

# 減少第二型糖尿病病人動脈粥樣硬化性 心血管疾病的綜合觀點

黃怡文<sup>1,2</sup> 惠群<sup>2</sup>

澄清醫院中港分院<sup>1</sup> 內分泌暨新陳代謝科<sup>2</sup> 內科部

## 摘要

糖尿病是國人十大死因之一，但第二型糖尿病病人最主要的死因是心血管疾病。除了血糖數值控制之外，減少動脈粥樣硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的危險因子及糖尿病病人心腎併發症的發生率，才能有效降低糖尿病病人死亡。這篇文章將重點回顧各類降血糖藥物在減少 ASCVD 危險因子的作用，並綜合說明如何透過降血糖藥物的選擇及控制高血壓和高膽固醇血症等共病，以降低第二型糖尿病病人 ASCVD 的推薦方法。

**關鍵詞：**第二型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)  
心血管效果試驗 (cardiovascular outcome trial)  
動脈粥樣硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease)  
主要心血管事件 (Major adverse cardiovascular events)

## 前言

糖尿病是國人十大死因之一，全國約有 200 多萬名糖尿病的病友，且每年以 25,000 名的速度持續增加，每年有近萬人因糖尿病死亡。根據台灣衛生福利部健康促進統計年報，台灣 65 歲以上人口糖尿病盛行率從 2005-2008 年的 24.5%，也上升到 2017-2020 年的 27.8%<sup>1</sup>。糖尿病的盛行率逐年上升，主要原因包括人口老化、不健康的飲食習慣、缺乏運動、肥胖等。糖尿病所導致的相關併發症包含心臟病、中風、腎病變、眼底病變引起的失明、以及周邊神經病變與周邊動脈疾病導致的截肢等，對病人與其

家人的生活品質影響甚鉅，同時造成社會與經濟成本沉重的負擔。

糖尿病的治療目標狹義上是指血糖控制，治療藥物的作用主要集中在改善血糖控制和降低微血管事件的風險上。但廣義的治療目標包括併發症的預防，包括腎功能保護、蛋白尿減少、三酸甘油脂降低、低密度膽固醇降低，以及血壓的控制。根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation) 的數據，2021 年全球有 670 萬人因糖尿病死亡，即平均每五秒鐘有一人死亡，過去 10 年中，全球因糖尿病醫療相關花費已增加超過 2 倍<sup>2</sup>，除了血糖數值控制之外，併發症的預防，減少動脈粥樣硬化性心血管疾病

(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的發生率，才能有效降低死亡。

ASCVD 被定義為冠心病、腦血管疾病或周邊動脈疾病，多達三分之二的第二型糖尿病病人會在其一生中得到 ASCVD<sup>3</sup>。在糖尿病病人者中，ASCVD 的發病範圍更廣，治療難度更大，並且與一般疾病相比預後更差<sup>4</sup>。過去的研究結果顯示，嚴格的血糖控制策略未能大幅降低糖尿病病人的 ASCVD 發病率和死亡率。然而在近十年間，多項大型心血管效果試驗 (cardiovascular outcome trials, CVOT)，重點包含三項主要心血管事件 (Major adverse cardiovascular events, MACE)：因心血管死亡，非致命中風和非致命心肌梗塞三項，已證明使用新型降血糖藥物可以有效減少 ASCVD 的風險。以下我們將重點回顧各種降血糖藥物在減少 ASCVD 風險因子的實證，並綜合說明降低糖尿病病人者 ASCVD 的推薦方法。

## Metformin, sulfonylurea, alpha-glucosidase inhibitor 和心血管疾病的關係

在 1999 年噻唑烷二酮類 (Thiazolidinedione, TZD) 上市之前，最廣泛使用的糖尿病口服藥有三種：二甲雙胍 (Metformin)、磺醯尿素類藥物 (Sulfonylurea, SU) 和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑 (alpha-glucosidase inhibitor, AGI)。

Metformin 是普遍用於治療第二型糖尿病的第一線口服降血糖藥物。它提高胰島素敏感性，減少肝糖新生，並增強肌肉組織的葡萄糖攝取。許多研究探討了使用 Metformin 對後續 MACE 的影響，這些研究最重要的當屬 1998 年發表的英國前瞻性糖尿病研究 (UKPDS)<sup>5</sup>。UKPDS 的次分析證明 Metformin 治療可顯著降低糖尿病病人者的心血管疾病相關死亡率和全因死亡率。此外，許多綜合分析也發現，Metformin 的使用與較低的 MACE 風險相關<sup>6</sup>。這些發現支持 Metformin 治療對心血管的益處。

SU 是另一類廣泛使用的口服抗糖尿病藥物，這類藥物可刺激胰臟  $\beta$  細胞分泌胰島素達

到降血糖的效果。然而，人們對其造成的低血糖風險和 MACE 的潛在關聯一直頗為擔憂，最重要的是 2008 年發表的 ACCORD<sup>7</sup> 研究，此試驗表明，過於積極的嚴格血糖控制會增加病人的總死亡率，這樣的負面結果和治療造成的低血糖有相關。針對 SU 和 MACE 關聯性，於英國臨床資料庫世代研究<sup>8</sup> 發現，在 Metformin 治療後，給予 SU 藥物，可能會增加心肌梗塞，整體死亡以及嚴重低血糖風險。另一個加拿大的回溯性研究<sup>9</sup> 發現，第一代 SU 或 Glyburide 劑量增加後，心血管事件相關的死亡風險可能會增加。

另外一個至今仍被廣泛使用的藥物是 AGI，此類藥物可延遲碳水化合物的消化和吸收，從而降低餐後血糖。與 AGI 使用相關的 MACE 結果也在 2003 年發表的 STOP-NIDDM study<sup>10</sup> 中有了結論：與安慰劑相比，AGI 可顯著減少 MACE。後續大型的綜合分析<sup>11</sup> 無法得到相同結論，AGI 的使用並沒有減少糖尿病病人後續 MACE 風險。

## Thiazolidinedione 類衍生物和心血管疾病的關係

TZD 這類降血糖藥物是透過活化 peroxisome proliferative-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$  受器)，改善脂肪組織、肌肉組織與肝臟對胰島素的敏感性，來達到降血糖效果<sup>12</sup>。其中 Pioglitazone 的安全性，在 2005 年發表的 PROACTIVE<sup>13</sup> 研究，是用來評估心血管事件以及死亡率的前瞻性臨床試驗，顯示 Pioglitazone 能顯著減少過去有心血管病史的第二型糖尿病病人 16% 的血管病變，且不會增加整體死亡及事件率。

但 2007 年有一項研究，針對 Rosiglitazone 所做的綜合分析，卻發現其會顯著增加 43% 的心肌梗塞，以及 64% 的心因性死亡風險<sup>14</sup>，這項結果引起醫界譁然與爭議，所以 2008 年之後，美國藥物食品管理局對新上市的糖尿病藥物，都要求須有 CVOT 的研究<sup>15</sup>。其實 TZD 類的藥物都會增加心衰竭的危險，推測可能與此類藥物會造成病人體液滯留導致體重增加，以

及與過去心臟病史有關，因此不可使用本類藥物在紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 功能分類第 III 級和第 IV 級的病人，在確診為心衰竭的病人身上是絕對禁忌症。

## Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor 和心血管疾病的關係

二肽基肽酶 -4 抑制劑 (Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i) 是一類相對較新的口服抗糖尿病藥物，可通過 DPP-4i 來增加腸促胰島素激素 (incretin) 濃度<sup>16</sup>，其中包括胃抑素 (gastric inhibitory peptide) 或葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)，與類昇糖素勝肽 -1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 的作用是依賴血中葡萄糖濃度而定，同時抑制胰高血糖素 (glucagon) 分泌，從而降低血糖水平<sup>17</sup>。DPP-4i 耐受性好，低血糖風險低，適合用於許多糖尿病病人。

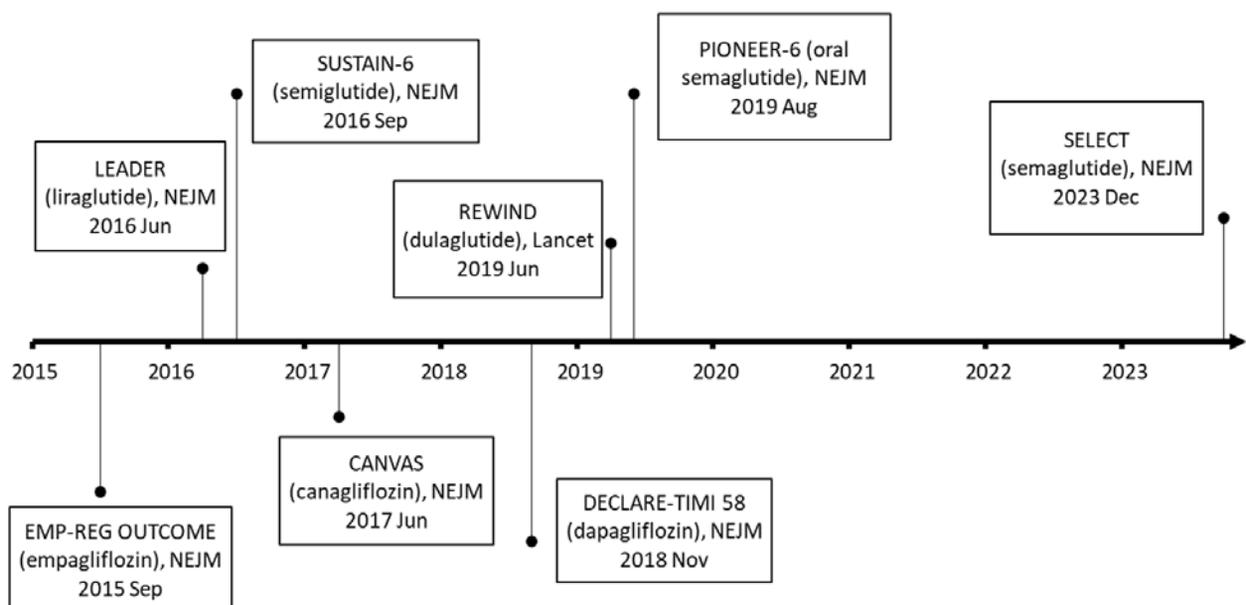
首先和 DPP-4i 相關的心血管疾病危險性評估是 Saxagliptin 所做的 SAVOR-TIMI 53 研究<sup>18</sup>，此大型隨機分配的臨床試驗，招募了超過 16,000 名患有心血管疾病或高風險的第二型糖尿病病人。該研究結果發現，使用 Saxagliptin 並不會增加或降低 MACE 的風險，然而，該研

究確實發現，與安慰劑組相比，使用 Saxagliptin 的組別顯著增加心衰竭住院風險達 27%。這個意料之外的發現，使醫師們對 DPP-4i 的安全性稍稍遲疑了一下，不過後續 Sitagliptin 的 TECOS<sup>19</sup>，Alogliptin 的 EXAMINE<sup>20</sup> 和 Linagliptin 的 CARMELINA<sup>21</sup> 這三個大型的隨機雙盲試驗，都證實了 DPP-4i 不會增加也不會減少心血管疾病風險。以上這四個研究中，參與研究的對象，都是具有高心血管疾病風險的病人，但是個別研究差異很大<sup>22</sup>，從這些跨越不同心血管風險程度的 DPP-4i 研究來看，DPP-4i 應該對於所有第二型糖尿病病人，不會改變引發 MACE 的風險。

## GLP-1 RA 和心血管疾病的關係

GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) 是模擬人體 GLP-1 的作用，刺激胰島素分泌，並減少 glucagon 分泌，從而產生降糖作用。此外，GLP-1 RA 還能延緩胃排空、降低食慾和促進體重減輕，也具有多種心血管作用，已被證明可以降低血壓、改善血脂和減少炎症，例如減少氧化應激 (oxidative stress) 和改善內皮功能<sup>23</sup>。

幾項大規模臨床試驗研究了 GLP-1 RA 的心血管作用 (圖一)，最早的是 Liraglutide 在



圖一：SGLT2i 與 GLP-1 RA 重要的 CVOT 臨床試驗<sup>24-27,30,33-35</sup> 發表時間軸

2010年開始收案的 LEADER trial<sup>24</sup>，這項研究招募了 9,000 多名患有 2 型糖尿病和高心血管風險的患者，其中 4668 名進入了 Liraglutide 組別，平均追蹤時間是 3.8 年。使用 Liraglutide 組別相較於安慰劑，MACE 下降 13%，整體死亡率下降 15%。Dulaglutide 是第一個在台灣有健保給付一週一次 GLP-1 RA，Dulaglutide 的心血管研究報告 REWIND (Research cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes)<sup>25</sup> 收案人數同樣高達 9000 人以上，研究結果顯示使用一週一次的 Dulaglutide 長達 5.4 年，能降低 MACE 12%。SUSTAIN-6<sup>26</sup> 試驗是另一項大規模 CVOT，研究 Semaglutide (另一種一週一次皮下注射的 GLP-1 RA) 對心血管疾病預後的影響，該研究收治了 3,000 多名患有第二型糖尿病並確定患有心血管疾病或高心血管風險的病人，使用 Semaglutide 組別相較於安慰劑，MACE 下降了 26%。

經過一段時間研發，目前 GLP-1 RA 除了針劑外，也有口服的劑型，讓患者用藥的可近性變得更好。PIONEER-6<sup>27</sup> 這個研究是為口服 Semaglutide 進行的 CVOT。這項研究時間較其他多數研究的兩年短，中位數是 15.9 個月，使用口服劑型 Semaglutide 組相較於安慰劑組下降 21% 的 MACE，表示針對已罹患心血管疾病或是具有心血管疾病高風險的糖尿病病人者，Semaglutide 不會增加心血管疾病風險，亦不受給予劑型的影響。

然而，GLP-1 RA 也非只有優點，它也有副作用，最為人知的除了噁心、嘔吐、腹漲及其他各種腸胃不適<sup>28</sup>，另外一個是藥物使用方式，大部分都是皮下注射用藥，讓很多有針頭恐懼的糖尿病病人因此遲疑不前。

GLP-1 RA 的心血管益處似乎與其降糖作用無關，並且在已經患有和未確診心血管疾病的患者中均可見<sup>29</sup>。GLP-1 RA 除了使 MACE 風險下降外，有較多減重的效果，以及與體重相關的疾病的改善，這是本類藥品另一個重要的藥物特質，最近剛發表的 SELECT<sup>30</sup> 研究，說明 semaglutide 亦可用在非糖尿病的肥胖病人 (body

mass index > 27)，但已有心血管疾病風險的病人，在追蹤 39.8 個月後，相比於安慰劑，有效下降 20% 整體 MACE 的風險。

## SGLT2i 和心血管疾病的關係

鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2i)，是另一類口服抗糖尿病藥，可通過抑制腎臟中的 SGLT2 來降低血糖。SGLT2i 減少腎臟對葡萄糖的重吸收，導致尿糖排泄增加和血糖水平降低<sup>31</sup>，其他有益作用，包括減輕體重、降低血壓和減少蛋白尿<sup>32</sup>。至於副作用，則是會提高生殖器和泌尿道感染的機率，增加酮酸中毒的風險<sup>28</sup>。

第一個報告 SGLT2i 可減少 MACE 的隨機雙盲試驗是 Empagliflozin 的 EMPA-REG OUTCOME<sup>33</sup>。該試驗招募了 7,000 多名患有第二型糖尿病並確定患有心血管疾病的患者，並對他們進行了 3.1 年追蹤。主要終點是 MACE 的三樣事件，該試驗結果表明，與安慰劑相比，Empagliflozin 顯著降低了主要終點的風險達 14%，而且使用 Empagliflozin 的心衰竭住院率也顯著降低。這些結果出乎意料，並引起了人們對 SGLT2i 對 CVOT 的影響效應產生的相當大的興趣。隨後其他 SGLT2i 的研究，包括 Canagliflozin 的 CANVAS<sup>34</sup> 和 Dapagliflozin 的 DECLARE-TIMI 58<sup>35</sup>，證實了此類藥物的心血管益處 (圖一)。這些試驗表明，與安慰劑相比，SGLT2i 可降低患有心血管疾病或具有心血管多種危險因子的第二型糖尿病病人的 MACE 的風險。在這些試驗中，與安慰劑相比，使用 SGLT2i 的心衰竭住院率同樣顯著降低<sup>36,37</sup>。

幾項大型試驗的綜合分析 CVOT 可知，SGLT2i 對第二型糖尿病病人具有顯著的益處<sup>38</sup>。另外兩個研究 DAPA-HF<sup>36</sup> 與 EMPEROR-Reduced<sup>39</sup>，不論病人是否有無糖尿病，都可以減少約 25-35% 血管疾病死亡或是因為心臟衰竭原因住院。在左心室射出分率正常或輕度下降的心臟衰竭病人，由 EMPEROR-preserved<sup>40</sup> 與 DELIVER<sup>41</sup>，也可以見到有降低 20% 以上的因

心臟衰竭原因住院，但是對於心因性死亡率無顯著改變<sup>42</sup>。

## 真實世界和臨床試驗的差距

由於低密度膽固醇 (LDL) 和高血壓同為 MACE 的重要危險因素，而且 Statin 降膽固醇藥物和血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 和血管張力素受體拮抗劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 降血壓藥物對減少 MACE 有明確的好處，因此在糖尿病藥物以 CVOT 的大型隨機雙盲試驗中，Statin 類藥物和 ACEi/ARB 藥物的使用率幾乎都超過九成。然而，臨床試驗是在嚴格受控之下的研究情境，真實世界顯然不是如此。許多二級預防療法已被證明可以降低糖尿病病人 ASCVD 的發病率和死亡率，但它們在臨床上並未得到充分利用。

一項以 2018 年美國保險資料所做的研究表明<sup>43</sup>，在已經罹患心血管疾病的糖尿病病人中，這些關鍵的藥物在使用上仍存在很多進步的空間，高強度 Statin 的使用率，在不同的研究中僅有 24.7%-45.4%，ACEi/ARB 的使用率則從 53.1%-72.0% 不等，而那些已證明對心血管有益的降血糖藥物，即 SGLT2i 或 GLP-1 RA 的使用率，在不同的研究中，最高甚至只有 17.6%。總體而言，此研究數據顯示只有 4.6% 的患者接受了所有 Statin、ACEi/ARB、SGLT2i/GLP-1 RA 三類治療。

如同美國臨床研究的數據<sup>44</sup>，診斷糖尿病後，為了減少後續 MACE 的發生機會，應顧及的面向不只是控制糖化血色素 (A1C) 在 7% 以下，將血壓控制到小於 130/80 mmHg 及 LDL 小於 70mg/dl，同是影響 MACE 發生率及預後的關鍵。但根據社團法人中華民國糖尿病衛教學會在 2018 年的調查，A1C 控制在 7% 以下的比例僅有 44.1%，血糖 / 血壓 / 膽固醇控制同時達標的比例，更只有 12.9%<sup>45</sup>。

2019 年台灣本土的研究指出，在基層診所使用複方降血糖藥物患者中，已經有 19.3% 是處方 metformin 合併 SGLT-2i，並沒有像美國的

研究一般，多是專科醫師才願開立這一類對預防 MACE 有好處的降血糖藥物<sup>46</sup>。

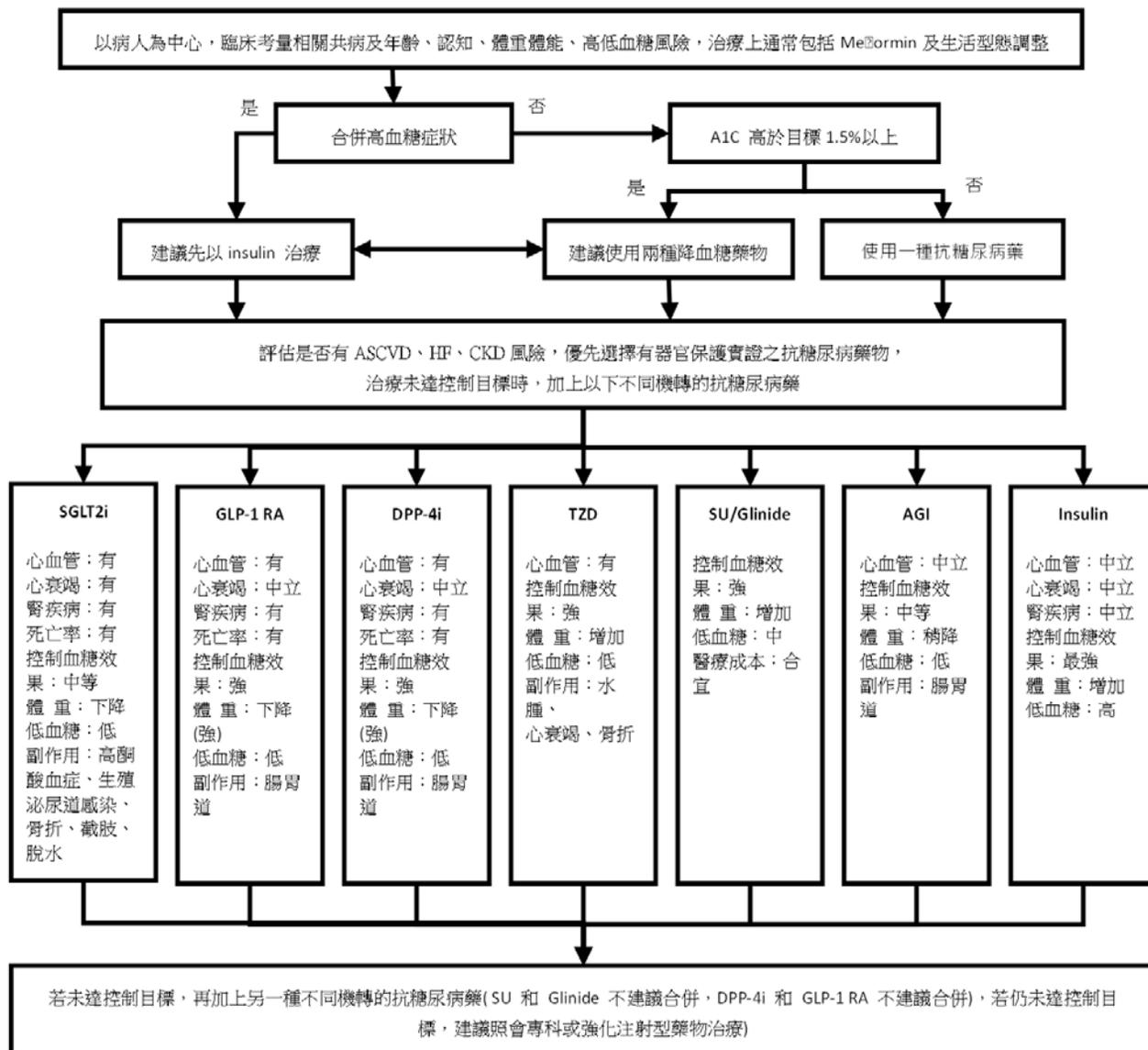
此外，中華民國糖尿病學會於 2022 年發佈的臨床照護指引<sup>47</sup>，其中第二型糖尿病病人高血糖處理流程 (圖二)，相較 2018 年的指引，將起始治療即可以合併使用兩種以上的藥物的 A1C 下修為 7.5% (原為 8.5%)。同時中華民國心臟學會 2020 年第二型糖尿病和心血管疾病病人的治療共識，更是明確指出患有糖尿病腎病變的糖尿病病人，SGLT-2i 與 metformin 是合併兩種藥物複方治療中唯一推薦的方案。雖然目前尚未有更新的數據，但我們可以期待 SGLT2i 與 GLP1-RA 的使用往越來越普及的方向前進。

## 2023 年美國糖尿病學會治療指引的改變

在上世紀末和本世紀初，糖尿病的治療目標還主要集中於血糖控制，目標是維持血糖在最適範圍。近十年來的研究結果改變了當前的臨床治療策略，從以往主要關注血糖控制轉而到關心降低第二型糖尿病病人的心血管死亡率和心腎併發症住院率<sup>48</sup>。

越來越多的證據顯示，減少糖尿病病人的心血管疾病和腎病變風險因子，對糖尿病病人預後至關重要，而後治療指引更改為在糖尿病病人診斷時，就應該辨識患者是否為心血管疾病和腎病變的高風險族群，並且在特定的糖尿病病人身上，盡早使用對心血管和腎臟有益處的藥物。近幾年的研究結果改變了當前的臨床治療策略，從以往主要關注血糖控制轉而到關心降低第二型糖尿病病人的心血管死亡率和心腎住院率<sup>48</sup>。

2023 年初美國糖尿病學會 (ADA) 對糖尿病藥物在心臟病與腎臟病風險病人的全面性建議<sup>44</sup>，強調在糖尿病治療上，減少心血管風險和腎病變風險，和血糖與體重管理「同樣重要」。這個關鍵轉變，反映了我們日益認識到糖尿病病人心血管、腎臟的風險管控，和糖尿病病人健康狀況及疾病預後有密不可分的關係。更新後的 ADA 指南除了更著重於糖尿病病人心



圖二：第二型糖尿病病人高血糖處理流程 (節錄自 2022 年中華民國糖尿病學會臨床照護指引第二型糖尿病病人高血糖處理流程<sup>47)</sup>)

腎風險因子的管理外，也再次建議在有 ASCVD 風險的患者身上，要優先處方 SGLT2i 和 GLP-1 RA，在合併心衰竭的糖尿病病人身上，要第一線考慮使用 SGLT2i。在糖尿病腎病變的高風險族群，同樣要優先使用 SGLT2i (圖三)。

### Statin 和 ACEi/ARB 對糖尿病病人心血管事件預防的重要性

高血壓是糖尿病病人最常合併的共病，也是心肌梗塞、腦中風與周邊血管疾病等大血管病變的危險因子，因此在糖尿病病人的治療中，

合宜的血壓控制同是一個重要的議題。過去十年來數個大型的研究告訴我們，ACEi 和 ARB 降血壓藥物，除了控制血壓外，也可以減少心臟衰竭、糖尿病與非糖尿病之腎臟病變的風險，是罹患高血壓的糖尿病病人首選藥物的降血壓藥物。

台灣 20 歲以上成人有 26% 血脂過高<sup>1</sup>，根據 2008 年發表的一項 14 個研究的綜合分析結果顯示，每降低 LDL 1 mmol/L (38.7 mg/dL)，在糖尿病病人心血管死亡率可減少 13%<sup>49</sup>，在 2016 年的 49 項研究綜合分析，更證實使

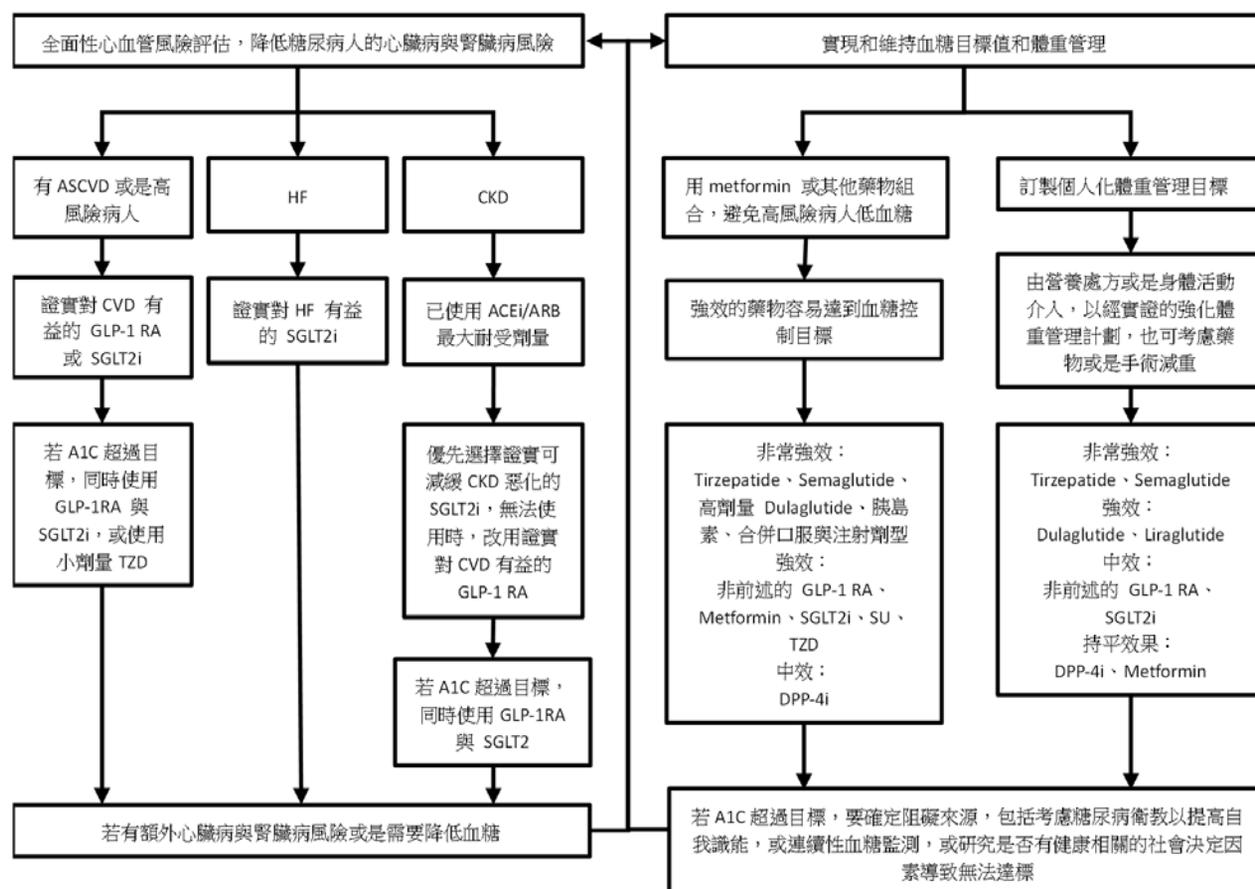
用 statin，每下降 LDL 1 mmol/L，可減少 23% MACE<sup>50</sup>。美國預防醫學服務小組 (USPSTF) 在 2022 年針對 Statin 初級預防心血管疾病，分析 26 篇大型臨床研究，超過 50 萬位受試者，在心血管疾病風險增加但未發病的成人中，應預防性使用 Statin，可有效降低全因死亡和心血管疾病事件，且未明顯增加一般人常擔心的副作用<sup>51</sup>。因此建議所有糖尿病病人都以 LDL 小於 100 mg/dl 為目標，已罹患心血管疾病的糖尿病病人，則需要更嚴格的控制 在 70 mg/dl 以下。對於降膽固醇藥物的選擇，ADA 發佈的治療指引，多年來都建議第一線使用中 / 強度效果的 Statin 類藥物。

### 結語與建議

在有處方降血糖藥物的糖尿病病人中，具有心血管益處的藥物使用率較低可能是由於多種原因造成的。首先，醫生可能沒有足夠的

瞭解和認識到這些藥物的益處，或者沒有足夠的時間來瞭解和推薦這些藥物，其次，病人可能沒有合適的管道認識這些藥物的益處，或者對藥物的副作用和成本有不必要的擔心，同時在健保制度下，政策和藥品價格也會大幅影響醫師開立這些藥物的意願。總之，需要採取多種措施來提高患者和醫生對這些藥物的認識和使用率，以改善糖尿病病人的心血管風險因子。

診斷糖尿病後，為了減少後續 MACE 的發生機會，應顧及的面向不只是將 A1C 降低至小於 7% 甚至 6.5%，也需要將血壓及 LDL 的數據控制在目標範圍。如果能及早使用對心血管風險因子控制有益處的降血糖藥物，並且更重視糖尿病病人對高血壓、高膽固醇血症等共病的處理，相信可以讓血糖、血壓、膽固醇同時達標的比率大幅提升，從而減少未來糖尿病病人 MACE 的發生率。



圖三：糖尿病藥物在心臟病與腎臟病風險病人的全面性建議 (中文編譯自 2023 年美國糖尿病協會臨床指南<sup>44</sup>)

## 參考文獻

1. Statistics of Health Promotion 2020. Ministry of Health and Welfare, 2022. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=268>
2. Global Diabetes data report 2000-2045. International Diabetes Federation, 2021. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>
3. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013;34(31):2444-52.
4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(18):1720-32.
5. 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.
6. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170(21):1892-9.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
8. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018;362:k2693.
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. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
11. Coleman RL, Scott CAB, Lang Z, Bethel MA, Tuomilehto J, Holman RR. Meta-analysis of the impact of alpha-glucosidase inhibitors on incident diabetes and cardiovascular outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):135.
12. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
13. 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.
14. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
15. Rick Turner J. FDA's New Guidance for Industry Addressing Evaluation of the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control: A Case Study in Regulatory Science. *Ther Innov Regul Sci* 2021;55(1):1-5.
16. Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005;1751(1):33-44.
17. Ahren B. Emerging dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13(4):593-607.
18. 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.
19. 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.
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. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linaagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79.
22. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610.
23. Bajaj HS, Al-Jabri B, Verma S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular protection in type 2 diabetes: a pathophysiology-based review of clinical implications. *Curr Opin Cardiol* 2018;33(6):665-75.
24. 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.
25. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30.
26. 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.
27. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51.
28. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
29. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41(2):356-63.
30. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(34):2221-32.
31. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):78-89.
32. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibi-

- tors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5(2):355-66.
33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
  37. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526-34.
  38. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-9.
  39. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24.
  40. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-61.
  41. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail* 2022;10(3):184-97.
  42. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400(10354):757-67.
  43. Nelson AJ, O'Brien EC, Kaltenbach LA, et al. Use of Lipid-, Blood Pressure-, and Glucose-Lowering Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open* 2022;5(2):e2148030.
  44. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl 1):S140-57.
  45. Taiwan Association of Diabetes Educators Diabetes Health Promotion Institute (DHPI). The 4th Quality Survey (2018) of Diabetes Control by TADE, 2019. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://www.tade.org.tw/upload/News/file/1529-1.pdf>
  46. Tsai KY, Chen S, Chou CW, Tzeng TF, Lee YJ, Chen ML. Quality of care and prescription patterns among patients with diabetic kidney disease-a large-scale cohort study from Taiwanese clinics. *PeerJ* 2022;10:e13636.
  47. Taiwan. Diabetes Association of the Republic of China. DA-ROC Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Care-2022, 2022. [cited 2023 Nov 12]. Available from: <https://reurl.cc/XmvZLE>
  48. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145(9):e722-59.
  49. Cholesterol Treatment Trialists C, 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. *Lancet* 2008;371(9607):117-25.
  50. 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. *JAMA* 2016;316(12):1289-97.
  51. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;328(8):746-53.

# A Comprehensive Perspective on Reducing Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients

I-Wen Huang<sup>1,2</sup>, Chun Hui<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Cheng-Ching General Hospital, Taichung*

*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Cheng-Ching General Hospital, Taichung*

Diabetes is one of the top ten leading causes of death in Taiwan. However, the primary cause of death among individuals with type 2 diabetes is cardiovascular disease. Besides controlling blood glucose levels, reducing risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and the occurrence of cardiovascular and renal complications in diabetic patients is essential for effectively lowering diabetes-related mortality. In this article, we will focus on reviewing the role of various types of antidiabetic medications in reducing ASCVD risk factors. We will also provide a comprehensive overview of recommended approaches to lowering ASCVD risk in type 2 diabetes patients by selecting appropriate antidiabetic medications and managing comorbidities such as hypertension and hypercholesterolemia.