治療建議。

## 藥物治療

### 一、藥物介紹

#### (一) 雙胍類 (Biguanides)

於 UKPDS 研究中，Metformin 針對初診斷第 2 型過重的糖尿病人，後續長期追蹤也顯示較佳的血糖控制可以減少死亡率、心血管事件以及心肌梗塞<sup>3-5</sup>。除非有禁忌症，Metformin 單一藥物治療應在第二型糖尿病被診斷時就開始。Metformin 有效且安全、價格低廉，然而在臨床使用上，Metformin 應該避免使用於嚴重心臟衰竭、腎功能不全、肝功能異常、代謝性酸中毒和急性疾病，避免引起乳酸性酸中毒。

#### (二) Thiazolidinedione (TZD)

在 2005 年發表的 PROACTIVE 研究<sup>6</sup>，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 (總死亡率、非致死性心肌梗塞、腦中風) 的發生。在 2007 年發表的 PROACTIVE 之次分析，對於有心心肌梗塞病史的

第二型糖尿病病患<sup>7</sup>，亦顯示 Pioglitazone 可以顯著減少 28% 的心肌梗塞、37% 的急性冠心症以及 19% 的大血管併發症，但也顯著增加 41% 的心衰竭住院。因此 Pioglitazone 可適用於心血管疾病患者的糖尿病治療，但對於有鬱血性心臟衰竭的風險之族群須小心使用。

#### (三) 磺醯尿素類 (Sulfonylurea)

在 1970 年代的 The University Group Diabetes Program (UGDP) 發現服用 Tobutamide 相較安慰組會增加心血管的死亡率<sup>8</sup>。加拿大的回溯性研究發現<sup>9</sup>，第一代磺醯尿素類藥物 Glyburide 劑量增加後，心血管事件相關的死亡會增加。另一個研究指出，除了 Gliclazide 之外的磺醯尿素類藥物都可能增加心血管風險<sup>10</sup>。第二代 Sulfonylurea 藥物如 Glimepiride、Glipizide、Gliclazide，與其他藥物交互作用較少，目前較常使用，在 ADVANCE study 中，顯示使用 Gliclazide 不會增加 3-point MACE (HR:0.94, 95% CI:0.84-1.06) 及 non-fatal MI (HR 0.98, 95% CI:0.77-1.22)<sup>11</sup>。

目前認為 Sulfonylurea 會增加心肌梗塞風險之機轉，可能與 Sulfonylurea 會關閉存在於心肌之 ATP 依賴型鉀離子通道 (ATP-sensitive potassium channel)，進而阻斷心肌於缺氧時之預適應 (ischemic pre-conditioning) 有關。Ischemic pre-conditioning 為心肌細胞之自我保護機制，當心肌缺氧時會使 ATP-sensitive potassium channel 打開，減少鈣離子流入細胞，使心肌收縮減少而降低心肌對氧氣的需求，故可在心肌缺氧時保護心臟。

#### (四) 非磺醯脲類促胰島素分泌劑 (Meglitinides 類)

包括 repaglinide 以及 nateglinide，與 Sulfonylurea 類相較，其吸收速率較快且作用時間較短，因此建議隨餐服用。丹麥的回溯性研究指出，磺醯尿素類的 gliclazide 以及 Meglitinides 類的 repaglinide，相較於 Metformin，無論病人有無心肌梗塞病史，都不會增加總死亡率、心因性死亡率或主要心血管事件<sup>12</sup>。

#### (五) 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitors)

1999年UKPDS對於acarbose的前瞻性研究<sup>13</sup>，以及2005年一篇關於單獨使用 $\alpha$ -glucosidase inhibitors的整合分析中顯示<sup>14</sup>，對於第二型糖尿病病患，並沒有證據顯示 $\alpha$ -glucosidase inhibitors對心血管事件的發生或致死率有顯著影響。The acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial亦顯示 $\alpha$ -glucosidase inhibitors無法減少心血管事件的發生<sup>15</sup>。因此對於冠狀動脈疾病預後的影響，acarbose是一個neutral effect的藥物。

#### (六) 二肽基酶-4抑制劑 (Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP 4 inhibitors)

腸泌素 (incretin)，包括類升糖素肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulino-tropic polypeptide, GIP) 兩種。DPP 4抑制劑可藉由對Dipeptidyl peptidase-4的抑制，提高活性腸泌素的濃度，促進胰島素的釋出和抑制升糖素的分泌，達到降低血糖的作用<sup>16,17</sup>。根據近期研究顯示，對於本身已有心血管風險的病人使用大多數類型的DPP-4抑制劑並不會影響心血管事件的預後及心臟衰竭的風險<sup>18-21</sup>，但要注意的是，Saxagliptin在SAVOR-TIMI 53中比起對照組 (Placebo) 有較高的心臟衰竭住院的發生率 (3.5% vs 2.8%)<sup>22</sup>。

#### (七) 似升糖素肽-1受體促進劑與類似物 (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist and analogue)

GLP-1是人體內主要的腸泌素 (incretin) 之一，是從遠端迴腸及部分結腸所分泌的腸道荷爾蒙。GLP-1會促進胰臟 $\beta$ 細胞分泌胰島素並抑制胰臟 $\alpha$ 細胞分泌升糖素，而使血中葡萄糖濃度降低。Liraglutide於LEADER試驗中，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<sup>23</sup>。Semaglutide於SUSTAIN-6試驗中，能減少26%的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)<sup>24</sup>。

#### (八) 第2型鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (sodium glucose transporter 2 inhibitors)

SGLT2抑制劑阻斷近端腎小管中的葡萄糖重吸收，導致血糖的降低。這些藥物在第二型糖尿病中可提供適度的體重減輕和血壓降低。在指標性的SGLT2抑制劑Cardiovascular Outcomes Trials中 (the EMPA-REG OUTCOME trial、The CANVAS program、DECLARE-TIMI 58 trial)，使用藥物半年至一年之間，即呈現出風險下降的差異，有別於GLP1類似物在實驗的後期才逐漸呈現下降風險的差異。SGLT2抑制劑最大特色在於心臟衰竭風險明顯減少，這暗示著SGLT2抑制劑的保護心血管好處，可能是出自於心臟衰竭的部分，與GLP1受體促進劑來自於不同機轉。

EMPA-REG OUTCOME總共有7,020名患者參與試驗，其中99%有心血管疾病，Empagliflozin能減少14% (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.74 to 0.99, P = 0.038) 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)、減少38% (hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.49 to 0.77, P < 0.001) 心因性死亡、減少35% (hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; P=0.002) 心臟衰竭住院率<sup>25</sup>。

CANVAS Program總共有10,142名患者參與試驗，其中65.6%合併有心血管疾病，Canagliflozin能減少14% (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.97; P<0.001 for non-inferiority; P=0.02 for superiority) 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)，減少33% (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.52 to 0.87) 心臟衰竭住院率<sup>26</sup>。

於2018年11月於美國心臟學會 (AHA) 年會發表之DECLARE-TIMI 58 trial<sup>27</sup>，總共有17,160名患者完成研究，其中40.6%有心血管疾病，Dapagliflozin相較於安慰劑組，減少了17%的心血管死亡或心臟衰竭住院風險 (4.9% vs. 5.8%; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95; P=0.005)，這部分主要貢獻於心臟衰竭住

院 (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.61 to 0.88) 而不是心血管死亡 (hazard ratio, 0.98; 95% CI, 0.82 to 1.17)<sup>27</sup>。

此外，近期整合分析研究結果亦顯示類似結果，SGLT2 抑制劑可顯著降低總死亡率、主要心血管事件死亡、心肌梗塞及心衰竭的風險<sup>28</sup>。在 2018 年台灣心臟學會及糖尿病學會共同發表的共識中，即建議糖尿病合併冠狀動脈病人，使用 Metformin 第一線治療後，第二線依序可考慮使用 Pioglitazone、SGLT2 抑制劑與 GLP-1 作用劑，以減少不良心血管事件發生<sup>29</sup>。

## 二、HbA1c 治療目標

2018 年台灣心臟學會及糖尿病學會共同發表的共識，建議以 HbA1c 低於 7.0% 作為糖尿病合併冠狀動脈疾病患者的治療目標。但是，對於較年輕、糖尿病罹病時間短、共病症較少、且低血糖風險較低的族群，若沒有其他副作用，則嚴格控制 HbA1c 小於 6.5% 是可被考慮的。

對於糖尿病合併心臟衰竭患者，許多研究皆顯示 HbA1c 和死亡率的關係可能存在 U 形曲線，亦即過於積極的血糖控制反而會使死亡率上升，因此 2018 年台灣心臟學會及糖尿病學會共同發表的共識，建議以 HbA1c 低於 8.0% 作為糖尿病合併心臟衰竭患者的治療目標。

## 三、藥物的選擇順序

對於糖尿病合併冠狀動脈疾病患者，2018 年台灣心臟學會及糖尿病學會共同發表的共識建議，第一線治療為 Metformin，若血糖仍控制不良，需考慮 dual therapy 時，第二線藥物可優先考慮使用 Pioglitazone，接下來可依序考慮使用 SGLT2 抑制劑與 GLP-1 受體促進劑，若需考慮第四種藥物，則可使用 DPP-4 抑制劑，因為其具有中性效果和安全性 (表一)。

若為糖尿病合併心臟衰竭患者，第一線治療為 Metformin 或 SGLT2 抑制劑，Metformin 不應該使用於急性心臟衰竭、休克或敗血症之低血氧症患者，以避免產生乳酸中毒。若需考慮 dual therapy 時，則建議使用 Metformin 加上 SGLT2 抑制劑合併使用，第三線藥物可考慮使用 GLP-1 受體促進劑，接下來第四線藥物可考慮使用 DPP-4 抑制劑，但是 Saxagliptin、alogliptin 及 vildagliptin 則應避免使用 (表二)。

## 血管重建治療 (Revascularization)

糖尿病合併冠狀動脈疾病，其冠狀動脈病灶特徵為多支血管病變 (multi-vessel disease)，血管管徑小，多瀰漫性 (diffuse) 病灶，多慢性阻塞病灶 (chronic total occlusion) 且缺乏側枝循環，多左主幹 (left main) 病灶，此外病灶出血、潰瘍、栓塞和鈣化的程度均較嚴重。

糖尿病患者合併冠狀動脈疾病的治療策略

表一：糖尿病合併冠狀動脈疾病患者之治療決策

Target HbA1c < 7 %			
Monotherapy	Metformin		
Dual therapy	Metformin + TZD	Metformin + SGLT-2 i	Metformin + GLP-1 RA
Triple therapy	Metformin + TZD + SGLT-2 i	Metformin + TZD + GLP-1 RA	Metformin + SGLT-2 i + GLP-1 RA

表二：糖尿病合併心臟衰竭患者之治療決策

Target HbA1c < 8 %				
Monotherapy	SGLT-2 i or Metformin			
Dual therapy	SGLT-2 i + Metformin			
Triple therapy	SGLT-2 i + Metformin + GLP-1 RA	SGLT-2 i + Metformin + DPP-4 i (except saxa., alo., and vilda.)	SGLT-2 i + Metformin + SU or AGI	SGLT-2 i + Metformin + Glinide

證據之一為 BARI 2D trial<sup>30</sup>。在 BARI 2D trial 中，招募了 2368 名患有 2 型糖尿病和穩定性缺血性心臟病 (冠狀動脈狹窄 $\geq 50\%$  合併心臟壓力測試陽性或 $\geq 70\%$  狹窄合併典型心絞痛) 的患者。在四周內隨機接受血管重建術 (PCI 或 CABG) 合併強化藥物治療 (intensive medical therapy, IMT) 或單獨接受強化藥物治療，患者接受 CABG 或 PCI 治療的決定是依據主治醫生的臨床決策。

在各亞組的心因性死亡和心肌梗塞 (cardiac death and MI) 的次要終點分析中<sup>31</sup>，血管重建術合併強化藥物治療和單獨使用強化藥物治療相比，五年心因性死亡率無顯著差異 (分別為 5.9% vs 5.7%)。然而，在 CABG 族群 (n = 768) 中，CABG 合併強化藥物治療的心肌梗塞發生率明顯低於單獨使用強化藥物治療族群 (10% vs 17.6%)，心因性死亡和心肌梗塞的複合終點 (15.8% vs 21.9%) 亦較低。

為了進一步了解哪些患者可能從 CABG 中受益，由血管造影和臨床變量 (Framingham 風險評分) 計算出風險評分。在最高血管造影風險三分位數的患者中，複合終點 (死亡，心肌梗塞，腦中風) 在 CABG 層中的發生率明顯低於強化藥物治療組 (24.8% vs 36.8%)，這種影響在高血管造影合併高臨床風險的患者中更為明顯 (27.1% vs 47.3%; HR: 2.10; p = 0.0051)<sup>32</sup>。這項研究顯示，在糖尿病患者中，愈高血管造影和臨床風險的患者愈能從 CABG 的血管重建中受益。

### 一、糖尿病患與非糖尿病患者相較

與非糖尿病患者相比，糖尿病患者經皮冠狀動脈介入治療 (PCI) 或冠狀動脈繞道手術 (CABG) 血管重建後的結果較差。

在接受 elective PCI 的患者中，糖尿病患者與非糖尿病患者相比<sup>33-35</sup>，糖尿病患者的再狹窄率較高，心肌梗塞率較高，死亡率較高，血管重建率 (revascularization) 較高，event-free survival 比率較低。大多數的心血管事件在做完 PCI 後的第一年發生。糖尿病患者再狹窄的預測因子包括較小的血管口徑，較長的支架長度和

較低的體重指數 (BMI)。生長因子於血管平滑肌的刺激作用導致內膜增生加速，以及加速的纖維化反應是可能的再狹窄機轉<sup>36</sup>。病灶再重建 (target lesion revascularization)，心肌梗塞及存活率等結果皆會受支架類型以及糖尿病相關因素的影響。

在接受 elective CABG 的患者中，糖尿病患者和非糖尿病患者的手術成功率相似。然而，在追蹤期間，CABG 後死亡和不良非致命性結果 (adverse non-fatal outcomes) 在糖尿病患者中較高。糖尿病與腎衰竭和傷口感染相關<sup>37</sup>，手術期維持嚴格的血糖控制可以降低其風險<sup>38,39</sup>。糖尿病也與動脈粥狀硬化或症狀復發的風險為正相關<sup>40</sup>，在 non-bypassed 及 bypassed 的原生冠狀動脈中均可見到疾病進展<sup>41</sup>。儘管糖尿病在 CABG 後不會影響院內死亡<sup>37,42</sup>，但糖尿病患者接受 CABG 後的短期和長期存活率皆顯著降低<sup>40,43-45</sup>。在許多大型研究中發現，糖尿病患者 30 天死亡率皆較高 (5% vs 2.5%; p < 0.001)<sup>43</sup>，5 年及 10 年的長期死亡率亦較高 (5 年：22% vs 12%，10 年：50% vs 29%; both, p < or = 0.05)<sup>44</sup>。因此，相較與非糖尿病患者，CABG 在糖尿病患者中的長期預後較差。

### 二、PCI 與 CABG 相較

目前證據認為對於病人存活有益處的冠狀動脈繞道手術治療對象為左主幹 (left main disease) 狹窄超過 50% 的病人或者三條冠狀動脈疾病 (three-vessel disease)、兩條冠狀動脈 (two-vessel disease) 其中包含左前降支近端以及單獨左前降支近端狹窄超過 70% 的病人<sup>46,47</sup>。PCI 與顯著較高的不良心血管事件及重複血管重建治療 (repeat revascularization) 相關<sup>48</sup>，而 CABG 與更高的中風率相關<sup>49</sup>。

SYNTAX 試驗以左主幹疾病 (left main disease) 或三條冠狀動脈疾病 (three-vessel disease) 的病人接受 PCI (第一代 paclitaxel 塗藥支架) 與 CABG 做比較，該試驗包括 1,800 個病患，其中 452 名為糖尿病患者。2013 年 SYNTAX trial 的五年追蹤分析中顯示，在糖尿病患者中接受 PCI 治療 (n = 231) 後的主要不良

心血管事件及重複血管重建治療 (repeat revascularization) 高於接受 CABG，此趨勢在 syntax score 高的患者更為顯著有意義<sup>48,50,51</sup>。以冠狀動脈病灶複雜度作分組 (SYNTAX score 越高代表病灶越複雜)，在左主幹疾病 (left main disease) 且 SYNTAX score 小於 33 分的病人，PCI 及 CABG 兩組的主要不良心血管事件 (包含死亡、心肌梗塞、中風、重複血管重建治療) 沒有顯著差異，但若 SYNTAX score 在 33 分以上，則 CABG 組的主要不良心血管事件會比 PCI 組少。在三條冠狀動脈疾病 (three-vessel disease) 病變且 SYNTAX score 小於 23 分的病人當中，PCI 及 CABG 兩組的主要不良心血管事件沒有顯著差異，但若 SYNTAX score 在 23 分以上，則 CABG 的主要不良心血管事件會比較少<sup>51</sup>。

因此，依據 SYNTAX trial，在第二型糖尿病患者族群 CABG 與 PCI 相較時，左主幹疾病 (left main disease) 且 SYNTAX score >32 分的病人，CABG 優於 PCI，但對於 SYNTAX score ≤32 分之族群，兩者無顯著差異；在三條冠狀動脈疾病 (three-vessel disease) 病變且 SYNTAX score ≥23 分的族群，CABG 優於 PCI，但對於 SYNTAX score ≤22 分之族群，兩者無顯著差異。

2013 年的一篇薈萃分析 (meta-analysis) 涵蓋 3052 名糖尿病合併 multivessel disease (七至八成病患為 three-vessel disease) 之患者，使用第一代塗藥支架與 CABG 相比較，顯示使用第一代塗藥支架的病患，死亡和心肌梗塞的風險皆較高 (RR: 1.51, 95%CI 1.09-2.10; P < 0.01)，但中風風險較低 (2.3% vs. 3.8%; RR 0.59, 95% CI 0.39-0.90; P < 0.01)<sup>52</sup>。

2015 年發表於 NEJM 的 BEST 試驗，糖尿病患者使用新一代 everolimus 塗藥支架 (EES) 進行 PCI 治療相較於 CABG，在包含了 death，MI，或 TVR 的主要複合終點 (primary endpoint) 之發生率較高 (EES vs CABG: 19.2% vs 9.1%; P = 0.007)<sup>53</sup>。然而 2015 年另一個網絡薈萃分析 (network meta-analysis) 則顯示相反結果：在糖尿病患者中，若使用新一代 everolimus 塗藥支架 (EES)，CABG 相較於 PCI 的生存獲益可能會消

失<sup>54</sup>。

另一個 2018 年發表於 lancet 的數據匯總分析 (pooled analysis)，包含 11,518 例 multivessel 或 LM disease 患者，隨機分配接受 CABG 或第 PCI 治療，顯示於五年之全因死亡率有顯著差異 (CABG vs PCI: 9.2% vs 11.2% ; hazard ratio [HR] 1.20; P = 0.0038)。在次族群分析中，顯示在糖尿病 subgroup 中有顯著差異 (CABG vs PCI: 10.7% vs 15.7%; P = 0.0001)，但在沒有糖尿病的患者中則沒有 (CABG vs PCI: 8.4% vs 8.7%; P = 0.81) (P for interaction = 0.0077)。在 multivessel disease 之 subgroup 中 (其中約六成病患為 three-vessel disease)，其與糖尿病的相互作用顯著 (P for interaction = 0.0453)；而在 LM disease subgroup，與糖尿病的相互作用則不顯著 (P for interaction = 0.13)<sup>55</sup>。因此，2018 年歐洲心臟學會 (ESC) 發表之 guideline 即建議於糖尿病合併多支血管病變 (multivessel disease) 患者，較有利的血管重建方式為施行 CABG<sup>56</sup>。

### 三、支架間之相較

藥物支架 (drug-eluting stent) 的發明使得冠狀動脈的治療有了革命性的突破<sup>57</sup>。支架置放後發生的再狹窄是因為動脈內壁對治療所產生的機械性傷害的痊癒反應 (healing response)，包括血管重塑 (vessel remodeling) 與新生內皮層的過度增生 (neointima hyperplasia) 等。支架的支撐力可有效改善血管重塑的問題<sup>58</sup>，而新生內皮層的過度增生 (neointima hyperplasia) 則是由於動脈壁受傷後的發炎反應，引起白血球及免疫蛋白活化，最終使得平滑肌細胞增生而減少了血管內徑，造成再狹窄<sup>59</sup>。藥物支架乃是在血管支架上塗布藥物，穩定釋放以達成抑制血管內壁平滑肌增生，進而預防支架再狹窄。

藥物支架 (DES) 優於裸金屬支架 (BMS)，因為 DES 與有較低的再狹窄 (restenosis)、病灶再重建 (target lesion revascularization, TLR) 及血管再重建 (target vessel revascularization, TVR) 發生率。第一代 DES (sirolimus-eluting stents (SES) and paclitaxel-eluting stents (PES) 與新一代 DES 相比，新一代 DES (zotarolimus-

eluting, everolimus-eluting, and ridaforolimus-eluting stents (ZES, EES, and RES)) 提供更低的 TVR 和 TLR 率。新一代 DES 的 platform 厚度較第一代 DES 薄，且比第一代 DES 更具生物相容性：較少的炎症反應且血管內皮化較快速。此生物相容性增加是由於聚合物技術 (polymer technology) 的改進，也因此導致較低的心肌梗塞和支架血栓形成機率。在 2012 年發表，涵蓋 42 個 randomized trials 的 meta-analysis 顯示：EES 相較其他 DES 及 BMS，可顯著降低 TVR，並且沒有增加任何安全性結果 (死亡、心肌梗塞或支架內血栓形成) 的風險，因此 EES 成為最佳塗藥支架的選擇<sup>60</sup>。於同年 (2012) 發表的一篇 meta-analysis，涵蓋了 49 個 randomized trials 及 50,844 個病患，亦顯示 EES 相較其他種類塗藥支架 (ZES、SES、PES) 及裸金屬支架，有較低的支架血栓形成機率<sup>61</sup>。

糖尿病合併冠狀動脈疾病患者選擇冠狀動脈重建時，應該以病人為中心 (patient-centered approach)，著重個別化的治療 (individualization of treatment)，並應成立心臟團隊 (heart team) 共同評估冠狀動脈的解剖構造，且盡可能讓病患參與所有的處理決定 (shared decision making)，尊重病患的喜好、需求與價值觀，共同擬訂可用的治療策略及選擇最佳的重建方式。

## 結論

因人類的生活飲食型態改變，全球糖尿病盛行率正以驚人的速度攀升，台灣亦不例外，因此糖尿病儼然成為醫界之一大挑戰。根據衛生福利部國民健康署 2018 年的資料顯示，台灣 18 歲以上糖尿病的盛行率為 10.12%，2017 年國人十大死因排行榜上，糖尿病若加總計算其所引發的腎臟、腦心血管疾、高血壓等併發症，死亡率超過死因第一名的癌症。

血糖的控制可避免併發症的發生，傳統降血糖藥物如 metformin、TZD 皆有證據顯示對心血管疾病有所幫助；而較新型的降血糖藥物包括 GLP-1 受體促進劑或類似物以及 SGLT2 抑制劑，對第 2 型糖尿病患者除了降低血糖的作用外，亦有大型的心臟血管結果試驗

(cardiovascular outcomes trial) 顯示其亦能減少不良心血管事件。

糖尿病是冠狀動脈疾病非常重要的危險因子之一，罹患糖尿病的冠狀動脈疾病患者死亡率較非糖尿病患者高，同時罹患糖尿病與冠心病的患者接受血管重建治療 (revascularization) 後，無論是接受經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠狀動脈血管繞道手術 (coronary artery bypass graft, CABG)，其預後皆比沒有糖尿病患者較差。雖然接受 CABG 的患者中風的機率有些微增加，但在 SYNTAX 研究中顯示，糖尿病合併複雜冠狀動脈病灶患者接受 CABG，在不良心血管事件及血管再狹窄重建治療 (repeat revascularization) 等方面顯著優於接受 PCI 治療，但是還是需要更多與更長期的追蹤時間才能證實 CABG 的優勢是否一直存在。另一方面，SYNTAX 研究是 CABG 與第一代的塗藥支架 (paclitaxel 塗藥支架) 的比較，結果雖然顯示 CABG 優於 PCI，但是在與新一代塗藥支架的比較仍然需要進一步的研究加以探討。

隨著糖尿病藥物的蓬勃發展以及冠狀動脈介入治療技術與支架的突飛猛進，相信內科醫師在糖尿病合併冠狀動脈疾病的治療將扮演愈來愈重要的角色。

## 參考文獻

1. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):946-53.
2. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
5. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169(6):616-25.

6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
7. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1772-80.
8. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19:Suppl:789-830.
9. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006;174(2):169-74.
10. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention—a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
12. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32(15):1900-8.
13. Holman R, Cull C, Turner R. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22(6):960-4.
14. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28(1):154-63.
15. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endo* 2017;5(11):877-86.
16. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(11):2564-71.
17. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87.
18. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(11):1085-92.
19. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:57.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-42.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
28. Savarese G, D'Amore C, Federici M, et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595-601.
29. Chiang CE, Lin SY, Lin TH, et al. 2018 consensus of the Taiwan Society of Cardiology and the Diabetes Association of Republic of China (Taiwan) on the pharmacological management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *J Chin Med Assoc* 2018;81(3):189-222.
30. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15.
31. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. The bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120(25):2529-40.
32. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, et al. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2012;126(17):2115-24.
33. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the



- Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004;109(4):476-80.
34. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):409-14.
  35. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1348-54.
  36. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1045-9.
  37. Whang W, Bigger JT, Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1166-72.
  38. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):352-360; discussion 360-52.
  39. Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM. Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(5):1314-9.
  40. DeBakey ME, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis: effect of risk factors on recurrence and survival-analysis of 11,890 cases with more than 25-year follow-up. *Am J Cardiol* 2000;85(9):1045-53.
  41. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):1141-54.
  42. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96(6):1761-9.
  43. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. Israeli Coronary Artery Bypass (ISCAB) Study Consortium. *Am J Cardiol* 1998;81(1):7-11.
  44. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):1045-52.
  45. Sprecher DL, Pearce GL. How deadly is the "deadly quartet"? A post-CABG evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1159-65.
  46. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563-70.
  47. Greenbaum AB, Califf RM, Jones RH, et al. Comparison of medicine alone, coronary angioplasty, and left internal mammary artery-coronary artery bypass for one-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86(12):1322-6.
  48. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):1006-13.
  49. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endo* 2013;1(4):317-28.
  50. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2140-6.
  51. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629-38.
  52. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354.
  53. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372(13):1204-12.
  54. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(7):e002626.
  55. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391(10124):939-48.
  56. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018;40(2):87-165.
  57. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111(17):2257-73.
  58. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(3):720-4.
  59. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(11):1769-76.
  60. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with

various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *Br Med J* 2012;345:e5170.

61. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9824):1393-402.

## Diabetes with Coronary Heart Disease — from Medication to Revascularization

Po-Sen Peng<sup>1,2,3</sup>, Kai-Hsi Liu<sup>1,3</sup>, Tsung-Neng Tsai<sup>2,3</sup>,  
Cheng-Chung Cheng<sup>2,3</sup>, and Wei-Shiang Lin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*  
<sup>2</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital,  
National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan;*  
<sup>3</sup>*School of Medicine, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

Coronary heart disease is the leading cause of death in diabetic patients, and diabetic patients often have cardiovascular disease. Diabetes mellitus is equivalent to high risk of coronary heart disease, so the sooner glycosylated hemoglobin keeps within the ideal value, the more the related complications can be reduced. In recent years, diabetes drugs have vigorous development, and many drugs can not only improve blood sugar control, but also reduce the incidence of adverse cardiovascular events. Revascularization in the treatment of coronary artery disease, including percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass graft (CABG), has a poorer prognosis in patients with diabetes. This review article provides an exhaustive overview of many landmark cardiovascular outcomes trials of diabetes drugs and relevant literature to compare the advantages and disadvantages of PCI and CABG in patients with diabetes, in order to increase the understanding of the treatment for diabetes mellitus combined with coronary heart disease. (*J Intern Med Taiwan* 2019; 30: 229-238)