2022第2型糖尿病
臨床照護指引

DAROC Clinical Practice Guidelines For Type 2 Diabetes Care 2022

WDD
Taiwan

目 錄

序 1

第一章 摘要 3

第二章 流行病學 16

第三章 糖尿病病理生理學 24

第四章 糖尿病的診斷 32

第五章 糖尿病人的篩檢 43

第六章 代謝症候群 51

第七章 第 2 型糖尿病的預防 54

第八章 以病人為中心的整合性糖尿病照護 58

第九章 第 2 型糖尿病的血糖治療目標 65

第十章 糖尿病人血糖自我監測與生活型態的調整 76

1、血糖自我監測 76

2、飲食計畫 81

3、體能活動 85

4、戒菸 87

第十一章 糖尿病的治療 89

1、第 2 型糖尿病的治療流程 89

2、口服抗糖尿病藥物 92
3、胰島素 105
4、非胰島素及定例複方注射型抗糖尿病藥物 110
5、代謝性手術 115
第十二章 糖尿病的急性併發症 123
第十三章 低血糖 132
第十四章 糖尿病的心血管併發症與其危險因子的處理 137
1、高血壓 137
2、血脂異常 147
3、抗血小板治療 155
4、冠狀動脈疾病 158
5、腦血管疾病 164
6、周邊動脈疾病 172
7、心臟衰竭 175
第十五章 糖尿病的小血管併發症與糖尿病足 185
1、視網膜病變 185
2、糖尿病腎臟疾病 188
3、神經病變 203

4、糖尿病足 209
第十六章 糖尿病的其他共病症 216
1、骨質疏鬆 216
2、糖尿病人的口腔衛生 219
3、糖尿病與癌症 221
4、糖尿病與 C 型肝炎 222
第十七章 糖尿病人的體重管理 225
第十八章 兒童青少年第 2 型糖尿病的照護 230
第十九章 妊娠糖尿病與糖尿病人的孕期照護 239
第二十章 老年人的糖尿病照護 251
第二十一章 住院病人的糖尿病照護 265
第二十二章 與糖尿病相關的特殊情況 282
1、精神疾病患者 282
2、類固醇治療和其它藥物 284
3、人類免疫缺乏病毒感染者 293
4、COVID-19 與糖尿病 296
5、感染與疫苗注射 305
6、器官移植後 307

第二十三章 糖尿病人的臨床監測 310
第二十四章 糖尿病人的遠距照顧 315
第二十五章 糖尿病人的精準醫療 324
第二十六章 應用醫病共享決策於糖尿病照護 327
第二十七章 論質計酬糖尿病照護模式的過去現在與未來 337
第二十八章 糖尿病的醫療經濟學 342

附錄一 方法學與臨床建議分類方式 349
參考文獻 351
2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引 工作小組、撰稿者、審稿者與校稿者名單 412

序

隨者醫療科技的進步，近年來有關糖尿病治療的臨床試驗發表在質與量方面的進展都非常快速，自前一版 2018 年糖尿病臨床照護指引出版以來，學會臨床照顧指引工作小組也陸續根據國際的最新指引作滾動式修正並公告於學會網站。此次 2022 年第 2 型糖尿病臨床照護指引在總編輯陳榮福常務理事及執行編輯朱志勳理事的擘畫下，歷經多次會議討論，集合眾多糖尿病專家學者的修訂與編撰，終於預訂於 2022 年的學術年會發表。學會因另行出版第 1 型糖尿病的照護指引，所以此版特別聚焦於第 2 型糖尿病的部分，同時也根據文獻實證及社會現狀需求，與時俱進增添許多新的章節。承襲過去版本完整的編排，除了傳統的重要章節之外，也包括：第一章針對臨床重要議題，節錄各章節重點供使用者快速參考；所有章節的開頭列出重要的臨床建議、相關證據等級、建議強度並儘量加入有華人資料之參考文獻。相較於前一版的內容，2022 年版本特別增加第十章糖尿病人血糖自我監測與生活型態的調整 : 4 戒菸；第十四章糖尿病的心血管併發症與其危險因子的處理 : 7 心臟衰竭，以呼應新的治療指引所建議考慮病人的共病中，若有心臟衰竭必須先行考量 SGLT2-i 藥物的治療選擇；第十六章糖尿病的其他共病症 : 4 糖尿病與 C 型肝炎旨在配合政府政策，大家共同努力，希冀台灣能於 2025 年達到根除 C 型肝炎的目標；第二十二章糖尿病相關的特殊情況 4: COVID19 與糖尿病，則特別為因應疫情需求所撰寫的臨床照護指引；第二十四章糖尿病的遠距照護是電子科技進步與疫情之故所衍生的新照護模式；第二十五章糖尿病的精準治療一直是熱門話題，本版為此個人化醫療有進一步的闡述。另外有關降血糖藥物臨床使用流程圖，每年 ADA 都會根據新的藥物臨床試驗結果提出新的修訂，此部分本版也經過學者專家們的討論建議，作了一些調整。除了原有高血糖的處理流程之外，本版另外增編了注射型藥物的治療流程，供使用者參考。

2022 年的指引改版能夠順利如期完成，要感謝所有指引工作小組成員的付出，這其中包括委員、編輯、撰稿者、審稿者、正、副秘書長以及秘書處所有人員的辛勞，同時也感謝理監事們的指導及不吝提供寶貴意見的各位會員們。

本指引的目的旨在提供正確且兼具時效性的糖尿病知識及臨床照護依據，除此之外，糖尿病學會未來仍將持續關注糖尿病治療的世界趨勢，並適時進行滾動式修訂以與國際接軌，同時陸續全面推廣新版指引的繼續教育工作，也提供給各專科醫學會參考應用，據以落實提升糖尿病的照護品質。

社團法人中華民國糖尿病學會理事長 黃建寧

第一章 摘要

根據 2019 年以全民健保資料庫為基礎所報告的「台灣糖尿病年鑑」統計，台灣的第 2 型糖尿病人數隨著時間而增加，由 2000 年時的 84.4 萬 (20-79 歲成年人口盛行率 4.31%)，增加至 2014 年的 218.9 萬人 (20-79 歲成年人口盛行率 6.38%)。本章將針對糖尿病的診斷、篩檢、治療目標、處理流程、臨床檢測與住院病人的血糖特別是確診 COVID-19 之住院控制，做一簡短而統一的說明，詳細內容請見各章節。

糖尿病的診斷

糖尿病的診斷標準，請見表一；糖尿病高風險群 (糖尿病前期) 的分類，請見表二；妊娠糖尿病的診斷標準，請見表三。第 1 型與第 2 型糖尿病的鑑別診斷，請詳見第四章。

表一：糖尿病的診斷標準

1. 空腹血漿葡萄糖≧ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) * 空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量	或
2. 口服 75 公克葡萄糖耐受試驗中第 2 小時血漿葡萄糖 ≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) *	或
3. 糖化血色素≧ 6.5% (48 mmol/mol) *	或
4. 高血糖症狀 (包括多尿、頻渴和體重減輕) 且隨機血漿葡萄糖≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	

- 口服葡萄糖耐受試驗需要依照世界衛生組織的規定，口服溶於 300 ml 水的 75g 無水葡萄糖。
- HbA1c 的檢測方法宜有 National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）的認證或符合 Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）reference assay。至於即時 HbA1c 檢驗（point-of-care A1C assays）的使用，則必須通過 FDA 許可的檢驗方法及臨床環境，才可用於糖尿病之診斷。
- * 在沒有明確高血糖的情況下，診斷需要從同一檢體或在兩個不同的檢體之測試中，獲得兩個異常的結果。
- 當測得的糖化血色素 (HbA1c) 與血漿葡萄糖之間存在明顯偏差時，應考慮糖化血色素 (HbA1c) 之測量或許對於該個案並不適合。
- 當數值鄰近診斷標準時，建議與病患討論是否有高血糖的徵象與症狀，並在 3~6 個月內進行重複測試。

表二：糖尿病高風險群 (糖尿病前期) 的分類

1. 葡萄糖失耐： 口服 75 公克血漿葡萄糖耐受試驗中第 2 小時血漿葡萄糖為 140-199 mg/dL (7.8~11.0 mmol/L)
2. 空腹血糖偏高： 空腹血漿葡萄糖值為 100-125 mg/dL (5.6~6.9 mmol/L)
3. 糖化血色素 (HbA1c)：5.7-6.4% (39~47 mmol/mol)

表三：妊娠糖尿病診斷標準

靜脈血漿葡萄糖值標準 mg/dl (mmol/L)	75g OGTT* “one-step”	100g OGTT† “two-step”
空腹	≥ 92（5.1）	≥ 95（5.3）
OGTT 第 1 小時	≥ 180（10.0）	≥ 180（10.0）
OGTT 第 2 小時	≥ 153（8.5）	≥ 155（8.6）
OGTT 第 3 小時		≥ 140 (7.8）

* 孕婦於懷孕後第一次產檢，若為糖尿病高危險群，需檢查空腹血糖或糖化血色素，以診斷潛在的糖尿病 (空腹血糖 ≥ 126 mg/dl、或糖化血色素 ≥ 6.5%)。之後所有未診斷糖尿病的孕婦於妊娠 24-28 週時進行 75g OGTT，若任一數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。此方式美國糖尿病學會稱為“one-step”方法。

† 建議於妊娠 24-28 週時進行。先以 50g glucose load test 篩檢 (不用空腹)，若 1 小時血糖 ≥ 130 mg/dl (敏感性 88-99%) 或 ≥ 140 mg/dl (敏感性 70-88%) 時，再進行 100 g OGTT。若 100 g OGTT 檢查結果中，任兩數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。美國糖尿病學會稱此方式為“two-step”方法。

糖尿病的篩檢

針對糖尿病的篩檢對象，本學會提出建議整理於表四，台灣糖尿病風險評估公式算法，請見表五。針對篩檢對象要如何檢測，本學會建議的做法如圖一。其他細節請見第五章

表四：無症狀成人的糖尿病篩檢建議

一、利用國民健康署所提供的成人健康檢查，40 歲以上民眾，每 3 年篩檢 1 次，65 歲以上民眾，每年篩檢 1 次。
二、台灣糖尿病風險評估公式顯示為極高風險者，建議每年篩檢；中或高風險者，建議至少每 3 年 1 次。

（接續下一頁）

三、符合下列 A 或 B 情況者，也建議篩檢。

A. 符合下列兩個或以上危險因子者，建議篩檢。篩檢結果未達糖尿病診斷標準者，建議至少每 3 年再檢測一次。

- 身體質量指數 ≥24 kg/m^2 或腰圍男 / 女 ≥90/80cm。
- 一等親人罹患糖尿病。
- 曾罹患心血管疾病。
- 高血壓（≥140/90 mmHg）或正接受高血壓治療。
- 高密度脂蛋白膽固醇 < 35 mg/dl 或三酸甘油酯 >250 mg/dl。
- 多囊性卵巢症候群的婦女。
- 曾診斷為妊娠性糖尿病的婦女。
- 缺乏運動。
- 臨床上有胰島素阻抗的症狀（例如：重度肥胖，黑色棘皮症）。
- 易引發高血糖之特定藥物使用，如皮質類固醇、thiazide 類利尿劑及非典型精神病藥物等。
- 人類免疫缺乏病毒（HIV）感染者。

B. 曾檢查為葡萄糖失耐、空腹血糖偏高、或 HbA1c ≥5.7% 者，建議每年篩檢。

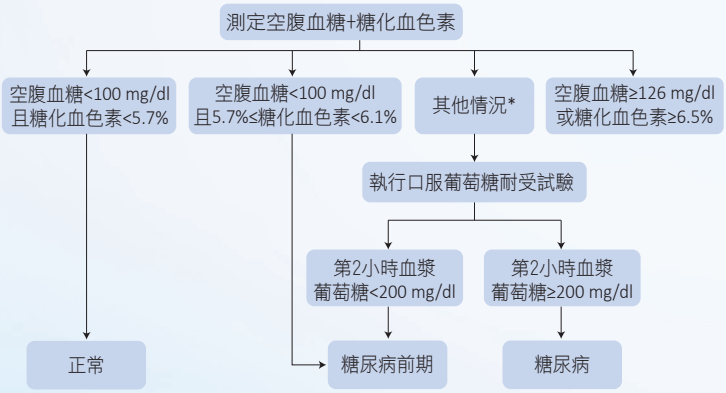
表五：台灣糖尿病風險評估公式（Taiwan diabetes risk scores）的計算方法

台灣糖尿病風險評估公式	
男性	X = − 8.3805 ＋年齡（歲）× 0.0325 ＋腰圍（cm）× 0.0423 ＋如果有使用抗高血壓藥物加 0.5866 ＋如果有糖尿病家族史加 0.2429。
女性	X = − 9.523 ＋年齡（歲）× 0.0446 ＋腰圍（cm）× 0.0468 ＋如果有使用抗高血壓藥物加 0.4264 ＋如果有糖尿病家族史加 0.5060。
罹患糖尿病的風險（%）	1 ／（1 ＋ e^{-X}）。

糖尿病家族史指的是父母、祖父母或兄弟姊妹罹患糖尿病
連結網頁 http://www.diabetes.org.tw

風險等級	潛藏糖尿病機率
極高	> 20 %
高	10 ~ 20%
中	5 ~ 10 %
低	< 5 %

圖一：利用空腹血糖與糖化血色素診斷糖尿病的參考流程



* 包括空腹血糖 <100 mg/dl 且 6.1%≤ 糖化血色素 <6.5%，以及 100≤ 空腹血糖 <126 mg/dl 且糖化血色素 <6.5%

糖尿病人的血糖治療目標

糖尿病人的治療目標，整理如表六；老年糖尿病人的治療目標，請見表七；個別化考量的內容，請見表八；兒童與青少年的血糖控制目標建議，請詳見第十八章；妊娠糖尿病的血糖控制目標，請詳見第十九章。

表六：非懷孕成年人糖尿病的治療目標

血糖	糖化血色素 (HbA1c)	< 7.0 % (需個別化考量)
	空腹 (餐前) 血糖	80 ~ 130 mg/dl
	餐後 2 小時血糖	80 ~ 160 mg/dl
血壓	一般建議	< 140/90 mmHg
	高心血管疾病風險及蛋白尿患者	< 130/80 mmHg
血脂肪 (首要目標)	低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)	< 100 mg/dl
		< 70 mg/dl (如有心血管疾病)
血脂肪 (次要目標)	總膽固醇 (TCH)	< 160 mg/dl
	非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C)	< 130 mg/dl
		< 100 mg/dl (如有心血管疾病)
	高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)	> 40 mg/dl (男) > 50 mg/dl (女)
	三酸甘油酯 (Triglyceride)	< 150 mg/dl
生活型態改變	戒菸	強烈建議
	運動	中等強度有氧運動，建議每週 > 150 分鐘 ; 較中等強度稍強的體能活動，建議每週至少 3 日，每日至少 20 分鐘。
	身體質量指數 (BMI)	18.5 ~ 24 kg/m^2
	腰圍	<90 cm (男) ，<80 cm (女)

* 治療目標要依照病人實際情況而定（個人化之血糖目標，individualized glycemic goal）。若低血糖的情況在可接受的範圍內，可考慮較嚴格的目標（ex. HbA1c <7%）。

可使用連續血糖監測（Continuous glucose monitor，CGM）來評估血糖目標。如經常發生低血糖、無預知性的低血糖或血糖波動太大，則目標可適度放寬，並可考慮連續血糖監測。

表七：老年糖尿病人（≥65 歲）的治療目標

健康狀態	糖化血色素	空腹 (餐前) 血糖	睡前血糖	血壓
健康狀態正常 (少共病症，認知及身體機能正常)	<7-7.5%	80-130 mg/dL	80-180 mg/dL	<140/90 mmHg
健康狀態中等 (多共病症，認知及身體機能輕微至中等異常)	<8.0%	90–150 mg/dL	100–180 mg/dL	<140/90 mmHg
健康狀態差（末期慢性病，認知及身體機能中等至嚴重異常）	不仰賴 HbA1c 為目標，避免產生低血糖或有症狀之高血糖	100–180 mg/dL	110–200 mg/dL	<150/90 mmHg

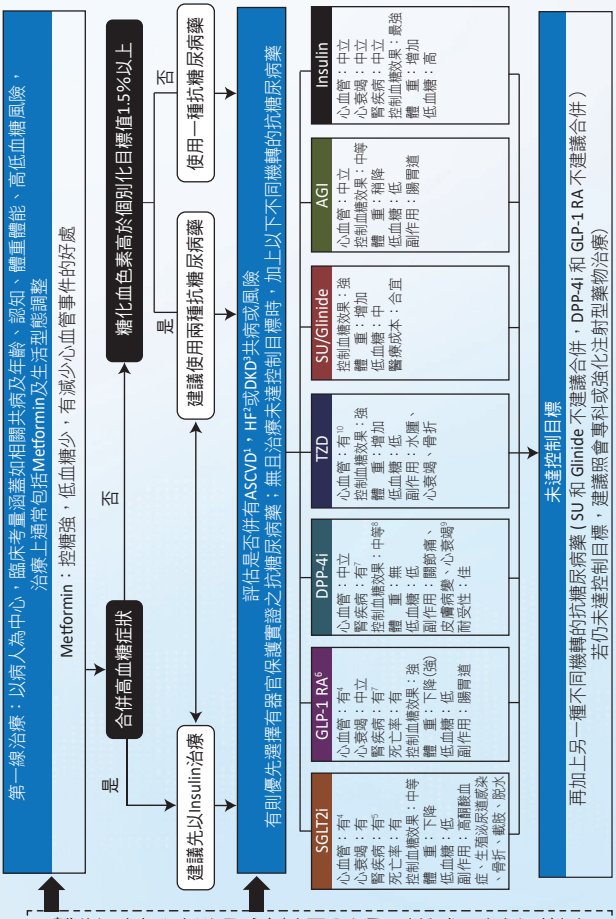
表八 : 個人化的血糖控制目標與個別化考量的內容

個人化的血糖控制目標與個別化考量的內容	較嚴格目標 (如 HbA1c < 6.5 %)	較寬鬆目標 (如 HbA1c < 8.5 %)
低血糖或其他治療相關副作用的風險	低	高
糖尿病罹病時間	短 (例如 <5 年)	長
預期壽命	長	短
相關共病	無	嚴重
糖尿病大小血管併發症	無或輕微	嚴重
病人與家屬態度與配合度	積極	消極
醫療資源與支持系統	佳	有限

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程請見圖二，第 2 型糖尿病人注射型藥物的治療流程請見圖三。

圖二：第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程



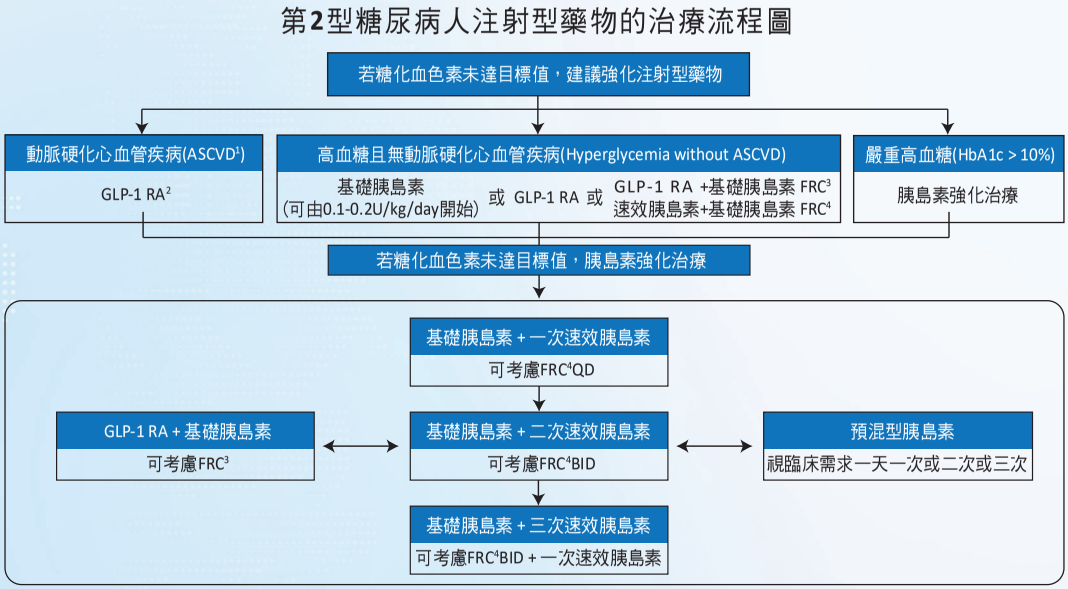
第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖

1.ASCVD：動脈硬化心血管疾病
2.HF：心衰竭
3.DKD：糖尿病腎疾病
4.選擇具有實證能減少心血管事件之藥物
5.指腎絲球過濾率，透析及腎臟性或心因性死亡終點
6.包含口服及注射GLP-1RA
7.指蛋白尿之改善
8.初診斷即合併metformin+vildagliptin比metformin能更長期控制血糖
9.Saxagliptin潛在性心衰竭風險
10.對減少心血管事件有潛在性的好處

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程之說明：

- 健康生活型態的飲食和運動是治療高血糖的基本。
- 選擇抗糖尿病藥，以病人為中心，臨床考量涵蓋如相關共病及年齡、認知、體重體能、高低血糖風險，治療上通常包括 Metformin 及生活型態調整。
- 罹患動脈硬化心血管疾病、或心衰竭、或腎疾病者，以及具有風險者，抗糖尿病藥的選擇，優先選擇有器官保護實證之抗糖尿病藥。
- 糖化血色素高於個別化目標值 1.5% 以上，建議併用二種抗糖尿病藥。
- 二種抗糖尿病藥使用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第三種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 有典型高血糖症狀時，宜注射胰島素，血糖穩定後，可繼續或停止注射。
- 三種抗糖尿病藥服用三個月以上，糖化血色素未達目標，建議照會專科或強化注射型藥物治療。
- 同時併用胰島素和 thiazolidinedione，可能會增加水腫和心臟衰竭的機會，建議隨時注意病人體液狀態及心臟功能的變化。
- 適時調整抗糖尿病藥，希望糖化血色素能在 3-12 個月內達到治療目標，若未達到目標，宜轉診至專科醫師。

圖三：第 2 型糖尿病人注射型藥物的治療流程



1.ASCVD：動脈硬化心血管疾病
2.選擇具有實證能減少心血管事件之藥物
3.GLP-1 RA + 基礎胰島素FRC：GLP-1 RA + 基礎胰島素之fixed-ratio combination（定例複方）
4.速效胰島素 + 基礎胰島素FRC：速效胰島素 + 基礎胰島素之fixed-ratio combination（定例複方）

第 2 型糖尿病人注射型藥物的治療流程圖之說明：

- 嚴重高血糖如持續性的異化代謝 (catabolism) 或是有症狀的高血糖 (HbA1c>10%)，應該優先考慮胰島素治療。
- 當考慮使用 GLP-1 RA，應考量病人偏好、降糖效果、減重效果以及施打的頻率。當合併有動脈硬化心血管疾病 (ASCVD) 時，應選擇具有實證能減少心血管事件之 GLP-1 RA 藥物。
- 高血糖且無動脈硬化心血管疾病者，可考慮基礎胰島素或是 GLP-1 RA 或是 GLP-1 RA + 基礎胰島素定例複方或是速效胰島素 + 基礎胰島素定例複方 (FRC: Fixed-ratio combination 定例複方)。
- 根據臨床狀況並且考量病人偏好，可在 GLP-1 RA + 基礎胰島素，速效胰島素 + 基礎胰島素以及預混型胰島素間做治療方針的調整。

糖尿病人的臨床監測

糖尿病人的臨床監測項目與各項目的建議頻率，請見表九，細節請見第二十三章。

表九：糖尿病人的臨床監測項目與各項目的建議頻率

監測項目	建議頻率
糖化血色素及靜脈血漿血糖(註1)	3 個月
糖尿病衛教	3 個月
血脂肪：低密度、高密度與總膽固醇 / 三酸甘油酯 若血脂異常或使用降血脂藥物	1 年 3-6 個月
腎臟：肌酸酐/eGFR/ 尿液常規/ 白蛋白尿(註2) 若上述檢查異常需追蹤者 (註3)	1 年 3-6 個月
眼睛：視力、眼底檢查(註4)	1 年
足部：脈搏、踝臂動脈收縮壓比值(註 5)	1 年
神經病變：單股纖維壓覺、頻率 128 Hz 音叉震動感、肌腱反射	1 年
口腔檢查	1 年
癌症篩檢	配合國健署癌篩政策
糖尿病人自我管理：體重、血壓、血糖、足部	經常
焦慮與憂鬱之評估	高風險病患或有臨床症狀時

註 1： 若糖化血色素的數值不能代表平均血糖值，例如有貧血、變異血色素、慢性腎病變或是懷孕等狀況，可監測糖化白蛋白 (glycated albumin ）及SMBG 來輔助評估血糖控制情形。

註 2： 以一般尿液試紙檢測蛋白質，若測不到蛋白尿，但設備允許，建議檢測尿液中白蛋白 / 肌酸酐比值，檢測結果異常，則建議在 3-6 個月內重覆測定，若 3 次的檢查中有 2 次結果異常， 則診斷為蛋白尿。

註 3： 若病人尿液中白蛋白 / 肌酸酐比值已超過 300 mg/g 以及 / 或是 eGFR 介於 30-60 mL/min/1.73m^2，則應至少每半年做監測追蹤。

註 4：依眼底檢查結果決定追蹤頻率：

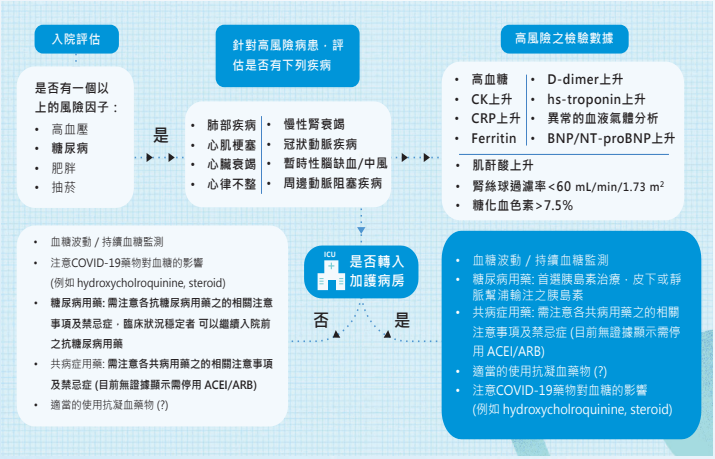
- 1 年 1 次：沒有變化或輕微變化。
- 每 3-6 個月檢查一次：比上次檢查更惡化。
- 更頻繁追蹤：懷孕 (懷孕前或是在懷孕時早就有糖尿病的患者則建議於第 1 個 trimester 就要執行眼睛相關檢查)。
- 有下列情形建議轉診眼科專科醫師：
  - * 當天轉診：突發性視力喪失、有視網膜剝離的現象。
  - * 一週內轉診：有視網膜前和 / 或玻璃體出血、新生血管或虹膜炎。
  - * 1-2 個月內轉診：重度的視網膜病變、無法解釋的視力衰退、黃斑部水腫、無法解釋的視網膜變化、白內障、無法看見眼底。

註 5：若有足部潰瘍或感染，建議轉診至足部照護團隊。

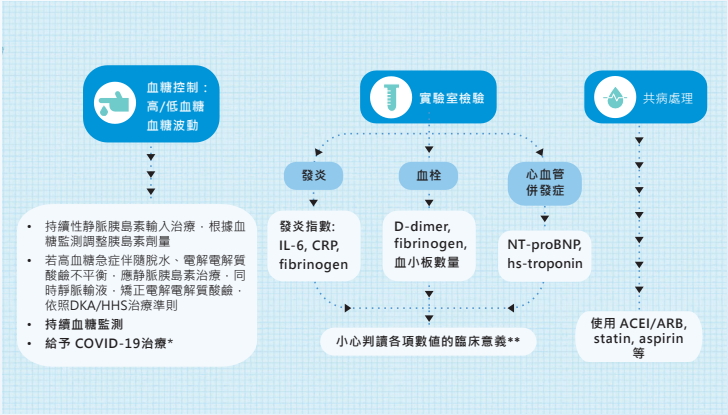
住院病人的血糖控制

住院病人之血糖照護細節，請見第二十一章。確診 COVID-19 之住院或加護病房糖尿病病人，中華民國糖尿病學會建議治療流程如表十及表十一。

表十：感染 COVID-19 的糖尿病患住院治療建議流程



表十一：加護病房中感染 COVID-19 之糖尿病患者的照護建議流程



第二章 流行病學

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病是高盛行的疾病，且糖尿病人口仍在持續增加。	中		有 [1-4]
糖尿病及相關併發症會導致病患生命損失。	中		有 [5; 6]

全球糖尿病的盛行率持續攀升，糖尿病與高血糖不但增加死亡風險，相關的併發症如：心臟病、中風、腎病變、眼病變引起的失明、以及周邊神經病變與周邊動脈疾病導致的截肢等，都會造成社會與經濟成本相當沉重的負擔，對病患個人與家人的生活品質影響甚鉅。這些議題日益嚴重，亟待重視並謀求解決。因此，世界衛生組織 (World Health Organization，WHO）於 2016 年世界健康日（World Health Day）呼籲對糖尿病採取行動（call for action on diabetes），並且發布了 WHO 第一份「 糖尿病全球報告」(Global Report on Diabetes）[7]。根據這份報告所述，糖尿病人數從 1980 年的 1.08 億，增加到 2014 年的 4.22 億，幾乎在三十年間增加到四倍之多，人口的增加與老化並不能完全解釋罹病人數急遽增長的問題。肥胖人口的上升，也被認為是這樣趨勢惡化的主要原因之一 [7] 。WHO 報告的資料提到，糖尿病人數快速增加，全球 18 歲以上成人糖尿病罹病率從 1980 年的 4.7%，增加到 2014 年 的 8.5%。尤以中、低收入國家的糖尿病罹病率上升速度更快。此外，糖尿病也是導致心臟病、中風、下肢截肢、失明以及腎衰竭的主要病因。2012 年全球約有 370 萬例死亡是高血糖所致，其中 150 萬例死亡與糖尿病直接相關；且高血糖所導致的死亡中約有半數未滿 70 歲 [7]。並預測到 2030 年，糖尿病將成為全球第七大主要死因 [8]。

又根據國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation，IDF）在 2021 年第十版更新的統計資料顯示，全世界成年人口（20-79 歲）中，約有 5.37 億的糖尿病患者，盛行率為 10.5 %。男性略多於女性 (男 10.8 %，女 10.2%）。全球健康支出 11.5% 是用於糖尿病患的照護 [9]，大約 84.1%的人生活在中低收入國家。糖尿病人數在 2030 年就增加到 6.43 億，到 2045 年，將有 7.83 億人。幾十年來，糖尿病的盛行率一直在上升，超過三分之一的糖尿病病例是由人口增長和老齡化引起的。全球糖尿病人每人每年花費，最高的北美大約 8,209 美元，其次歐洲 3,086 美元，南美 2,190 美元，西太平洋 1,204 美元。總體花費，北美 4150 億美元，西太平洋 2413 億美元，歐洲 1890 億美元，總數約一兆美元，是相當沉重的負擔 [9]。（相關盛行率資料，整理於表一）[9]。

IDF 的資料中提到第 1 型糖尿病部分，據估計，全球約有一百二十一萬名 20 歲以下的兒童和青少年患有第 1 型糖尿病，由於年齡範圍從 0-15 歲擴大到 20 歲，第 1 型糖尿病人數比以前增加了接近一倍。年齡在 20 歲以下者，每年新診斷第 1 型糖尿病約有十五萬多人 (表一)。許多國家的兒童和青少年中第 1 型糖尿病的發病率在不斷上升，因為死亡率的下降，盛行率亦每年上升。病患人數在地區和國家上存在很大的差異。歐洲擁有 20 歲以下第 1 型糖尿病的兒童和青少年人數最多。全球約四分之一的第 1 型糖尿病兒童和青少年居住在歐洲。印度（22.9 萬）、美國（15.8 萬）和巴西（9.2 萬）是第 1 型糖尿病兒童盛行人口最高的國家。然而許多地區的資料不足，例如非洲的某些區域數據很少，甚或根本闕如。在胰島素缺乏的區域，第 1 型糖尿病兒童的壽命通常很短。這些因素都有可能導致第 1 型糖尿病發病率和盛行率被嚴重低估，而這些地區的第 1 型糖尿病兒童和青少年，可能有嚴重的併發症甚至死亡 [9]。

據 IDF 估計，排除新冠肺炎導致的死亡後，2021 年約有六百七十萬名年齡在 20 至 79 歲之間的人死於糖尿病，相當於不到五秒鐘有一人因糖尿病死亡。在這個年齡層中，糖尿病佔全球全因死亡率 (all-cause mortality) 的 12.2%，其中西太平洋二百三十萬人最高，其次為歐洲一百一十萬人。60 歲以下因糖尿病死亡的人口將導致經濟的負面影響，最高的是中東北非（25.4 %)，其次為北美 (18.4 %) [9]。

IDF 估計在 20-79 歲年齡組中，60 歲以下佔糖尿病死亡的 32.6% [9]。然而，台灣糖尿病人死亡年齡分布情況與 IDF 的資料似乎不同。一項根據全國 66 家醫院和診所，確診的 256,036 例糖尿病人的分析資料顯示，國內糖尿病人死亡率隨年齡上升而增加，特別是以 70 歲以上的患者為主。這對高齡化問題嚴重的台灣而言是另一項艱鉅的挑戰 [10]。

在台灣的糖尿病流行病學部分，根據 2019 年以全民健保資料庫為基礎所報告的「台灣糖尿病年鑑」統計，台灣的第 2 型糖尿病人數隨著時間的增加而增加，由 2000 年時的 84.4 萬 (20-79 歲成年人口盛行率 4.31%)，增加至 2014 年的 218.9 萬人 (20-79 歲成年人口盛行率 6.38%) [11-13]。另根據衛生福利部國民健康署 2014 及 2015 年健康促進統計年報（依據歷年國民營養健康狀況變遷調查經流行病學加權調整）顯示，糖尿病的盛行率從 2005-2008 年的 8.5%（男 / 女：10.4/6.6）攀升到 2013- 2015 年的 12.3%（男 / 女：14.5/10.4）。若以年齡分層來看，糖尿病在 65 歲以上的老年人口盛行率最高，（29.9%）上升幅度也最快（2005-2008 年：24.7%，2013-2015 年：29.9%）。自 2018 年，台灣 65 歲以上老年人口比率超過 14%，正式邁入「高齡社會」。此情況無疑是健康照護上的一大挑戰。老年人的糖尿病防治與照護不容忽視，也刻不容緩（相關盛行率資料，整理於表 二）[3; 4; 14] 。若以內政部統計

通報年底人口結構分析，2014 年底我國戶籍登記人口為 2,343 萬人，大於 20 歲人口約 1,846 萬，糖尿病人口以 12% 估計，可能高達 220 萬以上 [3; 4]。須注意的是，兩項統計資料來源不同，糖尿病診斷定義也不同（國民健康署年報採用民國 2013-2015 年國民營養健康狀況變遷調查結果，經百分比加權調整；糖尿病年鑑資料則是根據健保資料庫與診斷碼推估，無法涵括未診斷的糖尿病人，因此可能低估），因此兩項數據無法直接比較。又根據衛生福利部於 2017 年 6 月公布的 2016 年國人死因統計結果指出，糖尿病居國人十大死因第五名；若就性別主要死因觀察，甚至高居女性死因第三名。2016 年國人 70 歲以下人口平均生命年數損失，糖尿病為 10.7 年，名列第九，男性損失高於女性（11.3/9.5）。與十年前資料相比較，糖尿病人的死亡中位數年齡上升，而 70 歲以下人口平均生命損失年數也得到改善（相關死亡率資料，整理於表三）[6]。

至於第 1 型糖尿病部分，根據一項針對 1999 年至 2010 年全民健康保險研究資料庫研究，共納入了 7,225 例第 1 型糖尿病人（男性 3,471/ 女性 3,754 人，48%/52%）。雖然觀察期間雙年度發生率無統計學差異（p=0.489），但就年齡分層而言，較年輕的族群，無論性別，發病率都較高，特別是 15 歲以下的孩童。須注意的是，男女性第 1 型糖尿病人標準化死亡率（Standardized mortality ratios ，SMRs）均顯著增加，男性和女性患者的 SMR 分別為：2.66（95 % CI 2.46-2.85）和 3.58（95 % CI 3.28-3.87），在 15-29 歲的族群達高峰 [15]。另一由 2001 至 2015 年的健保資料庫，找具有重大傷病卡的 4468 位 20 歲以下第 1 型糖尿病患者，其 2001 及 2015 年的第 1 型糖尿病發生率為每 10 萬人年有 6.30 及 5.02 例 [16]。這 15 年間的第 1 型糖尿病發生率，並無明顯上升或下降的趨勢。但在 0 至 6 歲的第 1 型糖尿病小孩，其發生率有上升的趨勢（P<0.001），而在 13 至 19 歲的 1 型糖尿病青少年，

其發生率有下降的趨勢 (P=0.011)[16]。2020 年臺灣糖尿病年鑑，由 2000 年到 2016 年的健保資料庫，找出總共 11597 個第 1 型糖尿病患者 [17]。這個資料顯示，臺灣第 1 型糖尿病約佔臺灣糖尿病總人口數不到 1%。年齡標準化發生率為每十萬人 2.23 人，以第 1 型糖尿病粗發生率來看，每十萬人 1.67 人，男性為 1.40 人，女性為 1.93 人，男女性別比約為 1 比 1.4。 年齡標準化盛行率為每十萬人 49.3 人。盛行率性別分布，也有相似的現象，男女性別比約為 1 比 1.2[17]。在第 1 型糖尿病急慢性併發症方面，一項針對 1999 年至 2012 年全民健康保險資料庫研究，共納入了 4007 例新診斷第 1 型糖尿病人，最長達 15 年的追蹤觀察。發現急性併發症中，以糖尿病酮酸血症最高，診斷追蹤 12 年的累積發生率達 52.1%。門診低血糖事件的累積發生率與住院低血糖事件的累積發生率分別為 36.1%、4.1%。而慢性併發症中，以視網膜病變最高，診斷追蹤 12 年的累積發生率高達 65.2%，其次是糖尿病腎病變、神經病變以及心血管疾病，依序為 30.2%、23.7%、4.1% [18]。顯示在對第 1 型糖尿病人的治療與照護上，還有須改善的空間。另外，2020 年臺灣糖尿病年鑑指出：(1) 第 1 型糖尿病人併發腦中風的比例逐年增加。而且女性併發腦中風的盛行率增加較男性明顯。患病時間超過 10 年以上，則腦中風比例大幅增加。(2) 心臟血管疾病方面，盛行率恰好相反，男性合併心血管疾病的病人明顯呈現統計學上有意義的增加趨勢。所以在第 1 型糖尿病人中，男性病人心臟血管疾病的早期篩檢與防治，以及女性病人早期預防腦中風，是未來糖尿病照護的重要方向。(3) 在小血管病變部分，診斷第 1 型糖尿病 10 年以上之患者，併發慢性腎病變的機會最高。在視網膜病變的部分，視網膜病變併發視力受損的比例明顯降低。而糖尿病足部病變部分，2000 至 2015 年之間，男女性別上都沒有明顯變化的趨勢，盛行率大概在 1-2 % 之間。(4) 第 1 型糖尿病人急性高血糖危象的盛行率，男

女性皆有明顯的下降。嚴重低血糖的盛行率，早期雖有上升之趨勢，但在 2012 年以後，呈現平緩而逐漸下降的現象。(5) 第 1 型糖尿病粗死亡率約每千人 6.56 人，以成人為主。不論男性或女性，糖尿病都是臺灣第 1 型糖尿病人的主要死因 [17]。

表一之 1：IDF 估計 2021 年全球糖尿病概況與推估 2045 年趨勢 [9]

	2021	2045
全球人口	79 億	95 億
成年人口 (20-79 歲)	51.0 億	64 億
孩童人口 (0-14 歲)	26.1 億	-
糖尿病患 (20-79 歲)		
全球盛行率	10.5 %	12.2%
糖尿病人口數	5.36 億	7.83 億
糖尿病導致死亡人數	**670 萬**	-
糖尿病健康支出 (20-79 歲)		
	0.97 兆	1.05 兆
懷孕期高血糖 (20-49 歲)		
受影響的活產比例	16.7%	-
受影響的活產數	2,110 萬	-
葡萄糖失耐 (Impaired glucose tolerance)		
全球盛行率	10.6%	11.4%
葡萄糖失耐人口數	5.4 億	7.3 億
第 1 型糖尿病 (0-19 歲)		
第 1 型糖尿病人口數	120 萬	-
每年新診斷第 1 型糖尿病人口數	18.41 萬	-

表一之 2：IDF 估計 2021 年與 2045 年各區域 20-79 歲成人糖尿病盛行率比較 [9]

	2021		2045	
區域	年齡標準化盛行率 Age-adjusted comparative diabetes prevalence	粗盛行率 Raw diabetes prevalence	年齡標準化盛行率 Age-adjusted comparative diabetes prevalence	粗盛行率 Raw diabetes prevalence
中東與北非	18.1% (8.3-16.1%)	16.2% (7.2-17.6%)	20.4% (9.5-18.3%)	19.3% (8.8-21.59%)
西太平洋區	9.9% (8.3-15.6%)	11.9% (8.6-11.9%)	11.5% (9.3-17.4%)	14.4% (10.5-14.3%)
東南亞	10.0% (8.0-15.9%)	8.7% (7.1-11.1%)	11.3% (8.9-17.7%)	11.3% (9.2-14.1%)
北美洲	11.9% (9.0-14.5%)	14.4% (10.5-15.8%)	14.2% (10.5-16.5%)	15.2% (11.4-17.7%)
中南美洲	8.2% (6.7-11.3%)	9.5% (7.8-11.7%)	9.8% (7.8-13.2%)	11.9% (9.7-14.6%)
歐洲	7.0% (4.9-9.2%)	9.2% (7.0-12.0%)	8.7% (6.0-10.8%)	10.4% (7.9-13.5%)
非洲	5.3% (3.2-8.1%)	4.5% (2.1-7.1%)	5.6% (3.5-9.1%)	5.2% (2.5-8.0%)

表二、 衛生福利部國民健康署估計台灣糖尿病盛行率 [3; 4]

年度		總計	男	女
2005-2008		8.5	10.4	6.6
2013-2015		12.3	14.5	10.4
依年齡				
年度		總計	男	女
2005-2008	年齡			
	20-39 歲	1.1	0.6	1.6
	40-64 歲	10.9	15.1	6.7
	65 歲以上	24.5	25.5	23.4

（接續下一頁）

年度		總計	男	女
2013-2015	年齡			
	20-39 歲	1.6	3.1	0.4
	40-64 歲	14.0	15.8	12.2
	65 歲以上	29.9	33.5	26.8

衛生福利部國民健康署刊行之 2014、2015 年健康促進統計年報 [3; 4] 資料來源：前行政院衛生署食品藥物管理局 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查；國民健康署 2013-2015 年國民營養健康狀況變遷調查

備註：百分比經加權調整。

表三、衛生福利部 2020 年國人死因統計 - 死亡原因為糖尿病之死亡人數與死亡率相關分析 [4; 19]

死亡原因糖尿病		總計	男性	女性
	順位	5	5	4
死亡人數	死亡人數 (人)	10,311		
	較上年增減 %	3.2		
死亡率	死亡率 (每十萬人口)	43.7	45.0	41.1
	較上年增減 %	3.23		
死亡年齡中位數 (歲)	死亡年齡中位數	79	74	81
	較上年前增減歲數	1	1	

第三章 糖尿病病理生理學

第 1 型糖尿病

病因

第 1 型糖尿病，導因於自體免疫造成之胰島 β 細胞破壞，造成絕對的胰島素缺乏 [20]。而其發生與遺傳 [21; 22] 和環境因子 [23] 有關。它是一種自體免疫疾病，於病人體內自發性破壞胰島 β 細胞，造成胰島素分泌不足。當 85-90% 的 β 細胞被破壞後，臨床上便逐漸開始出現症狀 [24; 25]。而胰島 β 細胞破壞的速度，在個案之間有很大的差異。破壞速度快的，可能在嬰兒或孩童階段就發病，臨床表徵常以酮酸血症為首發表現，或是以血糖高、三多症狀明顯、容易產生酮酸血症為臨床表徵。破壞速度慢的，可能在疾病進展的過程中，很長的時間都還保留一定程度的胰島功能，所以可能在成人才發病，而且不一定會產生酮酸血症，這也就是過去大家熟知的 LADA (Latent autoimmune diabetes of adults)。過去在學界，對於 LADA 是否屬於第 1 型糖尿病仍有許多爭議。然而，不管破壞速度快慢，病因上都是源自於自體免疫破壞胰島 β 細胞。所以美國糖尿病學會於 2021 年更新版已統一標準，在分類上，都屬於第 1 型糖尿病 [20]。

目前已知的自體抗體免疫指標，包括對抗 islet cell、GAD65、insulin、tyrosine phosphatase IA-2、IA-2β、 及 Zinc transporter 8(ZnT8) [20] 等自體抗體。現在已經知道胰島 β 細胞破壞的速度，和出現自體抗體的年齡、自體抗體的數目、自體抗體的特異性、及自體抗體的濃度有關 [20]。也有研究發現，第 1 型糖尿病患的一等親，如果有 2 個或更多自體抗體持續存在，是發生第 1 型糖尿病有意義的預測指標。而第 1 型糖尿病的發病，跟 HLA-DR/DQ 有高度相關，所以跟其他與 HLA 有關的自體免疫疾病，如 Graves' disease、 Hashimato's thyroiditis、Addison disease、Vitiligo 容易同時出現。

除了遺傳因素之外，第 1 型糖尿病的發病也一定跟環境因子有關。可惜的是目前對於那些因素容易誘發第 1 型糖尿病，仍然欠缺了解。值得一提的是，以前認為第 1 型糖尿病，體型通常是比較比較瘦，如果個案比較肥胖，往往會排除第 1 型糖尿病的診斷。然而現在發現肥胖也可能是第 1 型糖尿病的誘發因子。所以不能因病患肥胖，就排除第 1 型糖尿病的診斷。

綜合以上所述，從病因的觀點，我們可以把第 1 型糖尿病的發病分成三個階段。第一個階段是遺傳易感受期 (genetic susceptibility)，個案可能由遺傳得到易感受基因。這些基因大多數跟 HLA-DR/DQ 有關，但也有少數非 HLA 相關的易感受基因被報告過。第二個階段稱為自體免疫誘發期 (triggering of autoimmunity)。病患可能因為病毒感染、維生素 D 缺乏、或是食物如牛奶、 高蛋白等原因，觸發了自體免疫反應，開始破壞胰島 β 細胞。在這個階段，各種自體免疫指標，如 GAD65Ab、IAAb、IA-2AAb、ZnT8Ab 常常可以測得到。而且愈多的自體免疫指標，胰島 β 細胞破壞的速度越快 [26]。第三個階段稱為加速破壞期。通常是外在的壓力增加，如感染、肥胖、青春期等原因等更進一步破壞胰島 β 細胞，或是增加胰島素阻抗。臨床上就會表現出血糖升高，甚至酮酸血症。

病理生理學

胰島素在細胞能源的存取上，扮演關鍵性的角色。在正常情形下，體內代謝呈規律性起伏，餐後是高胰島素同化狀態（high-insulin anabolic state），而空腹則是低胰島素異化狀態（low-insulin catabolic state），這種變化會影響肝臟、肌肉和脂肪組織 [25]。當血中胰島素增高時，肝臟和肌肉會利用葡萄糖，合成肝醣；脂肪組織則合成脂質。當血中胰島素降低時，則反向進行。此機轉維持體內血糖在穩定的範圍。

罹患第 1 型糖尿病時，臨床上可以分成三個階段 [20]。第一個階段是有多種自體抗體，但是血糖仍然正常。第二個階段有多種自

體抗體，已經出現血糖異常的狀態，包括空腹血糖異常或葡萄糖耐受不良。而到第三個階段，則是已經胰島素功能不足，血糖升高，出現臨床糖尿病的症狀。到了第三個階段，除了體內胰島素分泌逐漸減少，代謝呈低胰島素異化狀態，進食不但無法進入餐後高胰島素同化狀態，反而加重異化現象。病人的肝醣和脂質分解，不但會使血糖更高，而且產出異常的代謝產物。胰島素分泌不足時，肌肉和脂肪組織對葡萄糖的利用降低，導致餐後高血糖。當胰島素更加缺乏時，肝臟經由肝醣分解作用（glycogenolysis）和葡萄糖新生作用（gluconeogenesis），製造出過量的葡萄糖，空腹時也會出現高血糖。雖然胰島素分泌不足是代謝異常的主要原因，但壓力性荷爾蒙和升糖素（glucagon）也扮演重要的角色 [25]。當血糖值高過腎閥值（通常為 180 mg/dl；10 mmol/L）時，葡萄糖流入尿中，造成滲透壓性利尿（osmotic diuresis），導致養分、電解質流失和持續性脫水，引起壓力性荷爾蒙的大量分泌。這些壓力性荷爾蒙會影響胰島素的分泌、拮抗胰島素的作用，並加速肝醣分解、葡萄糖新生、脂質分解和產生酮體，同時會抑制葡萄糖的利用和廓清，共同造成代謝的惡化 [25]。酮體的堆積，會導致代謝性酸血症（酮酸血症），呼吸速率和深度會代償性升高，以排出過多的二氧化碳（Kussmaul 呼吸）。丙酮（acetone）使病人的呼氣有水果味。酮體由尿排出，會結合陽離子，進而加重水分和電解質的流失。隨著脫水、酸血症和高滲透壓的加重，腦部利用氧的效率降低，意識狀態轉壞，終致昏迷 [25]。

第 2 型糖尿病

胰島素的作用

糖尿病的主要特徵，是血中的葡萄糖濃度偏高，而胰島素就是控制血糖進入許多組織細胞最重要的荷爾蒙。胰島素除了調控血糖濃度的恆定外，也調節脂肪酸的合成與蛋白質的合成，及抑制脂肪分解 (lipolysis)，因此是營養生理上最重要的荷爾蒙。

病理生理機轉

第 2 型糖尿病的致病原因，與第 1 型糖尿病不同，不單純是胰島素分泌不足，另一個重要的原因是胰島素阻抗。在不同氏族團體 / 種族之間，胰島素分泌不足和胰島素阻抗的相對比重即使有所不同，但還是離不開這兩個核心缺陷。胰島素阻抗發生的原因，基因遺傳當然是非常重要的因素。但是基因演化不會在短時間產生改變。所以現在糖尿病在全球的大流行更重要的原因，應該是源自全球肥胖大流行及活動量的減少。糖尿病的自然史中，胰島素阻抗在很早期就發生，而且程度很早就達到顛峰 [27]。即使已經產生胰島素阻抗的現象，但是只要一個人分泌胰島素的 β 細胞功能正常，就能夠分泌更多的胰島素，以代償周邊組織的胰島素阻抗，達到控制血中葡萄糖濃度的目的。在肥胖或糖尿病前期時，有些病人的血中胰島素濃度甚至高過正常人。然而，當分泌胰島素的 β 細胞功能開始下降，無法壓制周邊組織的胰島素阻抗時，血糖會開始上升。一開始是飯後血糖先升高，然後空腹血糖升高，而達到糖尿病的診斷標準 [27]。因此分泌胰島素的 β 細胞功能下降的速度，是決定糖尿病病程進展的決定因素。DeFronzo 等人的研究發現，如果校正胰島素阻抗的效應，病患從正常血糖進展到葡萄糖耐受不良，胰島素的 β 細胞功能已經損失超過 50%。從葡萄糖耐受不良進展到糖尿病，胰島素的 β 細胞功能已經損失超過 80%。也就是說當我們根據現行的診斷條件判斷病患為糖尿病時，我們可能認為病人是新發病，然而他的胰島的 β 細胞功能衰退很久了，而且衰退程度也比我們想像的更為嚴重 [28]。

過去認為第 2 型糖尿病中之胰島素阻抗，主要源自於肝臟與肌肉的胰島素阻抗 [27]。肝臟葡萄糖的輸出是空腹血糖最重要的決定因素。而空腹時肝臟葡萄糖的輸出，需要透過空腹時胰島素來壓抑。但是第 2 型糖尿病有嚴重的肝臟胰島素阻抗，所以即使空腹時胰島素濃度增加，還是無法壓抑肝臟葡萄糖的輸出，造成了空腹血糖升高。第 2 型糖尿病人胰島素阻抗另外一個，也是最重要的位置，其

實是發生在肌肉組織。因為肌肉組織在胰島素協助下，負責大量的葡萄糖的吸收跟利用。而第 2 型糖尿病人，也因嚴重的肌肉胰島素阻抗，使胰島素協助下肌肉的葡萄糖吸收作用變差，進而造成了血糖，尤其是飯後血糖的升高。肌肉組織內的胰島素阻抗，可能發生的原因很多。最重要的應該是胰島素訊息傳導過程出問題。這其中可能 IRS (insulin receptor substrate) 磷酸化的問題，導致胰島素訊息傳導的異常，從而減少 GLUT4 (Glucose transporter 4)。另外，肌肉細胞內葡萄糖氧化 (glucose oxidation) 減少及肝醣合成 (glycogen synthesis) 下降也都扮演一定的角色 [28]。

所以，第 2 型糖尿病的致病原因，從兩個核心缺陷 (胰島素分泌異常 / 胰島素阻抗)，進一步擴及到三巨頭 (triumvirate) (胰島 β 細胞功能衰退、肝臟 / 肌肉組織胰島素阻抗)。然而隨著基礎研究不斷進步，對於第 2 型糖尿病病理生理機轉的了解越來越深入，參與其中的器官組織也越來越多。所以 DeFronzo 提出有名的邪惡八重奏 (Ominous octet) [28]，這是迄目前為止，對於第 2 型糖尿病病理生理機轉最完整的架構了。以下依序說明另外五個病理生理異常。

1. **脂肪組織**當營養攝取過多及身體活動度減少，剩餘的熱量就會以脂肪的形式，儲存在脂肪組織內，而造成肥胖。脂肪組織發炎細胞浸潤，造成慢性低度發炎、脂肪分解增加及脂肪荷爾蒙 (adipokines) 分泌改變 [29]，這些都有助於脂肪組織之胰島素阻抗之形成。而內臟脂肪胰島素阻抗特別高，所以也就特別容易形成游離脂肪酸。而這些游離脂肪酸，流竄到肝臟肌肉及胰臟，增加細胞內毒性脂肪代謝物，更進一步惡化肝臟肌肉組織的胰島素阻抗，及胰島 β 細胞功能衰退，因此就會更進一步造成血糖的上升 [30; 31]。
2. **腸泌素效應減少**在人類的腸道中的神經內分泌細胞，在食物攝取之後，可以分泌腸泌素。現在已知的腸泌素包含了類升糖素肽 -1(GLP-1，glucagon like peptide-1) 及葡萄糖依賴性胰島素

刺激多肽 (GIP，glucose-dependent insulinotropic peptide)。而腸泌素的作用，可以協助胰島 β 細胞分泌胰島素，壓抑 α 細胞分泌升糖素，從而調控血糖。第 2 型糖尿病患者其實在疾病早期就已經有腸泌素效應減少的現象，目前了解最重要的是跟 GLP-1 分泌不足或 GIP 阻抗有關。而腸泌素功能不足，導致空腹或飯後胰島素和升糖素比例失調，從而導致空腹和飯後血糖增高。

3. **α 細胞分泌升糖素增加**並且肝臟組織對升糖素敏感性增加、胰島素和升糖素比例失調，導致肝臟葡萄糖的輸出增加。
4. **腎臟再吸收葡萄糖增加**在腎臟的近端腎小管，有負責葡萄糖與鈉共同回收的運輸器，稱為鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter-2，SGLT2)，負責回收糖尿病病人腎絲球所過濾出的葡萄糖。而第 2 型糖尿病患之 SGLT2 表現增加，所以濾出的葡萄糖被大量地從尿液送回血液中，因此維持了偏高的血糖。
5. **腦內多巴胺濃度**第 2 型糖尿病人在早餐前後，下視丘 (hypothalamus) 的多巴胺神經傳導物質的濃度偏低，會造成血糖的上升。除此之外，交感神經的神經傳導物質，和腦下垂體分泌之腎上腺皮質促素及腎上腺皮質醇濃度上升，都與血糖上升有關。

從上所述可以了解，第 2 型糖尿病的高血糖只是表象，牽涉到非常多的器官組織的異常。這使得我們在治療策略，需要逐漸從單純的降血糖，進展到校正第 2 型糖尿病核心的病理缺陷。也因為病理缺陷涉及多器官組織的異常，而每種核心缺陷，都有其相對應的治療藥物。在病程早期合併不同作用機制的降糖藥物，矯正第 2 型糖尿病多元核心病理缺陷，比起純以降糖為考量的策略，可能是更合理的治療選擇。

危險因子

除了攝取過多的營養及身體活動度降低造成肥胖，是引起第 2 型糖尿病主要的環境因素之外，還有其他造成血糖上升的環境因素或其他病因，在臨床上也需納入考慮。譬如有些病人血糖升高可能要考慮是否有胰臟功能缺失的問題，如胰臟炎或是胰臟癌等，特別是在體重較輕的病人。另外有些荷爾蒙也會造成血糖偏高，譬如皮質醇等，所以庫欣氏症候群 (Cushing's syndrome) 的病人，或臨床上必須使用類固醇的病人，因為會造成嚴重的胰島素阻抗，都可造成血糖偏高。此外部分藥物也可能引起肥胖造成胰島素阻抗，或者直接傷害胰島 β 細胞，二者皆可造成血糖上升，譬如非典型抗精神病藥物、抗癲癇藥物或器官移植後所使用的類固醇及其它抗排斥免疫藥劑等。另外當病人發生嚴重感染時，也會因為大量的細胞激素分泌，造成胰島素阻抗，而致使血糖升高。

除了環境因素以外，遺傳因素也是造成第 2 型糖尿病的重要成因 [32]，臨床表現類似第 2 型糖尿病的單基因遺傳糖尿病 (monogenic diabetes mellitus)，被稱為年輕人之成熟型糖尿病（maturity onset diabetes of the young，MODY），是屬於單一基因體染色體顯性遺傳的早發性糖尿病，這些基因大多數與胰島素分泌有關。但是絕大部分的第 2 型糖尿病病人，其遺傳模式都屬於複雜性疾病（complex disease）或稱為多基因遺傳（polygenic）。過去十幾年的遺傳學研究已經發現了許多與第 2 型糖尿病相關的基因 [32; 33]，有些與肥胖、胰島素阻抗有關，但大多數基因還是被認為類似於單基因遺傳的糖尿病基因一樣，是經由造成胰島素分泌功能的下降 [32] 而造成糖尿病。這些基因因為對糖尿病的影響，個別來講都不大 [33]，因此有別於單基因的糖尿病基因，它們的基因檢測目前對第 2 型糖尿病的診斷，尚無幫助。

除此之外，近年來根據表觀遺傳學 (epigenetics) 的理論，許多研究結果顯示在胎兒時期或嬰幼兒時期的環境因素，都可能增加成人時期第 2 型糖尿病的發病風險，譬如母親曾患妊娠型糖尿病，

小孩將來發展成第 2 型糖尿病的風險也較高。或者是出生體重偏低的嬰兒，將來成人時，產生糖尿病的風險也會增加 [34]。總而言之，第 2 型糖尿病在病理生理上是一個複雜的疾病，我們也還沒有盡窺全貌，它是一個環境因素與基因交互作用，所產生的高血糖疾病。

第四章　糖尿病的診斷

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病的診斷，依典型高血糖症狀之有無，可考慮隨機血漿葡萄糖、空腹血漿葡萄糖、口服葡萄糖耐受試驗、或糖化血色素值切點做診斷。	高	強烈建議	有 [35-39]

糖尿病的分類

糖尿病可區分為下列幾種類型：(1) 第 1 型糖尿病，(2) 第 2 型糖尿病，(3) 其他型糖尿病，(4) 妊娠糖尿病 [40]。

表一：糖尿病的分類

I. 第 1 型糖尿病（貝它細胞破壞，通常會造成絕對胰島素缺乏）
（1）免疫型（immune mediated）
（2）特發型（idiopathic）

II. 第 2 型糖尿病（範圍可從胰島素阻抗為主合併相對胰島素缺乏，至以胰島素分泌缺陷為主合併胰島素阻抗）

III. 其他型糖尿病
（1）貝它細胞功能的基因缺陷：
- 年輕人之成熟型糖尿病（Maturity onset diabetes of the young, MODY）
  - MODY 3（第 12 對染色體，HNF-1α）
  - MODY 1（第 20 對染色體，HNF-4α）
  - MODY 2（第 7 對染色體，glucokinase）
  - 其他少見之 MODY（如：MODY 4：第 13 對染色體，insulin promoter factor-1，MODY 6：第 2 對染色體，NeuroD1，MODY 7: 第 9 對染色體，carboxyl ester lipase）
- 暫時性新生兒糖尿病（Transient neonatal diabetes）：最常見的是染色體 6q24 上的 ZAC/HYAMI 之銘印缺陷
- 永久性新生兒糖尿病（Permanent neonatal diabetes）：最常見的是負責對貝它細胞 KATP 離子通道之 Kir6.2 亞基進行編碼之 KCNJ11
- 粒線體 DNA 病變
- 其他

（接續下一頁）

（2）胰島素作用的基因缺陷：
- A 型胰島素阻抗（Type A insulin resistance）
- 矮妖精貌症候群（Leprechaunism）
- 羅伯森—門登霍爾症候群（Rabson-Mendenhall syndrome）
- 脂肪萎縮性糖尿病（Lipoatrophic diabetes）
- 其他

（3）胰臟外分泌的疾病：
- 胰臟炎
- 胰臟受傷 / 切除
- 腫瘤
- 囊性纖維化（Cystic fibrosis）
- 鐵質沉積症（Hemochromatosis）
- 纖維鈣化性胰臟病變（Fibrocalculous pancreatopathy）
- 其他

（4）內分泌疾病：
- 肢端肥大症
- 庫欣氏症候群
- 升糖素瘤
- 嗜鉻細胞瘤
- 甲狀腺機能亢進症
- 體抑素瘤
- 醛固酮腺瘤
- 其他

（5）藥物或化學試劑誘發：
- Vacor
- Pentamidine
- Nicotinic acid
- Glucocorticoids
- Thyroid hormone
- Diazoxide
- β-Adrenergic agonists
- Thiazides
- Dilantin
- γ-Interferon
- 其他

（接續下一頁）

（6）罕見的免疫性疾病： • 僵體症候群（Stiff-man syndrome） • 抗胰島素受器抗體
（7）其他遺傳性症候群相關的糖尿病： • 唐氏症（Down syndrome） • Klinefelter 氏症（Klinefelter syndrome） • Turner 氏症（Turner syndrome） • Wolfram 氏症候群（Wolfram syndrome） • Friedreich 氏運動失調（Friedreich ataxia） • 亨丁頓舞蹈症（Huntington chorea） • Lawrence-Moon-Biedl 症候群（Laurence-Moon-Biedl syndrome） • 肌肉強直症 (Myotonic Dystrophy) • 紫質症（Porphyria） • Prader-Willi 氏症候群（Prader-Willi syndrome） • 其他
IV. 妊娠糖尿病

源自參考文獻 [40]

糖尿病的診斷

糖尿病的診斷標準有 4 項。如有典型高血糖症狀或高血糖急症情況下，隨機血漿葡萄糖大於 200 mg/dL 即可診斷為糖尿病；在沒有明顯高血糖症狀時，糖尿病的診斷需要做血漿葡萄糖（空腹血漿葡萄糖或 2 小時口服 75 公克葡萄糖耐受試驗）或者糖化血色素之測驗，診斷之標準詳見表二。大致上來說，空腹血漿葡萄糖、2 小時口服 75 公克葡萄糖耐受試驗以及糖化血色素皆適合用於診斷與篩檢。從同一檢體或在兩個不同的檢體中，只要有兩個符合診斷標準的異常結果，即可診斷為糖尿病。如果使用兩個不同的檢體，建議第二次採檢不要延遲，若有兩個不同的檢驗項目符合診斷標準，便可診斷為糖尿病。如果有一項符合診斷標準，另一項不符合，則建議針對符合診斷標準之項目進行重複檢測。有某些因素，如洗腎、懷孕、HIV 之藥物治療（如某些蛋白酶抑制劑以及核苷酸反轉錄酶抑制劑）、貧血以及血色素疾病等狀況，可能會干擾糖化血色素的

測量 [41]，在診斷糖尿病時需謹慎鑑別。

表二：糖尿病的診斷標準

1. 空腹血漿葡萄糖≧ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) * 空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量。	或
2. 口服 75 公克葡萄糖耐受試驗中第 2 小時血漿葡萄糖≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) *。	或
3. 糖化血色素≧ 6.5% (48 mmol/mol) *。	或
4. 高血糖症狀 (包括多尿、頻渴和體重減輕) 且隨機血漿葡萄糖≧ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)。	

源自參考文獻 [41]

- 口服葡萄糖耐受試驗需要依照世界衛生組織的規定，口服溶於 300 ml 水的 75g 無水葡萄糖。
- 糖化血色素的檢測方法宜有 National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）的認證或符合 Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）reference assay。至於即時糖化血色素檢驗 (point-of-care HbA1c assays) 的使用，則必須通過 FDA 許可的檢驗方法及臨床環境，才可用於糖尿病之診斷。
- * 在沒有明確高血糖的情況下，診斷需要從同一檢體或在兩個不同的檢體之測試中，獲得兩個異常的結果。
- 當測得的糖化血色素與血漿葡萄糖之間存在明顯偏差時，應考慮糖化血色素之測量或許對於該個案並不適合。
- 當數值鄰近診斷標準時，建議與病患討論是否有高血糖的徵象與症狀，並在 3~6 個月內進行重複測試。

糖尿病高風險群（糖尿病前期）的分類

血漿葡萄糖超過正常範圍，但還未達到糖尿病，稱為「糖尿病高風險群」（categories of increased risk for diabetes）或稱糖尿病前期（prediabetes），包括葡萄糖失耐（Impaired Glucose Tolerance，IGT）、空腹血糖偏高（Impaired Fasting Glucose，IFG）以及糖化血色素介於 5.7% 至 6.4% 之間者，三者的診斷標準如表三。糖尿病前期（prediabetes）是糖尿病和心血管疾病發生的重要風險因子，也與肥胖、血脂異常和高血壓有關，因此患者應被告知有較高罹患糖尿病與心血管疾病的風險，並應討論採取有效策略以降低風險 [41]。

表三：糖尿病高風險群 (糖尿病前期) 的分類

1. 葡萄糖失耐： 口服 75 公克血漿葡萄糖耐受試驗中第 2 小時血漿葡萄糖為 140-199 mg/dL (7.8~11.0 mmol/L)。
2. 空腹血糖偏高： 空腹血漿葡萄糖值為 100-125 mg/dL (5.6~6.9 mmol/L)。
3. 糖化血色素 (HbA1c)：5.7-6.4% (39~47 mmol/mol)。

源自參考文獻 [41]

第 1 型、第 2 型糖尿病的鑑別診斷

糖尿病人的分類，單從血糖值並無法區分第 1 型或第 2 型糖尿病，有時不容易分辨，但可藉由一些臨床特徵加以鑑別診斷。在 American Diabetes Association (ADA) 以及 European Association for the Study of Diabetes (EASD) 的近期共識中指出，在區分第 1 型糖尿病與第 2 型糖尿病時，最具辨別性的特徵為診斷時年齡較小（< 35 歲）伴隨較低的 BMI（< 25 kg/ m^2）、非刻意的體重下降以

及酮酸血症，此外就診時發現血糖大於 360 mg/dL 也可做為參考。雖然酮酸血症雖曾被認為是第 1 型糖尿病的特徵，卻也可能發生在第 2 型糖尿病中 [42]。以往認為第 2 型糖尿病只會發生在成人，而第 1 型糖尿病只會發生在孩童的觀念也不再正確，因為兩者皆可能發生在各年齡層 [41]。此外，在任何年齡層發現到快速進展至使用胰島素治療（< 3 年）也強烈懷疑為第 1 型糖尿病。

某些年輕人糖尿病的歸類特別困難，尤其是潛伏性成人自體免疫糖尿病（Latent Autoimmune Diabetes in Adults，LADA），病患開始的臨床表現類似第 2 型糖尿病，但在數個月或幾年後，因貝它細胞衰竭而需依賴胰島素治療。另外，在太平洋島嶼的居民和一些高盛行率的族群（例如：南亞和東南亞的亞洲人），20-30 歲就罹患第 2 型糖尿病的機率很高，而這種情形也會發生於青少年及孩童。

當糖尿病的歸類不確定時，可先做暫時的分類，然後經臨床追蹤，再依據對治療的反應做重新評估。在 ADA 與 EASD 的近期共識中，提供了一個基於歐洲族群的研究資料之流程圖，用以對疑似第 1 型糖尿病之新診斷糖尿病成年病患進行檢查，幫助區分是否為第 1 型糖尿病患（圖一）。在鑑別第 1 型和第 2 型糖尿病時，除臨床特徵外，尚可參考空腹和升糖素刺激試驗（glucagon stimulation test）後的血清 C- 胜肽濃度。升糖素刺激試驗方法如下：靜脈注射升糖素（1.0 mg）之前（0 分鐘）及注射 6 分鐘後，抽血檢測 C- 胜肽。若空腹血清 C- 胜肽濃度＜ 0.5 ng/ml，或升糖素注射 6 分鐘後，血清 C- 胜肽濃度＜ 1.8 ng/ml，或 6 分鐘比 0 分鐘血清 C- 胜肽濃度上升＜ 0.7 ng/ml，則可診斷為第 1 型糖尿病 [5; 43; 44]。但血清 C- 胜肽濃度與罹病時間有關，初診斷時較高，隨著罹病時間越久，血清中測不到 C- 胜肽的比例就越高 [45-47]。一篇本土的研究指出，針對 1-18 歲、初診斷的糖尿病人，若以空腹血清 C- 胜肽濃度 2.1 ng/ml 來區分第 1 型和第 2 型糖尿病，敏感性為 93%，特異性為 85%；若以升糖素注射 6 分鐘後血清 C- 胜肽濃度 3.3 ng/ml 來區分，敏感性為 93%，特異性為 95% [48]。因此臨床上判讀 C- 胜肽濃度

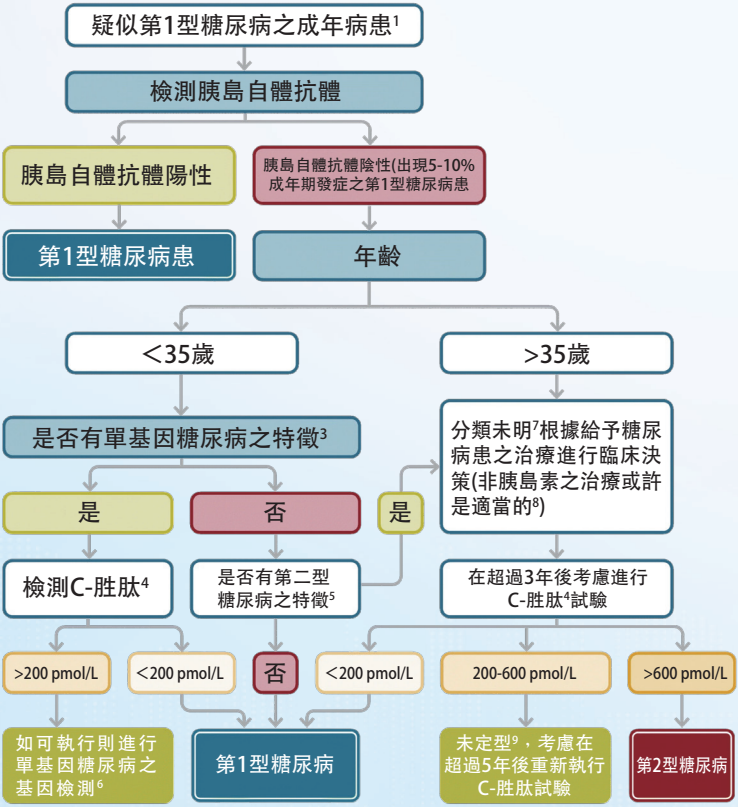
時，需考量病人年齡及罹患糖尿病的時間。此外，在穩定而沒有急性症狀的患者，亦可檢測麩氨酸脫羧基酶抗體（Anti-glutamic acid decarboxylase antibody，anti-GAD65）（在診斷成人發作第 1 型糖尿病之敏感度最高）、胰島細胞自體抗體（Islet cell cytoplasmic autoantibodies，ICA）及胰島素自體抗體（insulin autoantibody，IAA）。除此之外，還有胰島素瘤抗原 -2 自體抗體（insulinoma antigen-2 autoantibody，IA-2A）及鋅轉運蛋白 -8 自體抗體（zinc transporter 8 autoantibody，ZnT8A）之檢測，但這兩者目前較不普及 [49]。ASDIAB（Asia Diabetes）Study Group 的研究顯示，在亞洲人檢測糖尿病人血清 C- 胜肽和 anti-GAD65，有助於第 1 型與第 2 型糖尿病的鑑別診斷 [50]。近期在台灣人的一個研究中，也指出 anti-GAD 呈現陽性之族群中，罹患第 1 型糖尿病者的比例達 73.5%[51]。

猛爆性第 1 型糖尿病（Fulminant type 1 diabetes）是第 1 型糖尿病的亞型，2000 年由日本學者 Imagawa 等人所提出 [52]，其特徵是患者貝它細胞破壞時程非常快，發病迅速，幾乎沒有 C- 胜肽之分泌，胰臟外分泌酶（如澱粉酶，脂肪酶和彈性蛋白酶 -1) 之分泌升高，血中無胰島相關自體抗體，且胰島素分泌能力在發病後很少恢復。根據 ADA 與 EASD 的糖尿病分類標準，猛爆性第 1 型糖尿病被歸類於特發性糖尿病。猛爆性第 1 型糖尿病多見於亞洲國家如日本、中國、韓國及菲律賓等，各國推估之盛行率不等，在日本約佔急性發病第 1 型糖尿病患的 19.4%，韓國推估約佔新診斷第 1 型糖尿病的 7.1%，中國之發生率則比日本低得多，約為 1.5 至 5.45%；我國目前則僅有零星個案報告。猛爆性第 1 型糖尿病的發生與 HLA DRB1 * 04：05-DQB1 * 04：01 有關，先天性和後天免疫疾病均可能加速其病發。猛爆性第 1 型糖尿病也與懷孕有關，孕婦可能是高危險族群。日本糖尿病學會於 2012 年更新了的猛爆性第 1 型糖尿病的診斷標準 [53]，其中包含下列三必要條件：高血糖症狀發生後七天內出現糖尿病酮酸血症；最初的糖化血色素 <8.7% 且血糖值 ≥

288 mg/dL；發病初始尿液 C- 胜肽排泄量＜ 10 μg/day 或於升糖素刺激試驗中空腹血清 C- 胜肽濃度＜ 0.3 ng/ml，且升糖素注射 6 分鐘後，血清 C- 胜肽濃度＜ 0.5 ng/ml。

潛伏性成人自體免疫糖尿病（Latent autoimmune diabetes in adults，LADA）發病年齡較典型第 1 型糖尿病來的晚，發病初期病人不須接受胰島素治療，故臨床上容易被診斷為第 2 型糖尿病。然而，隨著疾病的進展，胰島貝它細胞的功能漸進性地喪失，患者大多在發病六年內進展成胰島素依賴的狀態。因為上述特性，這類疾病有時也被稱為 1.5 型糖尿病（Type 1.5 diabetes）。目前對於是否該將此種成人時期發病之緩慢進展的自體免疫型糖尿病稱作 LADA 或者歸類為第 1 型糖尿病，仍有爭議。由自體免疫貝它細胞破壞所導致之糖尿病，雖都可被歸類為第 1 型糖尿病，但在臨床實務上 LADA 此一用詞是普遍而且可接受的，並能夠提高對於成年族群可能發生顯著之自體免疫造成貝它細胞破壞的認識，從而在血糖控制惡化，甚至發生酮酸血症之前，及早開始使用胰島素治療。Immunology of Diabetes Society 提出的 LADA 臨床診斷需符合三個要素：成人時期發病（通常三十歲以後）、至少帶有一種和第 1 型糖尿病相關的自體免疫抗體（如：ICA 512、IAA、anti-GAD65、IA-2A）、診斷糖尿病後的六個月內未使用胰島素治療 [54]。

圖一：2021 年 ADA&EASD 共識，對疑似第 1 型糖尿病之新診斷糖尿病成年病患檢測流程圖（基於歐洲族群資料）



1. 沒有單一的臨床特徵可以單獨用以確診第 1 型糖尿病。最具辨別性的特徵為診斷時年齡較輕（< 35 歲）、伴隨較低的 BMI（< 25 kg/ m^2）、非刻意的體重下降以及酮酸血症，此外就診時發現血糖大於 360 mg/dL 也可做為參考。其他與典型第 1 型糖尿病相關的特徵，如無酸之酮血症、滲透性症狀、家族史或自身免疫性疾病史等，視為弱辨別性之特徵。
2. GAD 應作為主要檢測的抗體，如果呈現陰性，則可於許可下檢測 IA2 與 ZnT8 抗體。在那些年齡小於 35 歲時確診而又沒有第 2 型糖尿病與單基因糖尿病的特徵之患者，陰性的結果並不會改變第 1 型糖尿病之診斷，這是因為有 5–10% 的第 1 型糖尿病患者並沒有自體抗體。
3. 當有 1 項或是更多以下特徵時，可懷疑為單基因糖尿病，包括診斷時 HbA1c < 7.5%、一位雙親罹患糖尿病、特定單基因病因之特徵（例如腎囊腫、部分性脂肪代謝障礙 [partial lipodystrophy]、母系遺傳性耳聾、在無肥胖下出現之嚴重胰島素阻抗等）、以及單基因糖尿病之預測模型概率大於 5% 者（www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator; accessed 20 August 2021）。
4. C- 胜肽測試僅適用於接受胰島素治療的人。進食後 5 小時內的隨機抽血（合併葡萄糖）做為分類鑑測可以取代正式的 C- 胜肽刺激試驗。如果檢測發現 C- 胜肽 ≥ 600 pmol/L，則無關檢測情境，可診斷為第 2 型糖尿病。如果檢測發現 C- 胜肽 < 600 pmol/L 伴隨血糖 < 72 mg/dL 或者患者有經歷空腹，則考慮重複測試。檢測發現 C- 胜肽非常低（<80 pmol/L）則無需重複測試。如病患已接受胰島素治療，應在胰島素停用前測量 C- 胜肽以排除嚴重胰島素缺乏。不要在高血糖急症的兩週內檢測 C- 胜肽。
5. 第 2 型糖尿病的特徵包括 BMI 增加（≥ 25 kg/m^2）、沒有體

重減輕、沒有酮酸中毒以及較不明顯的高血糖。較低區辨的特徵包括非白種人族、家族史、就診前症狀持續時間較長且症狀較輕、代謝症候群的特徵以及缺乏自體免疫家族史。

6. 如果基因檢測不能確認為單基因糖尿病，則屬分類未明，應關於治療進行臨床決策。
7. 老年人應強烈考慮為第 2 型糖尿病。在某些案例或許可檢查胰臟性或其他類型之糖尿病的可能性。
8. 可能患有第 1 型糖尿病但未接受胰島素治療的病患需要仔細監測和教育，以便在血糖發生惡化的情況下，可以迅速開始胰島素治療。
9. C- 胜肽濃度介於 200–600 pmol/L 時，常與第 1 型糖尿病或者 MODY 一致，但或許也會發生在接受胰島素治療之第 2 型糖尿病患，特別是在那些有著正常或較低的 BMI 或者發病已經過長期的人群。

第五章　糖尿病人的篩檢

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
40 歲以上的民眾，建議每 3 年篩檢一次；65 歲以上的民眾，建議每年篩檢一次。	低	中等建議	
台灣糖尿病風險評估公式顯示為極高風險者，建議每年篩檢；中或高風險者，建議每三年篩檢一次。	中	中等建議	有 [55; 56]
符合特定危險因子者，也建議篩檢。	中	中等建議	

糖尿病人的篩檢

在診斷出第 2 型糖尿病之前，通常都有一段很長的無症狀期，而無論有沒有症狀，身體處於高血糖狀態越久，產生後續不良預後的機率越高。目前已經有不少研究顯示，有效的介入方式可以讓糖尿病前期的人，降低進入糖尿病階段的機會，因而避免糖尿病併發症的發生。在美國國家衛生院近期的研究（Diabetes Prevention Program Outcomes Study，DPPOS）顯示 [57]，若能預防糖尿病前期變為糖尿病則可以降低糖尿病視網膜病變及腎病變之風險；而這樣的結果，也可以在英國類似的研究中發現 [58]。

在健保開辦之前或開辦之初，有幾個地區調查了未就醫的糖尿病人的比例，包括 1985 年在台北 [59]、1988 年在埔里 [60]、1991 年在金門 [61]、1995 年在花蓮 [62] 與 1996 年在台南地區 [63] 的調查，結果顯示有超過 40% 的糖尿病人未就醫 [64]。在全民健保開辦之後，由於醫療的可近性增加，未就醫的糖尿病人應該會減少，然而依據不同來源的估計，可能仍有 20-30% 的糖尿病人未就醫。

如何篩檢出這些潛藏的糖尿病人，就成為公共衛生上的一個重要課題。

針對無症狀成人的糖尿病篩檢，本學會提出三種建議的做法，整理於表一。

第一種選擇，是利用目前衛生福利部國民健康署所提供的整合性篩檢，篩檢項目中也包含了糖尿病，服務的對象為 40 歲以上的民眾。針對 40-64 歲的民眾，建議每 3 年篩檢一次；而針對 65 歲以上的民眾，建議每年篩檢一次。

第二種選擇，是利用風險評估公式決定是否抽血檢查。此做法主要依據國際糖尿病聯盟的建議，篩檢時可先利用風險評估公式找出糖尿病的高危險群，再針對這群民眾進行篩檢 [65]。文獻中有許多的糖尿病風險評估公式（diabetes risk scores，簡稱 DRS），藉由一些簡單的資料，例如年齡、性別、糖尿病家族史等，計算出個人目前是否有潛藏糖尿病的風險。針對由 DRS 找出來的高風險族群，可進一步抽血，以確定是否罹患糖尿病。目前已知的糖尿病風險評估公式有 13 個，是由不同國家、不同種族的研究中所得到的結果 [55; 56; 66-77]。美國糖尿病學會亦擬定出風險測驗（ADA risk test，http://diabetes.org/socrisktest）來評估個人糖尿病風險，其中根據年齡、性別、家族史、是否有過妊娠糖尿病、高血壓有無、日常生活活動量及體重等，若大於一定分數則建議進行糖尿病篩檢。在台灣，我們建議利用台灣糖尿病風險評估公式（Taiwan DRS）來評估，台灣糖尿病風險評估公式是依據台灣人的資料所推導出來的 DRS[55; 56]，利用年齡、性別、腰圍、是否使用抗高血壓藥物與糖尿病家族史，來找出糖尿病高危險群（表二）。與其他 DRS 比較，除了執行上相對容易外，預測潛藏糖尿病的效果，也比其它 DRS 為佳。關於 Taiwan DRS 的計算，可利用本學會的網頁，輸入相關資料後，網站就會自動計算出糖尿病的風險 [78]。例如：60 歲男性，腰圍 100 cm，有使用高血壓藥物，並且母親罹患糖尿

病。X = − 8.3805 + 60 × 0.0325 + 100 × 0.0423 + 0.5866 + 0.2429 = − 1.371，罹患糖尿病的風險為 20.2%。

第三種選擇，則是針對各年齡層的無症狀成人，利用危險因子來定義糖尿病高危險群。危險因子的項目，主要參考美國糖尿病學會的建議 [79]。表一中的建議，是以這些危險因子為基礎，透過專家會議的討論，依據文獻中危險因子的風險高低，調整後所做出的建議。其中，曾檢查為葡萄糖失耐、空腹血糖偏高、或 HbA1c≥ 5.7% 者，由於罹患糖尿病的風險較高，只要符合任一項，就建議至少每年篩檢一次，並建議同時檢查其他心血管疾病危險因子，並依據檢查結果追蹤與治療。而符合兩個或以上危險因子者，建議篩檢。篩檢結果未達糖尿病診斷標準者，建議至少每 3 年再檢測一次。詳細情況，請見（表二）。

家族史

家族史是一個很重要且獨立的糖尿病危險因子，糖尿病的罹病風險隨著家族成員而有所不同。於 1999 至 2004 年，美國國家健康與營養調查（NHANES）收集了 16,388 位受試者，其中根據糖尿病家族史的不同，將糖尿病的罹病風險分為三組：

(1) 高危險群：包括家族中有兩位以上一等親，或一位一等親與兩位以上旁系二等親（如：兄弟姊妹）有糖尿病史。

(2) 中危險群：包括家族中只有一位一等親與一位二等親，或只有一位一等親，或有兩位以上直系二等親（如：(外) 祖父母、(外) 孫子女）有糖尿病史。

(3) 低危險群：包括完全無糖尿病家族史，或至多僅有一位二等親有糖尿病史。

NHANES 研究結果顯示，在這三個族群中糖尿病的盛行率分別為 30%、14.8%、5.9%。與低危險群相較，高危險群和中危險群得到糖尿病的勝算分別為 5.5 與 2.3 倍 [80]。相對地，台灣的金山社區追蹤研究收集了 2960 位受試者，平均追蹤 9 年，共有 548 位新

診斷第 2 型糖尿病人。研究結果發現，若兄弟姊妹中有糖尿病史，則罹患糖尿病的相對風險高於父母任一方有糖尿病史的罹患糖尿病相對風險，因此該研究認為，評估旁系二等親（如：兄弟姊妹）是否有糖尿病史對於預測糖尿病的風險相對重要 [81]。

影響血糖的藥物

臨床上有一些藥物會導致高血糖，例如：皮質類固醇、thiazide 類利尿劑、非典型抗精神病藥物（atypical antipsychotics）[82] 等。因此，針對糖尿病的高危險群，在開始服用上述藥物之前，建議先做糖尿病的篩檢，並在服藥期間定期監測血糖的變化。

人類免疫缺乏病毒（HIV）的感染者，臨床上常需使用抗反轉錄病毒藥物治療（antiretroviral（ARV） therapies）。由於這類藥物會造成糖尿病風險上升，因此也建議使用者要進行糖尿病的篩檢 [83]。此外，人類免疫缺乏病毒（HIV）的感染者，糖化血色素的結果有可能會低估血糖的狀況，因此在這個族群進行糖尿病監測時，要注意糖化血色素可能不準確的狀況 [84]。此外，在這族群也有可能使用其他藥物，其中，蛋白酶抑制劑（protease inhibitor，PI）可能造成胰島素阻抗及胰島細胞凋亡，核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse-transcriptase inhibitors，NRTIs）則可能影響脂肪分布而導致胰島素阻抗 [85]。因此，在這族群的人如果發現有高血糖的狀況，建議與感染科醫師討論，權衡疾病控制及藥物副作用以決定是否更換抗病毒藥物。

生育年齡的婦女

生育年齡的婦女，其糖尿病的診斷往往是被低估的，有研究指出孕前篩檢糖尿病（preconceptional screening）似乎對於孕婦及胎兒健康上有益處，並且符合成本效益 [86]。

糖尿病篩檢的頻率

如果糖尿病篩檢的結果正常，目前仍沒有研究探討間隔多久要再進行一次糖尿病的篩檢 [87]，因此，本指引的建議，主要是依據

專家意見。在一般情況，建議三年重新篩檢的原因，是希望盡可能減少因為偽陽性而產生之確認性檢查，同時希望偽陰性的病人能夠在併發症產生前，及時進行下一次檢驗以儘快確診。如果是高風險的族群，例如 65 歲以上、台灣糖尿病風險評估公式顯示為極高風險者、或是曾檢查為葡萄糖失耐、空腹血糖偏高或 HbA1c≥5.7% 者，則建議更短的篩檢區間 (一年)，以儘早找出糖尿病個案。

進行篩檢的機構

近來許多臨床及流行病學的研究已證實牙周病與糖尿病息息相關 [88; 89]，糖尿病人得到牙周病的機會比非糖尿病人高出 2-3 倍。此外，牙根周圍組織的發炎反應導致某些細胞激素分泌增加，會加重胰島素阻抗，造成血糖的控制更為困難。其中一項流行病學調查顯示 [90]，針對 30 歲以上過去不曾有過糖尿病史的民眾，在接受例行性口腔檢查時發現，當中有高達三成的人同時伴隨有血糖偏高的情形。因此，在對牙周病患者進行例行性口腔檢查時，一併篩檢是否有糖尿病，可能有助於糖尿病的早期診斷。除此之外，考量到台灣的民眾就醫習慣，除了醫院與診所之外，也可以在衛生所與健檢中心進行糖尿病的篩檢，以早期找出潛在病例。

糖尿病篩檢的檢測項目

對於糖尿病的篩檢檢測項目，目前並沒有一致的做法。歐洲糖尿病學會與心臟學會建議先以公式評估風險，針對高危險群再進行葡萄糖耐受試驗以確定糖尿病診斷 [91]。美國糖尿病學會建議的篩檢方式，包括空腹血糖、糖化血色素或是葡萄糖耐受試驗 [79]。由於空腹血糖實行較方便，因此國際糖尿病聯盟與世界衛生組織都建議採用空腹血糖進行篩檢 [65; 92]。在台灣，國民健康署提供的篩檢，也是以空腹血糖做為篩檢的工具。

使用空腹血糖篩檢糖尿病的缺點就是，無法找出空腹血糖正常，但是葡萄糖耐受試驗 2 小時血糖超過 200 mg/dl（isolated postload hyperglycemia）的糖尿病人。然而，這種糖尿病人的比

例並不算低，特別是在老年族群 [93]。因此，國際糖尿病聯盟建議針對空腹血糖介於 100-125 mg/dl 的人，接受葡萄糖耐受試驗，以確定是否罹患糖尿病 [65; 94]，然而，這樣的做法雖然特異性不錯，但是敏感性較差。因此，也有文獻中提出一些公式，利用身體檢查結果或是抽血結果，幫助決定是否需要執行葡萄糖耐受試驗，也是另一種可行的做法 [95]。

考量糖化血色素的方便性，文獻中也提出利用糖化血色素的值，來決定是否進行葡萄糖耐受試驗的做法 [96]。此種作法建議同時檢驗空腹血糖與糖化血色素，並利用兩個檢驗的結果來決定診斷與是否進行葡萄糖耐受試驗，詳細流程如圖一。此做法的敏感性較國際糖尿病聯盟的建議為佳（91.9%），特異性也高（100%），需要接受葡萄糖耐受試驗的人為 14.7%。如果只檢查糖化血色素，不檢查空腹血糖時，建議針對糖化血色素大於等於 5.9 但小於 6.5% 的民眾進行葡萄糖耐受試驗即可，小於 5.9% 的民眾就可排除糖尿病，≥ 6.5% 的民眾就確定有糖尿病。如此做法的敏感性也不錯，但是要接受葡萄糖耐受試驗的人比例較高（22.8%）。

由於臨床使用上要考量的因素較多，建議依照實際的情況選用篩檢與診斷糖尿病的檢查。

無症狀的孩童與青少年之糖尿病篩檢

依據美國糖尿病學會的建議，針對 18 歲以下、10 歲以上（或進入青春期）無症狀的孩童與青少年，如果有體重過重（BMI 大於該年紀性別的 85 百分位、weight for height 超過 85 百分位、或是體重超過理想體重的 120%）加上下列兩個以上的危險因子，就建議篩檢是否有糖尿病 [79]。危險因子包括：2 等親內的糖尿病家族史、特定的種族、臨床上有胰島素阻抗的症狀（包括：黑色棘皮症、高血壓、血脂異常、多囊性卵巢症候群以及低出生體重）、母親懷孕時有糖尿病或妊娠糖尿病等。篩檢正常的小孩，建議每 3 年再篩檢一次。然而，由於危險因子中的種族不包括亞洲人（只有亞裔美

國人），加上此建議主要依據專家意見（證據等級 E），實際使用上有其限制，仍需要更多的數據加以證實。

此外，針對孩童與青少年的糖尿病篩檢的檢測項目目前仍未有定論。多數的研究認為以空腹血糖檢測或是葡萄糖耐受試驗為佳，但目前美國糖尿病學會仍然保留了 HbA1c 在孩童與青少年糖尿病診斷上的臨床價值。值得注意的是，在下列特定的情況下，則不建議使用 HbA1c 來篩檢與診斷糖尿病，包括罹患囊腫纖維症（cystic fibrosis）、血色素病變、或臨床上懷疑有急性發作的第 1 型糖尿病 [97]。

表一：無症狀成人的糖尿病篩檢建議

一、利用國民健康署所提供的成人健康檢查，40 歲以上民眾，每 3 年篩檢 1 次，65 歲以上民眾，每年篩檢 1 次。
二、台灣糖尿病風險評估公式顯示為極高風險者，建議每年篩檢；中或高風險者，建議至少每 3 年 1 次。
三、符合下列 A 或 B 情況者，也建議篩檢。 A. 符合下列兩個或以上危險因子者，建議篩檢。篩檢結果未達糖尿病診斷標準者，建議至少每 3 年再檢測一次。 • 身體質量指數 ≥24 kg/m^2 或腰圍男 / 女 ≥90/80cm。 • 一等親人罹患糖尿病。 • 曾罹患心血管疾病。 • 高血壓（≥140/90 mmHg）或正接受高血壓治療。 • 高密度脂蛋白膽固醇 < 35 mg/dl 或三酸甘油酯 >250 mg/dl。 • 多囊性卵巢症候群的婦女。 • 曾診斷為妊娠性糖尿病的婦女。 • 缺乏運動。 • 臨床上有胰島素阻抗的症狀（例如：重度肥胖，黑色棘皮症）。 • 易引發高血糖之特定藥物使用，如皮質類固醇、thiazide 類利尿劑及非典型精神病藥物等。 • 人類免疫缺乏病毒（HIV）感染者。 B. 曾檢查為葡萄糖失耐、空腹血糖偏高、或 HbA1c ≥5.7% 者，建議每年篩檢。

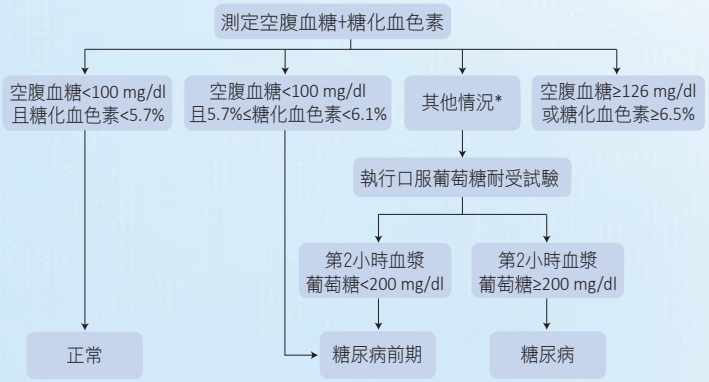
表二：台灣糖尿病風險評估公式（Taiwan diabetes risk scores）的計算方法

台灣糖尿病風險評估公式	
男性	X＝－ 8.3805 ＋年齡（歲）× 0.0325 ＋腰圍（cm）× 0.0423 ＋如果有使用抗高血壓藥物加 0.5866 ＋如果有糖尿病家族史加 0.2429。
女性	X＝－ 9.523 ＋年齡（歲）× 0.0446 ＋腰圍（cm）× 0.0468 ＋如果有使用抗高血壓藥物加 0.4264 ＋如果有糖尿病家族史加 0.5060。
罹患糖尿病的風險（%）	$1／（1＋e^{-X}）$。

糖尿病家族史指的是父母、祖父母或兄弟姊妹罹患糖尿病
連結網頁 http://www.diabetes.org.tw

風險等級	潛藏糖尿病機率
極高	> 20 %
高	10 ~ 20%
中	5 ~ 10 %
低	< 5 %

圖一：利用空腹血糖與糖化血色素診斷糖尿病的參考流程



* 包括空腹血糖 <100 mg/dl 且 6.1%≤ 糖化血色素 <6.5%，以及 100≤ 空腹血糖 <126 mg/dl 且糖化血色素 <6.5%

第六章 代謝症候群

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
罹患代謝症候群的人，得到糖尿病與心血管疾病的機會罹患代謝症候群的較高。	高		有

肥胖、高血糖、血脂異常與高血壓的綜合體，被定義為代謝症候群。Gerald M. Reaven 於 1988 是最早提出以胰島素抗性來解釋上述綜合體的成因 [98]，這個說法也在後續的 San Antonio Heart Study 的前瞻性追蹤證實了胰島素抗性的角色 [99]。在許多大型世代研究中發現代謝症候群會增加心血管疾病的風險例如 Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study[100]，Hoorn Study [101] 等，國內大型研究 [102] 也有相同發現。

不同的專業團體，所提出代謝症候群的定義有所不同（表一），2006 年我國行政院衛生福利部國民健康署，也公佈了台灣成年人代謝症候群的診斷標準（表二）[103]。國際糖尿病聯盟建議建議兒童與青少年的診斷標準如表三。2013 年修訂後的美國膽固醇治療指引 (2013 ACC/AHA guideline) 刪除對代謝症候群的建議 [104]，但是其重要性仍然值得臨床關注。

2006 年調查國人代謝症候群的盛行率，在 20 歲以上的成年人約為 16%，盛行率隨年齡增加而上升 [105]。另外，根據全國營養調查 (Nutrition and Health Survey in Taiwan，NAHSIT 2010-2011) 研究顯示，青少年代謝症候群盛行率約 3.1-4% [106]，與健康的飲食及生活型態呈負相關 [106]，青少年肥胖、高尿酸和青少年血壓偏高有相關 [107]，青少年增加含糖飲料消費可能導致代謝症候群 [108]，亦值得重視。

國人在代謝症候群的研究，指出它與發炎指數 CRP、胰島素阻

抗和蛋白尿有顯著相關 [64]，而在血管疾病的發生上，代謝症候群與 CRP 各自有預測之角色 [109]。而在糖尿病的發生上，腹部肥胖並非必要之條件 [99]，但在國人的研究發現腰圍在預測女性發生糖尿病時仍顯著優於身體質量指數 [105]。代謝症候群者可能伴隨較高的骨質流失 [110]。

由於代謝症候群伴隨 5 倍高患糖尿病與 3 倍高患心血管疾病的危險性，因此加強篩檢是很重要的。藉由生活型態的改變，如經由飲食與運動來減輕體重，除可改善胰島素阻抗和高胰島素血症外，也可改善葡萄糖耐受性和其它心血管疾病的風險因子。此外，病人建議要戒菸，飲酒不可過量。

表一：常被引用的代謝症候群診斷標準

世界衛生組織 [92]
美國國家膽固醇教育計畫成人治療組第三版（National Cholesterol Education Program －Adult Treatment Panel III，NCEP ATP III）[111]
國際糖尿病聯盟 [112] 針對不同的族群，提出不同腹部肥胖定義的腰圍切點[113]

表二：台灣成年人代謝症候群的診斷標準

腹部肥胖	男性腰圍≧ 90 cm、女性腰圍≧ 80 cm。註 1
血壓偏高	收縮壓≧ 130 mmHg 或舒張壓≧ 85 mmHg；或已服用治療高血壓藥物。
血糖偏高	空腹血漿葡萄糖≧ 100 mg/dl（5.6 mmol/L）或已服用治療糖尿病藥物。
三酸甘油酯偏高	三酸甘油酯≧ 150 mg/dl（1.7 mmol/L）或已服用降三酸甘油酯藥物。
高密度脂蛋白膽固醇過低	男性：＜ 40 mg/dl（1.03 mmol/L）、 女性：＜ 50 mg/dl（1.29 mmol/L）。

以上五項因子，符合三項（含）以上者，即可診斷為代謝症候群

註 1：腰圍的量法，根據世界衛生組織（World Health Organization，WHO）與國民健康署的說明，建議在吐氣末測量腰圍中點處，也就是最後一根肋骨與棘骨突 (iliac crest) 上緣中點的這個平面。根據國人的研究資料指出，此方法比起棘骨突上緣這個平面的量法，用於篩檢或預測代謝疾病的表現更佳 [114]。

表三：10-16 歲青少年的代謝症候群的診斷標準 [115] 註 1

腹部肥胖	腰圍大於 90 百分位
血壓偏高	收縮壓≧ 130 mmHg 或舒張壓≧ 85 mmHg；或已服用治療高血壓藥物。
血糖偏高	空腹血漿葡萄糖≧ 100 mg/dl（5.6 mmol/L）或已服用治療糖尿病藥物。
三酸甘油酯偏高	三酸甘油酯≧ 150 mg/dl（1.7 mmol/L）或已服用降三酸甘油酯藥物。
高密度脂蛋白膽固醇過低	＜ 40 mg/dl（1.03 mmol/L）

註 1：根據國際糖尿病聯盟 6-10 歲兒童不做代謝症候群的診斷，16 歲以上代謝症候群的診斷標準則與成年人相同。

第七章　第 2 型糖尿病的預防

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
曾檢查為第 2 型糖尿病高危險群，包括葡萄糖失耐、空腹血糖偏高、或 HbA1c 5.7-6.4% 者，建議每年追蹤檢測空腹血糖或糖化血色素或口服葡萄糖耐受試驗。	中	中等建議	
對第 2 型糖尿病高危險群，建議鼓勵改善生活型態，減重 5-10% 以及每週 150 分鐘以上之中等強度的運動，可減少第 2 型糖尿病的風險。	高	強烈建議	[116]

如何預防第 2 型糖尿病，可以分成二方面同時進行 [117-121]。第一方面是針對全民而言：需靠政府、非政府組織、食品業者、私人機構、學校以及社群網路、媒體、遠距資源等在科技、政策、財務、立法上支持、參與和配合，推廣和鼓勵大家一起來做生活型態的改善，把健康的生活型態融入日常生活中。第二方面是針對第 2 型糖尿病高危險群給予指導，包括生活型態介入治療如營養、運動及減重，若給予改善生活型態介入治療仍無有效進步時，則可考慮使用藥物來治療 [117]。此外，建議第 2 型糖尿病高危險群患者篩檢並治療可改變的心血管危險因子如高血壓及高血脂 [121]。同時，第 2 型糖尿病高危險群患者應於適當時機接受糖尿病自我管理教育和糖尿病支持計劃，以利發展且維持可預防或延緩糖尿病的行為 [121]。

生活型態介入治療

目前的研究成果，包括大慶研究 (Da Qing IGT and Diabetes Study) [116]、芬蘭的糖尿病預防研究（Finnish Diabetes Prevention Study）[122] 和美國的糖尿病預防計畫（Diabetes Prevention Program，DPP）[123]，皆以葡萄糖失耐的病人為研究的對象，探討生活型態介入治療的效果與可行性。結果顯示生活型態介入治療可預防（或延後）糖尿病的發生率 : 大慶研究在 30 年內降低 39%，芬蘭 DPS 在 7 年內降低 43%，DPP 研究在 3 年內降低 58%，成為預防第 2 型糖尿病的重要依據。

各國的指引亦強調減輕體重 5-10%，在營養攝取部分建議減少總脂肪，及飽和脂肪酸的攝取，並增加纖維質的攝取 [121]（表一）。最近研究指出部分飲食模式 (包含地中海式、低碳水化合物、素食、以植物為基礎和 DASH 飲食計畫) 及以全穀物、豆類、堅果、水果和蔬菜，以及盡可能必免精製和加工食品為重點的食物攝取，與降低第 2 型糖尿病的發生率有關 [121]。在運動部分強調建議每週至少三次，每次活動至少 10 分鐘且每週總共至少 150 分鐘以上中等強度體能活動目標的重要性 [121]（表一），同時至少每年接受一次空腹血糖檢查或糖化血色素或口服葡萄糖耐受試驗。隨著近年科技與資訊的快速進步發展，科技輔助生活型態介入計畫 (Technology-assisted programs)，可以有效地提供生活型態改善的協助，減輕重量，降低糖尿病風險。這種相關科技輔助，可以透過智能手機穿戴裝置，網絡的應用程式，APP，以及遠距視訊醫療，都可能是可接受和有效的選擇，特別是遠距醫療對偏鄉民眾，可能是跨越城鄉差距的重要工具。然而，並非所有科技都能有效地幫助人們達到預防糖尿病的目標。根據美國疾病管制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention) 的糖尿病預防計劃 (DPRP) 建議，相關技術輔助方式必須是使用經專業檢視的建議，此計畫也提供相關課程與應用程式的認證 (www.cdc.gov/diabetes/prevention/requirements-recognition.htm) [121]。建議善用科技與網路資源，必要時，仍須轉介至專業醫療照護進一步提供相關協助。

藥物介入治療

此外還有一些研究，例如：DPP-metformin、STOP-NIDDM、DREAM、XENDOS、ACT NOW、SOS Study 等，探討藥物及減重手術預防糖尿病的效用 (表二)，結果發現口服抗糖尿病藥物及減重藥物 metformin [123]、acarbose [124]、rosiglitazone [125]、orlistat [126]、pioglitazone [127] 、 Phemtamine/Topirimate ER [128] 以及減重手術 [129] 等，均可降低第 2 型糖尿病的發生率。美國 ADA 指引中建議考慮使用 metformin 來預防第 2 型糖尿病高危險群的病人 (特別是 BMI ≧ 35 kg/m^2，年齡 <60 歲、有妊娠糖尿病史的婦女，或已進行生活型態介入治療但 HbA1c 仍升高的患者) [121]，另美國 AACE 指引中則建議，metformin 及 acarbose 可考慮用於此類病人，如果血糖仍偏高，可考慮再加上 TZD 或 GLP-1 RA，但須小心使用 [119]。

預防心血管疾病和死亡率

由於並非所有第 2 型糖尿病高危險群的病人，都會演變為糖尿病，而且預防糖尿病，能否進而預防心血管疾病和死亡率目前尚無定論。僅於美國 ADA 指引中指出，第 2 型糖尿病高危險群與心血管風險增加有關；因此，建議對第 2 型糖尿病高危險群其心血管疾病的可改變的風險因素進行篩檢和治療 [121]。

表一： 預防糖尿病的生活型態

減低體重 5-10%。
減少脂肪攝取（占每日熱量攝取＜ 30%），且飽和脂肪酸的攝取＜ 10%。
增加纖維質的攝取（15 g/1,000 kcal）。
增加活動量（每週最少 150 分鐘）。

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med 2007; 24(5): 451-63.

表二：預防糖尿病的研究

研究名稱	介入方式	人數	風險減少率（%）	研究時間（year）
Da Qing	Lifestyle	577	42	6
DPS	Lifestyle	522	58	3
DPP	Lifestyle	2161	58	3
Indian study	Lifestyle	269	29	3
DPP	Metformin	2155	31	2.8
Indian study	Metformin	269	26	3
STOP-NIDDM	Acarbose	1419	25	3.3
XENDOS	Orlistat	3277	37	4
DREAM	Rosiglitazone	5269	60	3
ACT NOW	Pioglitazone	602	72	2.4
CONQUER	Phemtamine /Topirimate ER	475	71 or 79	2
SOS study	Bariatric surgery	1703	75	10

Da Qing: The Da Qing IGTand Diabetes Study; DPS: Diabetes Prevention Study, DPP: Diabetes Prevention Program, STOP-NIDDM: Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Trial, XENDOS: Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects, DREAM: Diabetes Risk Evaluation And Microalbuminuria, ACT NOW: Actos Now for Prevention of Diabetes. CONQUER : Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults, ER: extended-release, SOS study: Swedish Obese Subjects Study

第八章 以病人為中心的整合性糖尿病照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
以病人為中心的個別化治療			
聚焦在病人個別化特色、需求和治療反應的方式能夠改善病人的配合度和臨床結果，藥物的選擇上，能夠根據作用機轉、優點、缺點和能負擔的價格。病人的行為特質、精神狀況的多樣性、個人的喜好和社會經濟地位，也都要納入考量。	中	強烈建議	
以病人為中心的合作照護			
以病人為中心的溝通方式，使用積極的傾聽，引出病人偏好和認知，並評估識字，算術和潛在接受治療的障礙，來優化患者的健康結果以及生活品質。	中	強烈建議	
整合性的糖尿病照護			
首先要確定病人是不是真的糖尿病，然後看是否能確定是哪一型 (見糖尿病的診斷及分類)。	高	強烈建議	
糖尿病是慢性疾病，需要長期的追蹤，除了評估血糖、血壓、血脂肪之外，也要定期檢查糖尿病的併發症及共病症 (見糖尿病的併發症)。	高	強烈建議	有
評估糖尿病人先前的治療方式以及危險因子控制的情形。	中	強烈建議	

(接續下一頁)

糖尿病自我管理衛教			
鼓勵病人加入糖尿病自我管理衛教，並且安排長期且持續的追蹤計畫。	中	強烈建議	有
糖尿病病患建議規律接受糖尿病自我管理衛教。	中	強烈建議	有
血糖控制的監測			
第 1 型糖尿病採用胰島素積極療法的病人，建議 1 日至少 3-4 次以上的血糖自我監測。	高	強烈建議	
第 2 型糖尿病採用胰島素積極療法的病人，建議 1 日至少 3-4 次以上的血糖自我監測。	中	中等建議	
非採用胰島素積極療法的病人，執行血糖自我監測對血糖控制可能是有用的。	中	中等建議	
控制餐後血糖，建議監測餐後血糖。	低	中等建議	
處方血糖監測時，建議教育使用者，並例行追蹤其技術與運用數據的能力。	低	中等建議	
糖化血色素通常每 3 個月檢查一次，若控制穩定且達目標者，1 年至少檢測 2 次。	低	中等建議	
飲食計畫			
對於體重過重或肥胖的糖尿病人，建議減少熱量攝取，維持健康飲食型態。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

限制飽和脂肪的攝取，使其低於總熱量的 7%。	高	強烈建議	
建議糖尿病病人，控制鈉的攝取，每日鹽的攝取量，不超過在 6 公克以上。	中	強烈建議	
對於體重過重或肥胖的糖尿病人，建議減少熱量攝取，維持健康飲食型態。	高	強烈建議	
體能活動（Physical activity）			
規律的運動，可以改善第 2 型糖尿病人血糖的控制、減輕心血管疾病的風險，和幫助體重的控制等。	高	強烈建議	
第 2 型糖尿病人，體能活動建議每週 >150 分鐘的中等強度有氧運動，或是每週至少 3 日，每日至少 20 分鐘，較中等強度稍強的體能活動。	高	強烈建議	
如果健康狀況許可，體能活動還建議包括肌力訓練，每週至少 2 日，讓身體各主要的肌肉群，重複 8-12 次肌力訓練動作。	高	強烈建議	

一、以病人為中心的個別化治療

糖尿病的照護近幾年都在強調以病人為中心的個別化治療。一般而言，醫師會依據病人的狀況和病人及家屬討論血糖等的控制目標，然後選擇治療方法來達到這個目標。這些考慮的狀況依是否能改變分成兩大類 [130; 131]，如下：通常不能改變的狀況包括：年齡、罹患疾病的時間、其他的共病、是否已有心血管疾病、是否容易低血糖、預期的餘命有多久。另外可能可以改變的因素有：病人的態度、動機、配合度、自我照顧的能力、可利用的資源以及支

持的機構（系統）。聚焦在病人個別化特色、需求和治療反應的方式能夠改善病人的配合度和臨床結果，藥物的選擇上，能夠根據作用機轉、優點、缺點和能負擔的價格。病人的行為特質、精神狀況的多樣性、個人的喜好和社會經濟地位，也都要納入考量 [132]。

二、以病人為中心的合作照護

以病人為中心的溝通方式，使用以個人為中心、強化的語言和積極的傾聽，引導與了解病人的偏好和認知，並評估讀寫能力，計算能力和潛在接受治療的障礙，以優化病人的健康結果和健康相關的生活品質 [131]。糖尿病人能從多專科團隊照護中受益，包括糖尿病照護和衛教師、一般科醫師、糖尿病專科醫師、護理師、營養師、運動專家、藥劑師、牙醫師、足部照護專家和心理健康專家等 [131]。

三、整合性的糖尿病照護與評估

完整的糖尿病照護包括開始和持續的評估，包括診斷、糖尿病的併發症、社經和心理、共病症、先前的治療和風險因子的控制、鼓勵病人參與自己照護的決策以及發展持續性的照護計畫 [131]。主要的目的在於提供醫療團隊，盡量提供病人完善的服務。首先要確定病人是不是真的糖尿病，然後看是否能確定是哪一型 (見糖尿病的診斷及分類)。糖尿病是慢性疾病，需要長期的追蹤，除了評估血糖、血壓、血脂肪之外，也要定期檢查糖尿病的併發症及共病症 (見糖尿病的併發症)，包括整體健康情形、心血管風險因子和低血糖風險。評估糖尿病人先前的治療方式以及危險因子控制的情形。最後透過決策共享的方式，和病人擬定治療目標。鼓勵病人加入糖尿病自我管理衛教，並且安排長期請持續的追蹤計畫

四、糖尿病自我管理衛教與支持（Diabetes Self-Management Education and Support；DSMES）

糖尿病自我管理衛教在整個糖尿病人的照護過程中，是很重要的一部份，能改善健康的成果、生活品質而且符合經濟效益。因此

建議所有糖尿病病人，一開始就要討論它的價值，並準備進入糖尿病自我管理衛教與支持。在診斷糖尿病後、年度檢查未達控制目標、有併發症產生和當生活與照護發生改變時，就要開始轉介並促進病人參與 [133]。它除了可以幫忙糖尿病人在診斷之初，就能開始做有效的自我照顧外，持續性的糖尿病自我管理衛教，還能增進血糖控制、預防糖尿病的併發症，和增進病人的生活品質。傳統的糖尿病自我管理衛教內容，多較偏重於有關知識以及一些技巧上的傳授，例如：注射胰島素、血糖自我監測、運動方式、飲食體重控制等 [134]。

但近年有關病人自我管理衛教的概念，則轉向於讓糖尿病人，成為整個照護過程中的主角，因為每位病人都有不同的經驗、文化背景、教育程度和社經地位等，而醫療專業人員（例如：醫師、護理師、營養師、藥師、復健師等），則是擔任病人的伙伴或是引導者的角色。例如讓病人主動參與並決定合適的醫療處置方式，培養自我解決問題的能力，或是讓病人訂定其喜好、可接受與恰當的行動目標與計畫。而醫療團隊則需要不斷的與病人共同檢視目標是否達成，並協助檢討、修正其所訂定的自我照護目標計畫。依據現有的一些研究證據顯示，糖尿病自我管理衛教，除了會增進病人糖尿病相關知識與自我照顧行為外，而體重與生活品質也都有所改善 [134-136]。

2011-2022 年美國糖尿病學會所發佈的糖尿病標準照護指引 [134; 136-138]，針對糖尿病自我管理衛教做出以下幾點的建議：所有糖尿病人在診斷時與之後皆需接受糖尿病自我管理衛教，而且建議定期評估病人的自我照護行為是否有所改變。另外在整個衛教的內容，需注重評估每位病人生活方式的差異性，以及潛藏的社會與心理層次等問題，畢竟病人本身才是整個衛教過程的真正主角，而醫療團隊則是從旁扮演指導者或是引導者的角色。此外對於糖尿病前期病人也建議接受糖尿病自我管理衛教，以預防或延緩日後糖尿病的發生。至於有關糖尿病自我管理衛教，建議藉由已被認證與

有經驗的衛教師執行，並且能得到適度的醫療健保給付。整個糖尿病自我管理衛教內容，依據美國糖尿病學會建議的有 10 個面向標準，內容包括組織化的衛教架構、需有外部評量單位、衛教實施方式、整合衛教計畫內容、衛教人員、個人化衛教模式、衛教結果評估、衛教成果支持、衛教成果追蹤與衛教品質持續提升改善 [136]。另外美國糖尿病衛教學會另外發佈一套評量標準，內容包括【1】行為改變；【2】七項自我照顧行為評估，包括健康飲食（Healthy Eating）、健康體能（Being Active）、監測（Monitoring）、接受治療（TakingCoping）、減少風險（Reducing Risks）等 7 項指標；【3】自我照護行為定期評估；【4】獲得結果應能持續；【5】個別病人照護結果與整體性是否進步 [139]。依據以往研究結果顯示，糖尿病人的一些自身行為因素，例如：運動、飲食習慣和戒菸等，在糖尿病自我管理上是很重要的。而這些行為是否能確實改變，往往受到病人的健康信念、自我照護技能學習、家庭與朋友支持、病人對提供醫療服務醫事人員的滿意程度等多項因素的影響。其中有關自我效能與健康信念的增進，和自我照護技能的學習，更是影響病人行為因素之最。至於如何輔導糖尿病人的策略方法，和如何使病人瞭解要如何管理該疾病，以下舉出一些建議，例如：詢問病人對糖尿病健康的信念和關心的事物，並將它併入衛教課程中，而且告知病人，進行衛教的目的和預期的結果；運用糖尿病自我照護的專業能力，說服病人戒菸、運動、和其它必要的行為改變；運用組合的策略幫助糖尿病人，改變他們的行為，進一步提供個別化的輔導；若糖尿病照護人員未能解決病人的問題，請轉介病人至其它專科，例如：心理疾病、憂鬱症等。

目前已有許多研究顯示透過糖尿病自我管理衛教可有助於病人本身對疾病知識增加，並能改變自我照護行為，改善血糖控制，降低體重，增進生活品質，最後並能達成降低醫療花費目的 [136; 140-142]。此外，如能將糖尿病自我管理衛教內容運用到糖尿病前期病人，相信也將有助此類病人建立良好生活行為，而達成糖尿病

預防或延緩其發生的效果 [140]。國內目前有關糖尿病自我管理衛教之研究，其結果也顯示糖尿病自我管理衛教有助於如血糖控制或自我照護行為改善等 [143-145]。

自我管理照護的概念，近年已成為糖尿病等慢性疾病照護過程中，非常重要的一環。其內容已從傳授知識或技巧為主的衛教方式，進展至以病人為中心，讓糖尿病醫療團隊與病人建立夥伴關係，並培養其解決自我問題的能力 [146]。在這過程中最重要的核心，是培養解決的能力，藉由計畫的訂定與生活行為的改變，達到控制目標與改善個人生活品質。

第九章　第 2 型糖尿病的血糖治療目標

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
非懷孕成年人糖尿病的一般治療目標為糖化血色素 <7%，此目標可針對個人狀況，適度調整為較寬鬆或較嚴格之個人化治療目標。	高	強烈建議	有 [147]
如果使用連續血糖監測（動態血糖管理指標）評估血糖，Time in range（TIR）建議時間大於 70%，Time below range（TBR）建議時間低於 4%。	中	中等建議	
如果可以在沒有嚴重低血糖或治療的其他不良反應之下，基於醫療照顧者判斷和患者的偏好，達到糖化血色素低於 7% 的目標是可以接受且甚至是有益的。	中	中等建議	
較不嚴格的糖化血色素目標（例如小於 8%）可能適合於預期患者壽命有限，或對於其治療的危害更大於好處的患者。	中	中等建議	
治療過程中必須根據表三中的標準，不斷重新評估病患個人化之血糖目標（尤其在老年人）。	中	中等建議	

根據英國前瞻性糖尿病研究（United Kingdom Prospective Diabetes Study，UKPDS）的早期追蹤和丹麥 STENO-2 的長期研究報告 [148; 149]，加強血糖控制，確實是改善心血管疾病的重要途徑。

但是我們更需要注意血糖治療，可能會造成低血糖的危險。2008年 ACCORD 研究（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）與 ADVANCE 研究（Action in Diabetes and Vascular Disease Study）的結果顯示，罹病八至十年的糖尿病人，經過非常嚴格的控制血糖 （ACCORD 糖化血色素目標<6%， ADVANCE 糖化血色素目標 <6.5%），雖可進一步減少腎病變的風險，但並無法減少心血管病變的死亡率，甚至在 ACCORD 研究反而觀察到總死亡率（All-cause mortality）的增加 [150]。在研究結束兩年後的報告顯示，原本非常嚴格控制血糖的病人，其所有原因造成的總死亡率，仍比標準組高 19%，統計學上有顯著意義 [151]。因此針對不同族群病人，如何設定不同的血糖治療目標，尤其是長期控制指標（糖化血色素）需要進一步的共識。

目前糖尿病血糖控制的主要指標是糖化血色素，世界各個糖尿病相關學會均有明確的建議值，大多為低於 7.0%。根據 2021 年美國糖尿病學會 （American Diabetes Association，ADA）和歐洲糖尿病研究學會（European Association for the Study of Diabetes，EASD）的建議 [152]，餐前血糖目標值為 80-130 mg/dL，餐後 1-2 小時的血糖目標值為 180mg/dL 以下。我國糖尿病學會糖化血色素的建議值目前也為低於 7.0 %，並建議空腹血糖目標值為 80-130 mg/dL，餐後血糖目標值為<80-160 mg/dL（表一）；針對 65 歲以上的老年人，如果健康狀態正常者（很少共病症，認知及身體機能正常），糖化血色素的建議值為<7-7.5%，如果健康狀態中等者（多種共病症，認知及身體機能輕微至中等異常），糖化血色素的建議值為 <8.0%，而健康狀態較差者（末期慢性病，認知及身體機能中等至嚴重異常），則不仰賴 HbA1c 為目標，需避免產生低血糖或有症狀之高血糖（表二）。治療目標要依照病人實際情況而定（個人化之血糖目標，individualized glycemic goal）。如果可以在沒有嚴重低血糖或治療的其他不良反應之下，基於醫療照顧者判斷和患者的偏好，達到低於 HbA1c 7% 的目標是可以接受且甚至

是有益的。如經常發生低血糖、無預知性的低血糖或血糖波動太大，則目標可適度放寬，並可考慮連續血糖監測（Continuous glucose monitor，CGM）。

此外，是否要非常嚴格的控制血糖，實際上要依可能獲得的好處和付出的代價作個別化的衡量，考量的因素如下表三所示 [152]，例如已有嚴重併發症、預期壽命短的糖尿病人，控制目標可適度放寬。必須強調的是，根據英國前瞻性糖尿病研究 [148] 得知，長達 30 年的追蹤觀察，在糖尿病診斷初期，就進行嚴謹的血糖控制，是預防糖尿病心血管疾病的重要關鍵。

表一：非懷孕成年人糖尿病的治療目標

血糖	糖化血色素 (HbA1c)	< 7.0 % (需個別化考量)
	空腹 (餐前) 血糖	80 ~ 130 mg/dl
	餐後 2 小時血糖	80 ~ 160 mg/dl
血壓	一般建議	< 140/90 mmHg
	高心血管疾病風險及蛋白尿患者	< 130/80 mmHg
血脂肪 (首要目標)	低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)	< 100 mg/dl
		< 70 mg/dl (如有心血管疾病)
血脂肪 (次要目標)	總膽固醇 (TCH)	< 160 mg/dl
	非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C)	< 130 mg/dl
		< 100 mg/dl (如有心血管疾病)
	高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)	> 40 mg/dl (男) > 50 mg/dl (女)
	三酸甘油酯 (Triglyceride)	< 150 mg/dl

（接續下一頁）

生活型態改變	戒菸	強烈建議
	運動	中等強度有氧運動，建議每週 > 150 分鐘；較中等強度稍強的體能活動，建議每週至少 3 日，每日至少 20 分鐘。
	身體質量指數 (BMI)	18.5 ~ 24 kg/m^2
	腰圍	<90 cm (男) ，<80 cm (女)

* 治療目標要依照病人實際情況而定（個人化之血糖目標，individualized glycemic goal。若低血糖的情況在可接受的範圍內，可考慮較嚴格的目標（ex. HbA1c <7%）。

可使用連續血糖監測（Continuous glucose monitor，CGM）來評估血糖目標。如經常發生低血糖、無預知性的低血糖或血糖波動太大，則目標可適度放寬，並可考慮連續血糖監測。

表二：老年糖尿病人（≥65 歲）的治療目標

健康狀態	糖化血色素	空腹 (餐前) 血糖	睡前血糖	血壓
健康狀態正常（少共病症，認知及身體機能正常）	<7-7.5%	80-130 mg/dL	80-180 mg/dL	<140/90 mmHg
健康狀態中等（多共病症，認知及身體機能輕微至中等異常）	<8.0%	90–150 mg/dL	100–180 mg/dL	<140/90 mmHg
健康狀態差（末期慢性病，認知及身體機能中等至嚴重異常）	不仰賴 HbA1c 為目標，避免產生低血糖或有症狀之高血糖	100–180 mg/dL	110–200 mg/dL	<150/90 mmHg

表三：個人化的血糖控制目標與個別化考量的內容

個人化的血糖控制目標與個別化考量的內容	較嚴格目標（如 HbA1c < 6.5 %）	較寬鬆目標（如 HbA1c < 8.5 %）
低血糖或其他治療相關副作用的風險	低	高
糖尿病罹病時間	短（例如 <5 年）	長
預期壽命	長	短
相關共病	無	嚴重
糖尿病大小血管併發症	無或輕微	嚴重
病人與家屬態度與配合度	積極	消極
醫療資源與支持系統	佳	有限

糖化血色素的測定，是目前臨床監測糖尿病的共識，但是病人居家的自我血糖管理，也是非常的重要。因此由美國糖尿病學會和臨床化學國際聯盟所主持的 ADAG（HbA1c Derived Average Glucose）的平均血糖值（Estimated average glucose，eAG）研究報告 [153]，可以提供自我血糖管理的基準參考。統計上，調整性別、種族、吸菸與否和年齡後，除貧血或罹患血紅素病變的特定情況下，此公式可適用於第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病和非糖尿病的健康人：（eAG）平均血糖值 =（28.7× 糖化血色素）－46.7。糖化血色素與平均血糖值的對照表如下表四。

表四：糖化血色素與平均血糖值的對照表

糖化血色素（%）	平均血糖值（mg/dL）	平均血糖值（mmol/L）
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

糖化白蛋白 Glycated Albumin （GA）

由於糖化血色素是測定紅血球上的血紅蛋白（hemoglobin）被糖化的比例，因此在紅血球或血紅蛋白有一些變化或疾病的人，檢驗結果就無法反應血糖的平均數值 [154-158]。例如，在最近有出血、溶血或剛接受過輸血的人，有缺鐵性貧血的人，鐮刀型貧血帶原者 （sickle cell trait）或者是血色素HbF 比例比較高的人，驗出來就可能會有誤差。此外，慢性腎病變與洗腎病人，由於紅血球的壽命減短，加上血中的carbamylated hemoglobin 的干擾、使用紅血球生成素 EPO 等狀況，也會讓糖化血色素的測定不準確。除了以上情況之外，懷孕也可能因為相對性的缺鐵性貧血與血量增加（volume expansion）等狀況，而讓糖化血色素不能反應平均血糖。

在上述的情況下，就可以考慮使用糖化白蛋白來當做血糖監測的中期指標。白蛋白是血漿中最主要的蛋白質，白蛋白上的一些胺基酸會被血中的葡萄糖糖化，而糖化的比例會與血中葡萄糖濃度成正比。由於糖化白蛋白的半衰期約 12-19 天，因此可反映出 2-4 週內的平均血糖數值。糖化白蛋白不會像糖化血色素一樣受到貧血所影響 [159]，因此可在糖化血色素不準確時，例如貧血、慢性腎臟病 [160; 161] 或是懷孕時 [158]，用來做為中期的血糖控制指標。依據 DCCT/EDIC、ARIC 與 Hisayama study 的研究結果顯示，糖化

白蛋白與糖尿病併發症發生得機會有關，控制血糖讓糖化白蛋白下降，也可見到併發症發生機會的減低 [162-164]。此外，糖化白蛋白也可用於協助診斷，決定何時要進行葡萄糖耐糖試驗 [165]。值得注意的是，一些會影響蛋白質代謝的疾病，例如腎病症候群、甲狀腺疾病或肝硬化等，會使糖化白蛋白無法準確反應 2-4 週的平均血糖值 [166]，使用上需要小心留意。應用上，糖化白蛋白與糖化血色素的轉換公式 [167; 168] 為：GA = (HbA1c – 2.015) x 4)。

值得注意的是，此公式由兩個轉換公式而得，包括 GA 與日本 JDS 方法測得的 HbA1c 之轉換公式 [167]，以及日本 JDS HbA1c 數值與 NGSP 的 HbA1c 數值之轉換公式 [168]，如果需要閱讀原始文件時，要留意單位的不同。由於大部份糖尿病人的血糖目標為糖化血色素 7%，依照此轉換公式，就相當於糖化白蛋白 20%，此數值可供臨床上使用的依據。

健保由 2017 年開始給付糖化白蛋白的測定，可用於罹患血液疾病、慢性腎病變或妊娠期糖尿病人的血糖監測。

連續血糖監測 Continuous glucose monitoring

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
頻繁低血糖和不自覺低血糖血糖控制不佳之糖尿病人，使用連續血糖監測將有助於對糖尿病人的血糖控制 [169]。	中	中等建議	
來自連續血糖監測之標準化的單頁血糖報告，例如動態葡萄糖分佈（Ambulatory glucose profile，AGP），應該被視為適用於所有 CGM 設備之標準報告模式。	中	中等建議	

（接續下一頁）

範圍內時間（Time in range，TIR）與小血管併發症之相關性，是未來臨床試驗可以接受的試驗終點，並且可以用於評估血糖控制。此外，Time below range（TBR）目標（<70 和 <54 mg/dL）以及 Time above range（TAR）目標（>180 mg/dL）是重新評估治療決策的有用參數指標。	中	中等建議	

專業性（回溯性）連續式血糖監測系統（Continuous Glucose Monitoring，CGM）是一種 24 小時瞭解血糖波動的趨勢，可以彌補於一般自我血糖監測不足之處，如高血糖和夜間低血糖或不自覺低血糖及血糖的波動 [170]。在某些易發生半夜低血糖、黎明現象（dawn phenomenon）、餐後高血糖、不自覺的低血糖發作、或糖尿病治療處方有重大改變的糖尿病人，可間歇性使用專業性（回溯性）連續式血糖監測系統來做短期的回溯性分析評估糖尿病用藥的調整、飲食生活型態的調整。在針對低血糖不自覺與頻繁發生低血糖者，可用於輔助血糖自我監測來偵測低血糖，以減少低血糖的發生。即時性連續血糖監測系統（real-time continuous glucose monitoring，RT-CGM）則是一種立即提供血糖數據高血糖與 低血糖警示，協助病人立即進行藥物的調整或生活型態的調整 [170]，與專業性（回溯性）連續式血糖監測相比即時性連續血糖監測運用在第 1 型糖尿病和第 2 型糖尿病血糖控制上皆可降低糖化血色素及減少低血糖發生頻率成效 [170]。

在積極胰島素治療之第 1 型糖尿病（≥ 25 歲）和第 2 型糖尿病人、妊娠糖尿病及糖尿病且懷孕者，在血糖監測策略，適當結合專業性（回溯性）連續式血糖監測系統可降低糖化血色素；針對糖化血色素已有良好控制的第 1 型糖尿病人也能有進一步有益維持血糖的穩定 [152; 170]。

整體而言具有以下情況之糖尿病人建議可以使用連續血糖監測系統：

1. 曾發生嚴重低血糖。
2. 不自覺低血糖者。
3. 夜間低血糖。
4. 需要頻繁血糖監測者。
5. 血糖水平波動幅度大。
6. 血糖控制不佳，糖化血色素超過標範圍。
7. 糖化血色素 <7%，可維持血糖目標，同時減少低血糖發生的風險。
8. 妊娠糖尿病人或糖尿病人且懷孕中。

在使用連續式血糖監測裝置期間仍需要藉由自我血糖監測（self-monitoring of blood glucose，SMBG）來進行血糖的校正且配合結構式的血糖監測和有計畫性的衛教可以有效的調整病人生活型態，降低糖化血色素 [152]。實務上，全民健保於 2017 年開始有條件的給付連續血糖監測，主要是針對第 1 型糖尿病、新生兒糖尿病，或因 Near-total pancreatectomy 所致糖尿病等個案，當有大幅度的血糖起伏、嚴重低血糖或懷孕等狀況時使用，詳細的規範請查詢相關網站。

連續式血糖監測報告，關於 TIR（Time in range）的國際共識規定提供標準化 CGM 的指標指引（表六）[171]，這指引使這些指標更具可操作性，而帶有視覺提示的標準化報告模式，例如下圖一 [171]，動態血糖曲線（Ambulatory glucose profile，AGP）可以幫助患者和醫療照顧者更好地解釋數據以調整治療策略並可用於指導醫學營養治療和身體活動，預防低血糖和輔助藥物管理。

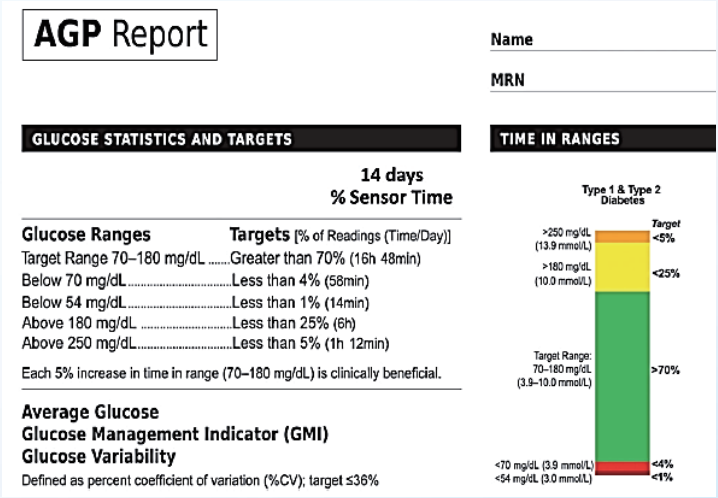
表六：臨床照護的標準化 CGM 指標 [171]

1. CGM 設備配戴天數（推薦 14 天）
2. CGM 設備處於活動狀態的時間百分比（建議 14 天內 70% 的時間）
3. 平均葡萄糖
4. 血糖管理指標
5. 血糖變異性（%CV）目標≦ 36%*
6. Time above range（TAR）：血糖 >250 mg/dL 佔讀數和時間的百分比（2 級高血糖）
7. Time above range（TAR）：血糖 181-250 mg/dL 佔讀數和時間的百分比（1 級高血糖）
8. Time in range（TIR）：血糖 70-180 mg/dL 佔讀數和時間的百分比（範圍內）
9. Time below range（TBR）：血糖 54-69 mg/dL 佔讀數和時間的百分比（1 級低血糖）
10. Time below range（TBR）：血糖 <54 mg/dL 佔讀數和時間的百分比（2 級低血糖）

CGM, continuous glucose monitoring; CV, coefficient of variation; TAR, time above range; TBR, time below range; TIR, time in range.

* 部分研究建議較低之 %CV targets (33%) 針對使用胰島素及 sulfonylurea 的患者提供額外減少低血糖之助益。

圖一：標準動態血糖曲線（Ambulatory glucose profile，AGP）報告中包含的關鍵點 [171]



AGP Report

Name

MRN

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

14 days
% Sensor Time

Glucose Ranges	Targets [% of Readings (Time/Day)]
Target Range 70–180 mg/dL	Greater than 70% (16h 48min)
Below 70 mg/dL	Less than 4% (58min)
Below 54 mg/dL	Less than 1% (14min)
Above 180 mg/dL	Less than 25% (6h)
Above 250 mg/dL	Less than 5% (1h 12min)

Each 5% increase in time in range (70–180 mg/dL) is clinically beneficial.

Average Glucose
Glucose Management Indicator (GMI)
Glucose Variability
Defined as percent coefficient of variation (%CV); target ≤36%

TIME IN RANGES

Type 1 & Type 2 Diabetes

第十章 糖尿病人血糖自我監測與生活型態的調整

1. 血糖自我監測

臨床建議	證據等級	臨床建議等級	華人資料
採用胰島素積極療法的病人，建議 1 日至少 3-4 次以上的血糖自我監測。	中	中等建議	有 [172]
非採用胰島素積極療法的病人，執行血糖自我監測對血糖控制可能是有用的。	中	中等建議	
對於沒有使用胰島素治療的病人，執行血糖自我監測不一定能降低糖化血色素，但對於是否改變飲食、運動、及藥物等治療計畫之調整則可能有幫忙。	中	中等建議	有 [173]
建議監測餐後血糖，協助控制餐後血糖。	低	中等建議	
處方血糖監測時，建議教育使用者，並例行追蹤其技術與運用數據能力。	低	中等建議	有 [174; 175]

1. 糖尿病個案做血糖自我監測，可得到許多好處 [176-178]：(1) 確定是否有低血糖及適當地處理低血糖 (2) 可回饋飲食、運動及藥物對於血糖的影響 (3) 增加賦能及依囑性 (4) 提供個案及醫療團隊，短中長期藥物調整的參考依據 (5) 當個案的 HbA1c 無法提供正確的訊息時，血糖自我監測就是血糖控制良窳的依據。
2. 處方血糖自我監測時，建議教育病人，並例行追蹤其監測技術與運用數據的能力。相關教育包括操作技術、監測計畫、追蹤

評估與臨床處置調整的運用等。醫病雙方對監測的目標與數據的運用建議應有共識，監測的時間點與頻率，則建議視需求而個別化，醫療人員對監測計畫與結果建議加以審視並記錄，並配合檢視紀錄、教育和處置調整，以得到改善血糖控制的效益[179]。

3. 採用一天多次胰島素療法或使用胰島素幫浦治療者，建議一天至少 3~4 次以上的血糖自我監測。可測定的時間點包括餐前、點心前、餐後、睡前、運動前、懷疑低血糖時、低血糖處理後、開車或其它重要行動時 [179; 180]。
4. 採用非強化的胰島素治療者，建議每日監測次數至少和注射次數相同 [179]。一天使用 1 次以上的胰島素注射的個案，若每日監測次數至少 3 次以上，可以降低 HbA1c [176; 181]。對於使用基礎胰島素合併口服降糖藥物治療的個案，監測空腹血糖值可以幫助調整基礎胰島素劑量，進而降低 HbA1c [182; 183]。
5. 非使用胰島素治療者，血糖自我監測可以是整體治療計畫的一部份，其臨床效益並不如使用胰島素治療者明確 [179; 180]。統合分析的研究顯示，執行血糖自我監測者其 HbA1c 在 3-6 個月時，比未執行血糖自我監測者好，差距為 0.2-0.5% [184-188]，但這效果若觀察一年後卻也可能減少 [184; 187]，也有研究發現，只有在研究開始前 HbA1c > 8% 的個案才有效果 [185]。
6. 非使用胰島素治療的個案，若血糖自我監測採用結構化的監測方式，結合衛教並針對血糖起伏模式給予治療介入，比單純執行血糖自我監測者其 HbA1c 改善的效果更好 [189-191]。一個統合分析的研究發現，一周須執行 8-14 次的血糖監測才足以改善 HbA1c，若一周執行 7 次以下，則 HbA1c 的改變與沒有執行血糖自我監測者是一樣的 [192]。
7. 從新診斷糖尿病起，就可考慮運用血糖自我監測來促進對疾病認識的教育與臨床治療的調整，之後可持續使用，做為自我管理教育的一環，並在醫療人員指導下，運用於行為及藥物的治

療調整，以提供訊息來協助預防低血糖、評估藥物與生活形態改變對血糖的影響、監測食物對餐後血糖的反應、並監測生病期間的血糖 [193]。台灣的近期研究也發現，新診斷的個案介入血糖自我監測，其 HbA1c 在 3 個月時改善的情況，顯著地優於未介入血糖自我監測者，且此效果可維持一年 [173]。

8. 為了確認血糖自我監測數值的準確性，至少 1 年執行 1 次與血漿葡萄糖的比對，並核對操作技術 [194; 195]。
9. 血糖自我監測採血的地方以指尖為主，雖然有些血糖機提供其他部位採血 (手掌、手臂或大腿)，但其準確性較低，其中，大拇指底部的手掌位置 (thenar area) 的數值與指尖差異最小 [196]。

1. 連續血糖監測

臨床建議	證據等級	臨床建議等級	華人資料
開立連續血糖監測，為了讓配戴儀器期間達到最佳效益，需要給予扎實的教育、訓練及支持。使用連續血糖監測的個案，需有能力執行血糖自我監測，用來校正儀器的血糖值，當血糖數值與症狀不符合時，則須執行血糖自我監測加以確認。	中	中等建議	
對於一天使用多次胰島素注射的個案，即時性連續血糖監測是降低 (維持) 糖化血色素及低血糖事件發生的有效工具。	高	強烈建議	
對於非使用多次胰島素注射的個案，即時性連續血糖監測可能是降低 (維持) 糖化血色素及低血糖事件發生的工具。	高	中等建議	

(接續下一頁)

對於一天使用多次胰島素注射的個案，間歇掃描型連續血糖監測是降低 (維持) 糖化血色素及低血糖事件發生的有效工具。	高	中等建議	
對於非使用多次胰島素注射的個案，間歇掃描型連續血糖監測可能是降低 (維持) 糖化血色素及低血糖事件發生的工具。	中	中等建議	
對於未使用胰島素或只使用一針基礎胰島素治療的個案，短期間使用各類型的連續血糖監測儀器，可以幫助發現及矯正高低血糖的趨勢，進而改善糖化血色素。	中	不確定	

1. 連續血糖監測依據儀器的擁有者分成兩大類，一類是使用者自行擁有 (包括即時性連續血糖監測或是間歇掃描型連續血糖監測，目的是持續使用)，另一類則是醫院或診所擁有 (包括專業型及即時性的，通常只使用一段時間) [180]。詳細分類請參閱學會 2020 CGM/CSII 指引。
2. 第 2 型糖尿病個案使用連續血糖監測時，建議的控制目標如下：血糖值 70-180 mg/dL (TIR) 的時間佔比 >70%，血糖值 <70 mg/dL (TBR) 的時間佔比 <4%，血糖值 <54 mg/dL 的時間佔比 <1%，血糖值 >180 mg/dL (TAR) 的時間佔比 <25%，整段時間的血糖值變異係數 (CV)≤36%。若是高齡的個案，或個案已有許多嚴重的共病症，則控制標準偏重於低血糖的減少：血糖值 70-180 mg/dL 的時間佔比 >50%，血糖值 <70 mg/dL 的時間佔比 <1%，血糖值 <54 mg/dL 完全避免，血糖值 >180 mg/dL 的時間佔比 <50%，整段時間的血糖值變異係數 (CV)≤33% [197]。
3. 使用連續血糖監測，為了讓配戴期間達到最佳效益，應鼓勵個

案增加使用天數或掃描次數，並給予個案適當的教育、訓練及支持。使用連續血糖監測的個案，需有能力執行血糖自我監測，用來校正儀器的血糖值，當血糖數值與症狀不符合時，則須執行血糖自我監測加以確認 [180]。

4. 即時性連續血糖監測用於第 2 型糖尿病個案的研究雖異質性高，但與僅使用血糖自我監測者相比，都可以再改善 HbA1c [198-202]。若個案使用一天多次的胰島素治療，可再減少低血糖的發生 [200]，若個案使用口服藥或口服藥並用基礎胰島素者，低血糖的發生率兩組相當 [198; 199]。最近的研究也發現，使用基礎胰島素併用即時性連續血糖監測者與使用 SMBG 者相比，可以減少 TAR(>250 mg/dL) 及 TBR(<70 mg/dL)，且增加 TIR[202]。
5. 與血糖自我監測者相比，若個案是使用一天多次的胰島素治療，使用間歇掃描型連續血糖監測的效果並不一致，有研究顯示對可減少低血糖的發生，但無法再降低 HbA1c [203]，但也有另一研究發現，可改善 HbA1c，但沒有增加低血糖的發生率 [204]。而針對沒有使用胰島素的個案，在 HbA1c、暴露於高血糖的時間及血糖值波動等指標，使用間歇掃描型連續血糖監測都明顯優於僅使用血糖自我監測者 [205]。
6. 針對使用胰島素治療的個案，間歇性的使用專業型連續血糖監測可發現更多的高低血糖事件，進而變更胰島素處方，有助於改善 HbA1c [206]。使用這類的監測工具，醫療團隊應給予個案分析解讀監測結果，與給適時的衛教並調整個案的生活型態 [179; 180]。

2、飲食計畫

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
對於體重過重或是肥胖的糖尿病人，建議調整生活型態並減少至少5% 的體重。	高	強烈建議	無
減少醣類攝取，並且以高纖少加工品的醣類為主，多選擇非澱粉類蔬菜，水果和全穀類食物。以水取代包括果汁的含糖飲料，有助於血糖和體重的控制，以及減少心血管疾病和脂肪肝的風險。	中	中等建議	無
富含單元和多元不飽和脂肪酸的地中海飲食型態可以改善血糖控制和減少心血管疾病風險。	中	中等建議	無
魚油 (EPA，DHA)，堅果，種籽可推薦作為預防或減少心血管疾病發生風險。	中	中等建議	無
飲酒後應頻繁檢測血糖以減少低血糖風險。	中	中等建議	無

對許多糖尿病人來說，飲食計畫最大的挑戰是該吃甚麼，因此沒有統一制式的飲食型態，而是應該以個人化來計畫。每一位糖尿病人在衛教過程中，都應該接受個人化的醫療營養治療，包括醣類份數計算，並由合格的營養師給予相關飲食的知識與技能。醫療營養治療降低糖化血色素的效果，第 1 型糖尿病人可降低 1.0-1.9%，第 2 型糖尿病人可降低 0.3-2.0% [207]。

1. 糖尿病成人的營養治療目標

以適量份量和種類的健康飲食型態，控制並維持理想體重，達成個人化的血糖，血壓，血脂目標，延緩或預防併發症的發生。訂定飲食計畫，要考慮個人需求，文化背景，健康意識，行為改變的意願與能力與面臨的阻礙。

2. 飲食型態及膳食計畫

面對不同的飲食型態，建議強調的關鍵因素：1. 多選擇非澱粉類蔬菜，2. 減少添加糖分和精緻穀類，3. 以原型食物為主，減少加工食物攝取。地中海飲食 [208]、低熱量飲食 [209]、素食或蔬食飲食 [210] 都是健康飲食型態。 對於血糖控制不佳或想減少降血糖藥物的病人，可選擇減少醣類的攝取。糖尿病餐盤是常用的基本飲食指引，盤子的一半放非澱粉類蔬菜，醣類不超過四分之一，其餘是蛋白質。

3. 體重管理

體重控制應包括限制熱量和提高體能活動，生活型態的介入也應積極並且頻繁追蹤，才能達到顯著的體重減輕，並改善臨床指標。對於過重的糖尿病前期病人，體重減輕 7-10%，可預防進展到第 2 型糖尿病 [211]。對許多超重或肥胖的第 2 型糖尿病人，體重減輕 5% 可以有效改善血糖，血脂肪和血壓的控制 [212]。健康飲食並結合減重藥物或代謝性手術，可以減輕並維持目標體重之外，還可以降低糖化血色素以及減少心血管疾病風險 [213; 214]。

4. 碳水化合物

減少整體醣類的攝取，可以改善血糖的控制，並且可以適用於不同的飲食型態。低醣類和極低醣類飲食可以降低糖化血色素和降血糖藥物的需求，極低醣類飲食短期內 (<6 個月) 可以降低糖化血色素，一年內的飲食型態則沒有很大的區別 [215]。無論膳食計劃中醣類的數量如何，都應將重點放在纖維含量高且加工程度最低的高質量、營養豐富的醣類來源上。因為現代飲食中的大多數醣類來

源來自精製澱粉和糖，低醣類飲食往往會產生益處。然而，健康的醣類例如水果、豆類和微加工的全穀物應該適量使用。

減少醣類攝取時，須注意是否應該調整胰島素或其他降血糖藥物，避免低血糖的發生。對於懷孕或哺乳中的婦女、飲食失調者、腎臟病患者，不建議極低醣類飲食，此外， 服用 SGLT2 inhibitors 的病人也須注意並避免因過度減少醣類的份量，導致酮酸中毒的風險 [216]。

糖尿病人建議減少精緻醣類和添加糖分，多攝取蔬菜，豆類，水果，以及全穀類食物。含糖飲料，精緻穀類和高糖分的加工食品則應避免。針對使用多針胰島素治療的第 2 型糖尿病患，須教導醣類計算的運用。

5. 蛋白質

腎功能正常者的每日蛋白質攝取量，一般建議為 1-1.5 克 / 公斤體重 / 日或總熱量之 15-20%。有蛋白尿或腎絲球過濾率下降的糖尿病腎病變病人，並不建議蛋白質攝取低於一般人建議，如有減少不推薦低於每日攝取量 0.8 克 / 公斤。 因為並不會改變血糖的變化和心血管疾病之風險，或是腎絲球過濾率下降的速度，反而可能導致營養不良 [217; 218]。蛋白質的來源應增加植物性蛋白質的來源，適量攝取魚肉，使用低脂或脫脂的乳品並減少高油脂的肉品。

6. 脂肪

每日攝取脂肪量的理想份量仍有爭議 [219]。以代謝症候群和心血管疾病的風險為考量，脂肪攝取的型態遠比整體總量重要，飽和脂肪酸的比例應該要限制，富含多元和單元不飽和脂肪酸的地中海型態的飲食可以改善血糖和血脂肪的控制 [220]。在油脂來源的選擇上，應該用植物油取代動物性油脂。而且使用液狀植物油而不是熱帶植物油類。一些熱帶植物中的脂肪，如椰子油、棕櫚仁油和棕櫚油不屬於建議的食用油分類，因為它們比其他植物油有更高百分比的飽和脂肪。

目前並沒有證據支持 n-3 脂肪酸、EPA 和 DHA 等營養補充品可以預防或治療糖尿病人的心血管疾病 [221]。應該避免反式脂肪酸，此外，當飲食中的飽和脂肪酸減少時，應該使用不飽和脂肪酸，而非精緻碳水化合物來取代 [222]。

膽固醇的日攝取量不宜超過 300 mg/d，健康的人最多一天一顆蛋。血脂異常患者，尤其是那些患有糖尿病或有心衰竭的風險的患者應採取更嚴格的標準。飲食的型態可能比討論單一營養素更為重要。

7. 鈉

糖尿病人每日鈉的攝取量，建議控制量每日不超過 2300 毫克，但是也不建議每日少於 1500 毫克 [223]。

8. 微量營養素及補充品

沒有足夠的證據支持常規使用草藥補充劑和微量營養素，例如肉桂、薑黃素、維生素 D、蘆薈或鉻，對糖尿病有益處。但是，服用 metformin 的病人，尤其是有貧血或周邊神經病變者，建議定期檢查 Vitamin B12 [224]。因為缺少有效的臨床證據和長期的安全性考量，不推薦常規補充 Vitamins E、C、和 carotene 等抗氧化補充品。

9. 酒精

飲酒會引發低血糖，或是延遲性低血糖，體重增加和高血糖等風險，飲酒後應該頻繁測量血糖以減少風險。一杯酒相當於 12 盎司啤酒（360 毫升），5 盎司葡萄酒（150 毫升），1.5 盎司蒸餾酒（45 毫升），女性每日不超過一杯，男性每日不超過二杯。對於從未飲酒之患者不建議開始飲酒。對於嚴重高血脂的患者，建議減少酒精之攝取或戒酒。

10. 無營養甜味劑（人工甜味劑）

人工甜味劑對血糖控制並沒有顯著的效果，但是可以減少總熱量和碳水化合物的攝取量 [225]。沒有限制總熱量的情況，使用人工甜味劑對減重沒有幫助。

3. 體能活動 [226]

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
所有成人，尤其是第 2 型糖尿病人，應避免久坐不動的生活型態。長時間久坐時應於每 30 分鐘起身活動。	中	強烈建議	
運動有助於改善血糖控制，尤其是餐後血糖。	中	中等建議	有 [227]
規律的運動，可以改善第 2 型糖尿病人血糖的控制、幫助體重的控制、降低藥物用量、減少未來失能風險。	中	中等建議	
第 2 型兒童青少年及糖尿病前期患者建議每天 60 分鐘 / 天以上的中度或激烈有氧運動，一週至少三天運動是可強化肌肉與骨骼的類型。	中	中等建議	
如果無其他合併症的禁忌，成人糖尿病患每週應從事至少 150 分鐘中度或激烈有氧運動，分散至一週至少 3 天，不要超過 2 天不運動。每週 2-3 次阻力訓練，不在連續天進行。	第 2 型 / 高	中等建議	
對於較年輕或體適能較佳的患者，可採用高強度劇烈運動或間歇運動，每週達 75 分鐘。	中	中等建議	
糖尿病的年長者，每週建議從事 2-3 次能改善柔軟度、平衡感及肌耐力的運動，例如瑜珈、太極等。	中	中等建議	有 [228]

體能活動在糖尿病生活型態的調整中佔重要角色，坐式生活增加了罹患第 2 型糖尿病的風險 [229; 230]，規律的運動，可以降低胰島素阻抗 [231]、改善血糖控制 (特別是餐後)[232; 233]，同時可減少藥物或胰島素用量，幫助體重控制，增強心肺適能與預防未來失能 [234; 235]。長達 10 年的 Look AHEAD 研究針對肥胖第 2 型糖尿病患者進行積極的生活型態治療，雖然並沒有降低整體心血管疾病死亡率 [236]，但後續分析顯示實驗初期減重成效較佳者顯著降低了心血管風險 [237]。

一般而言，鼓勵所有人增加身體活動量，達到中等強度以上至少每週 150 分鐘 [238]，儘量減少長時間坐著不動的狀態 [239]，即使是工作需要，也建議每 30 分鐘起身活動筋骨 [240]。研究顯示餐後短時間中等強度的運動有助於降低餐後血糖 [227]，臨床上可以建議患者從日常生活中增加身體活動，比方說爬樓梯取代坐電梯，增加步行機會等。但也可以透過建立規律運動習慣來達到更有效的目標。以運動處方的概念而言，需要根據目的考量運動的頻率、強度、種類與持續時間，計畫的選擇，建議適合每位病人的年齡、社會、經濟、文化和體能狀況，並與醫師共同討論適合個人的運動方式。

規律運動的建議處方常用的是每週至少 150 分鐘的有氧體能活動，例如快走、慢跑、有氧體操、游泳、球類運動等，以呼吸會有點喘，有流汗，心跳達 40-60% 保留心跳率 (註)[241]，或是自覺運動強度有點費力但不至於太吃力的狀態。每次運動相隔不超過兩日，若無合併症，建議搭配一週 2-3 次阻力訓練，針對四肢、軀幹等主要肌肉群，選擇使用輕度到中度阻力，從事反覆次數 (10-15 次) 訓練 1-4 組，循序漸進，以增加肌耐力及肌肉量。有視網膜病變者，不建議進行過度負重的運動。以運動種類而言，一項分析阻力訓練及有氧運動對死亡率影響的大型研究顯示，糖尿病患者單獨從事阻力訓練的效果不如單獨從事有氧運動，然而合併阻力訓練和有氧運動能有效降低更多的風險 [242]。

對於較年輕或體適能較佳的患者，可採用高強度劇烈運動或間歇運動 [243]，每週達 75 分鐘 [244]，較能達到減重或增強心肺適能的效應。年長者則建議每週從事 2-3 次能改善柔軟度、平衡感及肌耐力的運動，例如瑜珈、太極等 [228; 245]。

從事體能活動需要考量安全性，建議有周邊神經病變或自主神經病變的患者須格外注意足部的保護及姿勢性低血壓等風險。心血管疾病患者，請醫師評估先行心肺功能，選擇低強度的運動。如果突然額外增加體能活動或是作劇烈的運動，建議每 30-60 分鐘補充 15-30 克碳水化合物以預防運動中或運動後的延遲性低血糖，如果有使用胰島素或刺激胰島素的藥物，可考慮與醫師討論是否需要減少劑量，若許可時建議運動前後能先做血糖自我監測，以避免低血糖的發生。血糖太高時 (>300mg/dL) 也不建議進行體能活動，需補充足夠水分，評估是否不適 [245]。

註 : % 保留心跳率 = (最大心跳率 – 安靜心跳率)% + 安靜心跳率

例如 年齡 50 歲，安靜心跳 70 下，最大心跳率 = 220-50 =170

60% 保留心跳率 = (170-70) * 0.6 + 70 = 130

4. 戒菸

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
建議所有病人不要使用香菸、其他菸草產品或電子菸。	高	強烈建議	有 [246]
在有吸菸或使用電子菸的病人，把戒菸諮詢及戒菸用藥當成糖尿病照護的常規內容。	高	強烈建議	無
將戒菸作為糖尿病衛教計劃的一部分，為有需要的人提供幫助。	中	中等建議	無

近期的研究發現，慢性病人、得糖尿病的青少年及年輕成人，抽菸的比例都比較高 [247; 248]。糖尿病人吸菸 (包含吸二手菸)，相較於不吸菸者，有更高的心血管疾病、早逝、小血管病變、及血糖控制惡化的風險，且吸菸者的低密度脂蛋白膽固醇較高、高密度脂蛋白膽固醇較低 [249-251]。此外，吸菸者得到慢性阻塞性肺炎、癌症、及慢性腎臟病 [252; 253] 的風險也比較高。吸菸亦可能造成第 2 型糖尿病的發生 [249]。糖尿病人不論是一手菸或二手菸都應避免 [254]，戒菸可降低心血管疾病的風險 [255]。

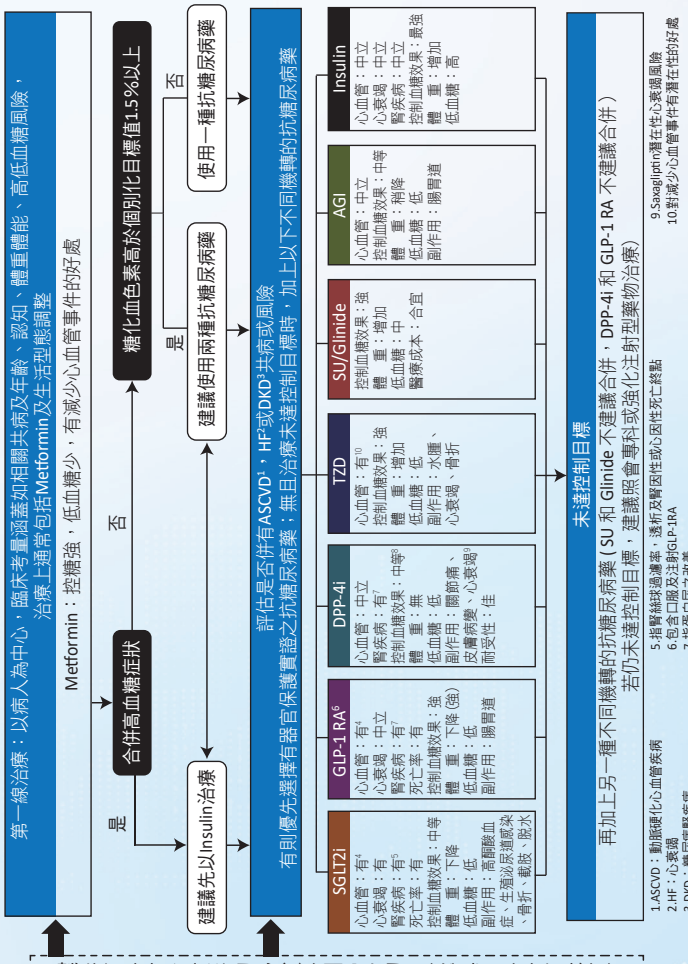
對吸菸進行例行性徹底的評估，對於預防吸菸及鼓勵戒菸都至關重要。許多大型隨機分配臨床試驗證實，簡短的戒菸諮詢，包含電話戒菸熱線，對減少吸菸是有效且具成本效益的。幫助糖尿病患者戒菸的藥物治療已被證明是有效的 [256]，而對於有動機想戒菸的人來說，戒菸諮詢合併藥物治療，比單純戒菸諮詢或單用藥物治療都更有效 [257]。評估尼古丁依賴程度，與戒菸困難度和復發有關。雖然有些病人在戒菸的初期體重會增加，但這樣的體重增加不會減少戒菸所帶來的心血管疾病益處 [258]。

近年來，電子菸蔚為流行，大眾以為電子菸相較於一般香菸對身體危害較小。然而，近來有許多與吸電子菸相關的肺損傷 (EVALI，electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury) 及死亡案例 [259]，因此不論是用來戒菸還是做為娛樂藥物，都不應建議使用電子菸。

糖尿病衛教計畫提供了可以系統性接觸病人，並促使糖尿病患者參與戒菸努力的潛力。在一個集群隨機試驗發現，無論原本戒菸動機如何，當戒菸介入是透過糖尿病衛教診提供，戒菸率及長期戒菸率 (>6 個月) 都有顯著的增加 [260]。吸菸的糖尿病人，建議戒菸，或轉介至戒菸門診。

第十一章 糖尿病的治療

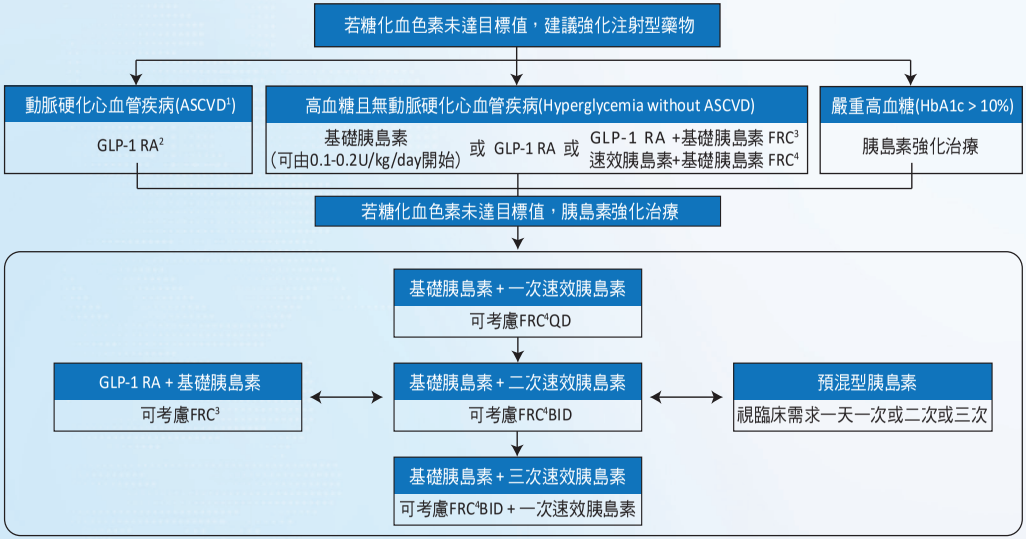
1. 第 2 型糖尿病的治療流程



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程之說明：

- 健康生活型態的飲食和運動是治療高血糖的基本。
- 選擇抗糖尿病藥，以病人為中心，臨床考量涵蓋如相關共病及年齡、認知、體重體能、高低血糖風險，治療上通常包括 Metformin 及生活型態調整。
- 罹患動脈硬化心血管疾病、或心衰竭、或腎疾病者，以及具有風險者，抗糖尿病藥的選擇，優先選擇有器官保護實證之抗糖尿病藥。
- 糖化血色素高於個別化目標值 1.5% 以上，建議併用二種抗糖尿病藥。
- 二種抗糖尿病藥使用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第三種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 有典型高血糖症狀時，宜注射胰島素，血糖穩定後，可繼續或停止注射。
- 三種抗糖尿病藥服用三個月以上，糖化血色素未達目標，建議照會專科或強化注射型藥物治療。
- 同時併用胰島素和 thiazolidinedione，可能會增加水腫和心臟衰竭的機會，建議隨時注意病人體液狀態及心臟功能的變化。
- 適時調整抗糖尿病藥，希望糖化血色素能在 3-12 個月內達到治療目標，若未達到目標，宜轉診至專科醫師。

第2型糖尿病人注射型藥物的治療流程圖



1.ASCVD：動脈硬化心血管疾病
2.選擇具有實證能減少心血管事件之藥物
3.GLP-1 RA + 基礎胰島素FRC：GLP-1 RA + 基礎胰島素之fixed-ratio combination（定例複方）
4.速效胰島素 + 基礎胰島素FRC：速效胰島素 + 基礎胰島素之fixed-ratio combination（定例複方）

第 2 型糖尿病人注射型藥物的治療流程圖之說明：

- 嚴重高血糖如持續性的異化代謝 (catabolism) 或是有症狀的高血糖 (HbA1c>10%)，應該優先考慮胰島素治療。
- 當考慮使用 GLP-1 RA，應考量病人偏好、降糖效果、減重效果以及施打的頻率。當合併有動脈硬化心血管疾病 (ASCVD) 時，應選擇具有實證能減少心血管事件之 GLP-1 RA 藥物。
- 高血糖且無動脈硬化心血管疾病者，可考慮基礎胰島素或是 GLP-1 RA 或是 GLP-1 RA + 基礎胰島素定例複方或是速效胰島素 + 基礎胰島素 定例複方 (FRC: Fixed-ratio combination 定例複方)。
- 根據臨床狀況並且考量病人偏好，可在 GLP-1 RA + 基礎胰島素，速效胰島素 + 基礎胰島素以及預混型胰島素間做治療方針的調整。

2、口服抗糖尿病藥物

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 2 型糖尿病患者，若無 contraindication，建議以 metformin 作為首選藥物。	中	中等建議	
當患者有肝、腎或心臟功能不全時，不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m^2 時，禁用 metformin；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m^2 時，metformin 應減量使用。80 歲以上的第 2 型糖尿病患者，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。	低	中等建議	有 [261]

（接續下一頁）

使用 thiazolidinedione，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險。	高	中等建議	
患者肝功能不全（血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍），或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟協會（New York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級時。不建議使用 thiazolidinedione。	中	強烈建議	
鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。	高	強烈建議	
及早合併使用較低劑量的多種口服抗糖尿病藥物，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用。	中	強烈建議	

第 2 型糖尿病的治療包括飲食控制、運動、藥物和衛教。飲食控制與運動為基本步驟。血糖較高者，則視病情不同而給予不同的藥物治療。抗糖尿病的藥物治療，包括口服抗糖尿病藥、注射胰島素或類升糖素肽 -1 受體的促效劑 (GLP-1 receptor agonist)。症狀較嚴重者，可考慮使用胰島素控制，否則可先行使用口服抗糖尿病藥。口服抗糖尿病藥的使用，需依據患者的病情，包括：血糖的高低、肝、腎、心臟功能，藥物的療效和副作用等因素而定，同時也需配合飲食控制與運動。如果未能達到治療目標，可同時使用多種口服抗糖尿病藥，和（或）注射胰島素或類升糖素肽 -1 受體的促效劑。目前口服抗糖尿病藥，依其作用機轉，可分為以下六大類：

(1) 雙胍類（Biguanide）：主要作用是減少肝臟葡萄糖的輸

出和降低空腹血糖，但不會刺激胰島素的分泌。目前最常使用的雙胍類製劑是二甲雙胍（dimethyl biguanide，metformin），它較不會增加體重，但大約 15~20% 的病人服用 metformin 後，會有食慾不振、腹部不適、甚至腹瀉等副作用，這些症狀往往是暫時的；若從低劑量開始，並隨餐或餐後服用，可降低其發生的機率。Metformin 雖會影響維生素 B12 的吸收，但很少會造成貧血 [262]。Metformin 單獨服用時不會增加體重，且較少發生低血糖。為了避免發生乳酸中毒 [263]，在有心、腎 [261; 264]、肝功能不全、併發感染症和接受顯影劑檢查的病人，都不建議使用。根據台灣健保資料庫的研究 [261]，腎功能不全 (血清肌酸酐大於 6 mg/dl) 的糖尿病患者使用 metformin，有較高的酸中毒 (adjusted hazard ratio 1.30 [95% CI 0.88~1.93]，p=0.19) 及死亡 (adjusted hazard ratio 1.35 [95% CI 1.20~1.51]，p<0.0001) 的風險。腎功能不全對於 metformin 使用的限制，於民國 103 年 11 月 28 日有所修改，根據衛生福利部部授食字第 1031412405A 號公告，metformin 在腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73 m^2 者禁用，在腎絲球體過濾率（eGFR）介於 30-45 ml/min/1.73 m^2 者應減量使用，不再依以往血清肌酸酐的定義。此外，也將每日最大劑量修訂為「速效劑型：3000 mg；緩釋劑型：2000 mg」。而依據衛生福利部衛署藥字第 0980325034 號公告，80 歲以上老年病人，若以前未曾使用過 metformin，也不建議使用 metformin 治療。

(2) 促胰島素分泌劑（insulin secretagogues）：目前此類藥物有兩大類：(a) 磺醯脲類（sulfonylureas）：主要作用是與胰臟 β 細胞的磺醯脲類受體結合，刺激胰島素分泌。磺醯脲類大部份在肝臟代謝，其代謝產物活性因而大為減弱，和其它未經代謝的原型藥物，一起由腎臟和 / 或膽道排出。磺醯脲類的不良反應以體重增加和低血糖最為常見，低血糖的發生可能持續數日，老年人、腎功能不全或食無定時者，風險更高。為了避免磺醯脲類所造成的嚴重低血糖，使用時建議確認患者進食狀況，並且最好由低

劑量開始，然後根據血糖控制的狀況，慢慢往上調整劑量。肝、腎功能不全的病人，使用磺醯脲類時，容易出現磺醯脲類作用增強、時效延長的現象。此時要特別小心發生低血糖的副作用。腎功能不全時，建議儘量避免使用經由腎臟排泄的磺醯脲類（例如：chlorpropamide）。如果必須使用這類藥物，建議減少其劑量，並定期自我血糖監測，以減少低血糖的副作用發生。一個納入以 metformin 單方治療的台灣第 2 型糖尿病患者的研究 [265] 發現，血糖波動 (以 24 小時連續血糖監測評估) 與以磺醯脲類強化治療後，出現無症狀低血糖之時間呈顯著正相關。因此，適當的自我血糖監測，發現有較大血糖波動的患者，可考慮避免以磺醯脲類藥物治療，以減少低血糖的風險。University Group Diabetes Program（UGDP）的研究 [266] 發現，第 2 型糖尿病患者使用磺醯脲類，會增加心血管疾病的死亡率。但在英國前瞻性糖尿病研究 [267] 和 Action in Diabetes and Vascular disease：Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation（ADVANCE）研究 [268] 中，則無此發現。此外，在 The Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA) 研究 [269] 顯示，磺醯脲類 (glimepiride 1-4 mg) 與二肽基酶 -4 抑制劑 (linagliptin 5mg) 相比，對心血管疾病的風險無顯著差異 (hazard ratio 0.98 [95% CI 0.84~1.14])，但後者引起低血糖的風險明顯較低 (hazard ratio 0.23 [95% CI 0.21~0.26])。由上述幾個大型研究 [267-269] 可知，磺醯脲類對於心血管疾病的風險應無直接影響。對磺胺製劑過敏、懷孕和手術後尚未能正常進食者，不建議使用磺醯脲類。(b) 非磺醯脲類（meglitinides 或 glinides）：現有 repaglinide、nateglinide 和 mitiglinide 三種。主要的作用機轉是與胰臟 β 細胞上磺醯脲類受體內的不同部位結合後，刺激胰島素的分泌。和磺醯脲類相較，其吸收速率較快且作用時間較短，因此建議隨餐服用。服藥後 10-15 分鐘開始作用，在 1 小時內達到最高濃度，適合用來治療餐後高血糖。Repaglinide 由膽汁排出，nateglinide 則由腎臟排出。而 mitiglinide

則 93% 經由腎臟排出，6% 由糞便排出。與磺醯脲類相似，非磺醯脲類的不良反應以體重增加較為常見，但出現嚴重低血糖的現象，則較磺醯脲類為少。非磺醯脲類不宜與磺醯脲類合併使用。

(3) 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑（α-glucosidase inhibitors）：主要作用是在近端小腸抑制澱粉和雙醣類的分解，進而延緩其吸收。此藥不被腸胃道吸收，可降低餐後血糖和胰島素濃度；但降低糖化血色素的效果，一般而言不如磺醯脲類和 metformin，單獨使用不會發生低血糖。使用此類藥物後，醣類大多在遠側端腸道吸收，因此會產生脹氣和其它腸胃道的副作用。根據國外的研究報告，約有 25~45% 的患者因為腸胃道副作用，而停止服用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 [270; 271]。如果使用較低的起始劑量，之後再逐步增加劑量的方式，可能將腸胃道的副作用降低至 17% 以下 [272; 273]。阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑可減少葡萄糖失耐的患者進展至糖尿病的風險，並可減少心血管疾病的發生 [271]，但對合併葡萄糖失耐與冠狀動脈心臟病的患者，The acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial 顯示阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑並無法明顯改善心血管疾病發生的風險 [274]。另一個台灣健保資料庫的研究 [275] 顯示，在糖尿病合併末期腎臟病的患者，阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (acarbose) 的使用者，發生心血管疾病的風險較低。我們無法逕下結論認為阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑可以改善心血管疾病的風險，但依現有的證據 [274-276]，此類藥物並不會增加心血管疾病的風險。病人服用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑如果出現低血糖之症狀，治療時建議使用單醣（例如：葡萄糖），而不建議使用雙醣或多醣，例如：蔗糖（蔗糖之分解吸收需要阿爾發葡萄糖苷酶）。

(4) Thiazolidinedione：作用機轉為活化 PPAR-γ（peroxisome proliferative-activated receptor-γ），增加肌肉、脂肪和肝臟對內生性或是外源性胰島素的敏感度，及降低空腹血糖與血中胰島素濃度 [277]，亦即降低胰島素阻抗性。現有 pioglitazone 和 rosiglitazone 二種，常見的副作用有體重增加、體液滯留、周邊水

腫和心臟衰竭等 [278; 279]。過去的研究顯示，thiazolidinedione 相較於磺醯脲類與雙胍類藥物，可維持較長期穩定的血糖控制 [280]。對糖尿病前期的患者，可降低其進展至第 2 型糖尿病的風險 [125; 127]。在 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) 研究中 [281]，對於有胰島素阻抗性 (homeostasis model assessment of insulin resistance[HOMA-IR] index > 3.0) 合併半年內有缺血性中風 (ischemic stroke) 或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack) 的非糖尿病患者，以 pioglitazone 治療 4.8 年，相較於安慰劑，可顯著減少 24% (hazard ratio 0.76，95% CI 0.62~0.93，p=0.007) 中風或心肌梗塞的風險。上述發現，與該藥物在第 2 型糖尿病患者的 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) 研究及後續的次族群分析 [282-284] 結果一致，台灣健保資料庫的資料分析 [276; 285] 也有類似的發現。開始用藥前，建議先檢查患者的肝功能（例如：血清轉胺酶，ALT），若超過正常值上限的 2.5 倍，則不建議使用。開始用藥後宜定期檢測肝功能。使用中若血清轉胺酶超過正常值上限的 3 倍，則建議考慮停藥。此外，不可使用本類藥物於紐約心臟協會（New York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級心臟衰竭的患者。Thiazolidinedione 可和雙胍類、促胰島素分泌劑、胰島素和類升糖素肽 -1 受體的促效劑等合併使用，但在某些國家 (例如加拿大)，並不建議胰島素和 thiazolidinedione 合併使用。

(5) 二肽基酶 -4 抑制劑（Dipeptidyl peptidase- 4 inhibitors，DPP-4 inhibitors）：腸泌素（incretins）可調節體內葡萄糖代謝，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 insulinotropic polypeptide，GIP）兩種。在生理情況下，類升糖素肽 -1 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽會被二肽基酶 -4 迅速水解成不具活性的產物。二肽基酶 -4 是位於細胞膜上的蛋白質，能夠在許多的組織中表現，包括免疫細胞 [286]。二肽基酶 -4 抑制劑是一小分子，可藉由

對二肽基酶 -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 [287; 288]。目前國內有五種二肽基酶 -4 抑制劑上市，包括 sitagliptin、saxagliptin、vildagliptin、linagliptin 與 alogliptin，此類藥物對體重較無影響，服用後可能產生輕微感染如鼻咽炎等副作用 [289]。研究顯示此類藥物會增加急性胰臟炎的風險 [290]，相對於其他的藥物治療，絕對風險的增加約 0.13% [290]。對於腎功能不全的患者，除了 linagliptin 之外，均需根據腎功能減少劑量。使用 vildagliptin 需注意肝功能的變化。二肽基酶 -4 抑制劑可和雙胍類、磺醯脲類和 thiazolidinedione 等藥物合併使用。在一個大型的隨機分組研究 [291] 中，新診斷兩年內的第 2 型糖尿病患者，以 vildagliptin 合併 metformin 治療，比起使用 metformin 單方治療，顯著減少 5 年內糖化血色素未達控制目標 (大於 7%) 的情況 (hazard ratio 0.51，95% CI 0.45~0.58，p<0.0001)。對於心血管疾病的影響，目前證據顯示並不會增加發生率 [292-295]，但個別藥物對因心臟衰竭住院風險的影響，例如 saxagliptin [292]，仍待後續研究釐清 [296-300]。

(6) 鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors，SGLT2 inhibitors) : SGLT 主要分為 SGLT1 與 SGLT2 二種型態，正常成年人每天腎絲球約過濾 180 公克葡萄糖至腎小管，其中 90% 由近曲腎小管 SGLT2 重吸收至血液中。鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑主要作用於近曲腎小管，藉由抑制腎絲球過濾的葡萄糖之再吸收，促進尿液中糖份的排泄 (glycosuria)。目前國內可使用於治療第 2 型糖尿病的此類藥物包括 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin 及 ertugliflozin。這類藥物可單一或併用其他口服抗糖尿病藥物或胰島素，HbA1c 約可降低 0.7% [301]，其優點為較少發生低血糖、降低體重、降低血壓等，主要的副作用為增加泌尿道及生殖器感染的風險 [301]。對於心血管疾病的影響，一個大型的隨機分組研究顯示 [302]，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病患者 3.1 年，相較於安慰劑，可顯著減

少 14% (hazard ratio 0.86，95% CI 0.74~0.99，p=0.04)「心血管事件（包括因心血管疾病死亡、發生非致死性心肌梗塞或中風）」的風險。其中心血管疾病死亡風險減少 38% (hazard ratio 0.62，95% CI 0.49~0.77，p<0.001)，因心臟衰竭住院之風險減少 35% (hazard ratio 0.65，95% CI 0.50~0.85，p=0.002)。在同一個研究中 [303]，研究者發現，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病患者 3.1 年，相較於安慰劑，可顯著減少 39% (hazard ratio 0.61，95% CI 0.53~0.70，p<0.001) 糖尿病腎病變惡化的風險。另一個大型隨機分組研究 [304]，以 canagliflozin 治療有心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病患者 3~4 年，相較於安慰劑，可顯著減少 14% (hazard ratio 0.86，95% CI 0.75~0.97，p=0.02)「心血管事件（包括因心血管疾病死亡、發生非致死性心肌梗塞或中風）」的風險。因心血管疾病死亡之風險並無顯著減少 (hazard ratio 0.87，95% CI 0.72~1.06)，而因心臟衰竭住院之風險顯著減少 33% (hazard ratio 0.67，95% CI 0.52~0.87)。腎功能惡化 (eGFR 下降 40% 或需要 renal replacement therapy) 或因腎臟疾病死亡的風險減少 40% (hazard ratio 0.60，95% CI 0.47~0.77) [304]。在 dapagliflozin [305] 與 ertugliflozin [306] 的大型隨機分組研究中，也有類似的發現，雖然在 ertugliflozin[306] 的研究中，對於腎功能惡化 (次要指標) 的風險下降未達顯著差異 (hazard ratio 0.81，95% CI 0.63~1.04)。由於此類藥物對於減少糖尿病慢性併發症的證據充分 [307]，也影響了治療指引對於抗糖尿病藥物選擇的建議 [308; 309]。然而在 canagliflozin 的研究 [304] 中，觀察到以 canagliflozin 治療的患者有較高的骨折 (hazard ratio 1.26，95% CI 1.04~1.52，p=0.02) 與下肢截肢 (hazard ratio 1.97，95% CI 1.41~2.75，p<0.001) 的風險；而在 dapagliflozin 和 empagliflozin 的研究 [302] 中，並未觀察到此類不良反應事件風險上升的情況。後續在第 2 型糖尿病合併巨量蛋白尿的 CREDENCE 研究中 [310]，並未觀察到以 canagliflozin 治療有上升骨折或截肢風險的現象。同時，因 CREDENCE 研究 [310]

中對於以腎臟疾病惡化為主要終點事件的風險顯著下降，包括末期腎臟病 (透析，腎臟移植，eGFR 持續小於 15 ml/minute/1.73 m^2)，血清肌酸酐 (creatinine) 上升至兩倍，以及腎臟或心血管疾病死亡，整體風險減少 30% (hazard ratio 0.70，95% CI 0.59~0.82，p=0.00001)，美國 FDA 分別於 2019 年已核准 canagliflozin 治療糖尿病腎病變的適應症，2021 年核准 dapagliflozin 慢性腎臟病適應症。此類藥物分別對於心臟衰竭住院與慢性腎臟病惡化之風險下降的好處，甚至已在非糖尿病患者得到證實 [311-313]，台灣 TFDA 目前在不同 SGLT2 抑制劑已分別核准治療心臟衰竭或慢性腎臟病的適應症，未來此類藥物在慢性病照護的領域將持續扮演重要的角色。

(7) 口服類升糖素肽 -1 (glucagon-like peptide-1，GLP-1) 受體促效劑：Rybelsus® 是目前唯一上市的口服類升糖素肽 -1 受體促效劑，其成分為 semaglutide 加上吸收促進劑 SNAC 配製成口服形式，而從胃吸收。服用方式為每日一次口服給藥，需搭配少量的水 (最多半杯，相當於 120 毫升) 整顆吞服。病人服藥後應等待至少 30 分鐘再進食、喝水或服用其他口服藥物。Rybelsus® 起始劑量為每日 3 mg，持續一個月。一個月後，應將劑量增加到每日一次 7 mg 的維持劑量。維持每日一次 7 mg 至少一個月後，如需進一步改善血糖控制，可增加至每日一次 14 mg 的維持劑量。Rybelsus® 的各項試驗 [311] 總計納入 8,842 名第 2 型糖尿病隨機分配病人 (其中 5,169 人接受 Rybelsus® 治療)，包括 1,165 名中度腎功能不全病人。病人平均年齡為 61 歲 (18 至 92 歲)，其中 40% 為 ≥65 歲，8% 為 ≥75 歲。試驗將 Rybelsus® 的療效與安慰劑或活性對照 (sitagliptin、empagliflozin、liraglutide) 相互比較。Rybelsus® 的療效不受基準點的年齡、性別、人種、種族、體重、身體質量指數、糖尿病罹病時間、上胃腸道疾病、腎功能狀況影響。Rybelsus® 在統計上 HbA1c 顯著降低且體重減輕達 4.3 公斤。另外在一項雙盲試驗 (PIONEER 6) 中 [312]，3,183 名具有心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病病人，除接受標準療法外，隨機分配至每日一次 Rybelsus® 14 mg 或安慰劑。

觀察期間中位數為 16 個月。主要評估指標為隨機分配至首次發生任何重大心血管不良事件 (MACE) 的時間，包括心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風。Rybelsus® 在心血管事件（包括因心血管疾病死亡、發生非致死性心肌梗塞或中風）的風險上的統計，相較於安慰劑，並無顯著差異。但是，其中心血管疾病死亡風險減少 51% ((hazard ratio，0.49; 95% CI，0.27~0.92)，總死亡風險減少 49% (hazard ratio，0.51; 95% CI，0.31~0.84)。

一般認為第 2 型糖尿病是由於胰島素阻抗性和胰島 β 細胞功能逐漸衰退所致，而治療大多是在飲食控制配合運動，仍無法達到血糖控制目標後，才開始使用口服抗糖尿病藥物。目前建議在治療第 2 型糖尿病時，依照個別患者的特性，採用不同的治療方式。對大多數患者的治療原則，是盡可能地將血糖控制達標 (例如，糖化血色素小於 7% 或 6.5%)。及早使用多種低至中劑量的口服抗糖尿病藥物合併治療第 2 型糖尿病，是一種不錯的選擇，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用 [313]。選擇口服抗糖尿病藥物，可以依照患者不同的特性和因素來決定（表一）[314]，之後再適度調整使用藥物的種類和劑量，使患者的糖化血色素於 3-12 個月內達到治療的目標。在維持合理血糖控制的情況下，根據患者心腎合併症的風險，選擇具有實證的藥物 [308; 309]，應能進一步減少相關慢性併發症的發生。

種類	治療的建議與考量
雙胍類 Metformin	1. 病患合併肝、腎、心臟功能不全，低血氧時，不建議使用。 2. 腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m^2 時，禁止使用；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m^2 時，應減量使用。 3. 80 歲以上的第 2 型糖尿病患者，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。 4. 不會增加體重，單獨使用時，較少發生低血糖。 5. 可能有腸胃道的副作用。
促胰島素分泌劑 磺醯脲類 Gliclazide Glimepiride Glipizide Glibenclamide 非磺醯脲類 Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	1. 所有促胰島素分泌劑在降低血糖的效果上，大致相似。 2. 促胰島素分泌劑都可能引起低血糖或體重增加。 3. 對於低血糖風險較高的族群 (例如 : 老年患者，肝、腎功能不全，或血糖波動較大的患者)，考慮使用較短效的促胰島素分泌劑 (例如 : 非磺醯脲類)。 4. 非磺醯脲類 (Repaglinide、Nateglinide 和 Mitiglinide) 主要用於降低餐後血糖波動。
阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 Acarbose Miglitol	1. 可降低餐後血糖波動。 2. 可能有腸胃道的副作用。 3. 不會增加體重，單獨使用時不會發生低血糖。 4. 發生低血糖時，建議使用單醣 (例如 : 葡萄糖) 來治療。

(接續下一頁)

種類	治療的建議與考量
Thiazolidinedione Pioglitazone*	1. 患者肝功能不全（血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍），或紐約心臟協會（New York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級心臟衰竭時，不建議使用。 2. 約需 6-12 週才達到最大療效。 3. 可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象。 4. 若與胰島素合併使用，可能會增加水腫和鬱血性心衰竭的風險。
二肽基酶 -4 抑制劑 Sitagliptin Saxagliptin Vildagliptin Linagliptin Alogliptin	1. 可能產生輕微感染如鼻咽炎及產生急性胰臟炎等副作用。 2. 不會增加體重，單獨使用時，較少發生低血糖。 3. 除了 linagliptin 外，均需根據腎功能減少劑量。
鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	1. 較少發生低血糖，使用後通常可降低體重與血壓。 2. 會增加泌尿道與生殖器感染的風險。 3. 可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。
口服類升糖素肽 -1 受體促效劑 Rybelsus® (semaglutide)	1. 有腸胃道的副作用。 2. 顯著降低體重。 3. 可減少糖尿病心因性死亡及總死亡的風險。

*pioglitazone 相關的藥物安全性，請參考衛生福利部公告 [315]

註：

1. 不建議合併使用磺醯脲類與非磺醯脲類之促胰島素分泌劑。
2. 某些國家（例如：加拿大）不建議合併使用胰島素和 thiazolidinedione。
3. 嚴重心臟衰竭（紐約心臟協會 New York Heart Association，

NYHA，功能分類第 III 級和第 IV 級) 和急性心臟衰竭的患者，不建議使用 thiazolidinedione。

4. 二肽基酶 -4 抑制劑和類升糖素肽 -1 受體促效劑，對 18 歲以下的患者和孕婦的安全性和有效性尚未確定，因此目前不建議使用。
5. 使用複方的口服抗糖尿病藥物時，需注意複方藥物間彼此的交互作用。
6. 類升糖素肽 -1 受體促效劑單獨使用時，不會發生低血糖；但若和促胰島素分泌劑或胰島素同時使用，則需注意發生低血糖的風險。減少促胰島素分泌劑或胰島素的劑量可能會降低發生低血糖的風險。

建議：

1. 第 2 型糖尿病患者，需調整生活型態及飲食控制，若在診斷後 3 個月內，仍無法達到血糖治療目標時，可考慮使用口服抗糖尿病藥物。
2. 使用單一種類的口服抗糖尿病藥物，仍無法達到血糖治療目標時，可加上其他種類的口服抗糖尿病藥物，並考慮藥物動力學特性，希望能在 3-12 個月內達到血糖控制目標。
3. 建議依照患者個別情況，選擇口服抗糖尿病藥物的種類，減少可能發生低血糖的風險 (可參考表一)。除非有禁忌症或無法忍受藥物的副作用，否則建議以 metformin 為第 2 型糖尿病患者口服抗糖尿病藥物的首選。
4. 在維持合理血糖控制的情況下，根據患者心腎合併症的風險，選擇具有實證的藥物，應能進一步減少相關慢性併發症的發生。

3、胰島素

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
新診斷的第 2 型糖尿病人，具有明顯的症狀，且 / 或糖化血色素 ≧ 10%，且 / 或血糖≧ 300mg/dL，考慮以胰島素為起始治療。	低	中等建議	有 [316]
第 2 型糖尿病人經非藥物或非胰島素治療後，糖化血色素仍≥ 7.5% 或高於個別化目標值 1.5% 以上且合併高血糖症狀，建議先以胰島素治療。	高	中等建議	無
第 2 型糖尿病人的血糖無法達標時，不應該延遲胰島素治療。	中	中等建議	無
避免基礎胰島素使用過量 (≧ 0.5 U/kg)。	低	中等建議	無

1. 前言

胰島素是人體中調節葡萄糖代謝重要的荷爾蒙之一。如果體內胰島素的分泌不足或作用產生障礙時，將會導致血糖上升與糖尿病的發生。許多第 2 型糖尿病人都有使用胰島素的時機，若合併肝、腎功能不良、高血糖急症、感染症、住院期間或懷孕、或高血糖控制不佳時，此時建議接受胰島素的治療，以使上升的血糖，儘速恢復到控制目標。值得注意的是，醫療人員在說明上，要避免將注射胰島素作為一個威脅病人的方式，更不應解釋為控制失敗或是一種處罰。此外，飲食、自我監測血糖、調整胰島素的技能以及低血糖之處置，都是病人接受胰島素治療前應該給予的衛教。傳統的胰島素為人類胰島素，可依其皮下注射後發揮作用時間的快慢與長短，可分為短效、中效及預混型胰島素 [317]。近年來發展出來的胰島素類似物，改變了胰島素的蛋白結構，可使其於皮下注射後作用時

間更為迅速（速效胰島素類似物），或作用持續時間更久（長效胰島素類似物），也有預混型的劑型 [317]。胰島素投予路徑，除了使用空針或筆針皮下注射外，也有連續性皮下胰島素輸注的方式，能夠更有效將血糖控制穩定 [318]。

糖尿病罹病時間越長，胰島細胞功能也會逐漸衰退，此時病人就會面臨使用胰島素的問題 [319]。胰島素治療最重要的目標是使血糖儘量接近正常，並減少體重的增加與低血糖的發生 [320]。新診斷的第 2 型糖尿病人，如血糖太高 (例如高於 300 mg/dL 或是糖化血色素高於 10%)，且同時合併有症狀，例如：體重減輕、全身倦怠等，可先考慮使用胰島素來迅速矯正病人的高血糖與臨床症狀。合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，是臨床常見的起始注射做法，基礎胰島素的功效主要是可以抑制肝糖輸出，因而可降低空腹血糖，但對於餐後血糖的控制不一定有效，必要時需藉助口服抗糖尿病藥的效果。當合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，HbA1c 仍未達標時，就要考慮加上速效或短效的餐前胰島素治療，或加上類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (glucagon-likepeptide-1 receptor agnist，GLP-1 RA)，或轉換成二次餐前的預混胰島素。當使用二次注射治療，HbA1c 仍未達標時，建議基礎胰島素加上速效或短效的最大餐餐前胰島素治療，亦即轉換成”basal-bolus”注射治療，或二次餐前的預混胰島素轉換成三次餐前的預混胰島素 [319]。

2. 胰島素使用方式

(1) 基礎胰島素 (Basal insulin)

合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，是臨床常見的起始注射做法，基礎胰島素的劑量可由 0.1-0.2 U/kg/day 或 10U 開始。此時，建議每日監測血糖，直到血糖控制穩定下來之後。當病人熟悉胰島素治療之後，醫師或衛教師可以教導病人如何由血糖機的數值，來調整胰島素的劑量。

開始使用胰島素後，metformin 可以繼續使用 [321]。促胰島

素分泌劑（insulin secretagogues）也可以合併基礎胰島素使用，但若在開始使用 1 次以上餐前短 / 速效胰島素或預混型胰島素時，就建議停用。Thiazolidinedione 類藥物則建議減藥或停藥，以避免水腫及體重上升。當病人使用高劑量胰島素時，如果合併使用 Thiazolidinedione 或 SGLT2 inhibitors 可能會改善血糖而需要調降胰島素的劑量，但對於併用 SGLT2 inhibitors 時，勿過度減少胰島素劑量，以避免正常血糖的酮酸血症發生。

(2) 基礎胰島素加上速效或短效的餐前胰島素 (Basal-plus insulin)

如果基礎胰島素已調至可接受的空腹血糖值（或如果劑量為 >0.5 單位 / 公斤 / 天）並且 HbA1c 仍高於目標，請考慮推進到組合注射。

治療的一個做法是由每天三餐中，吃碳水化合物最多的那一餐開始使用餐前胰島素；需要時，也可三餐都使用餐前胰島素 [322]。開始使用時，可將起始劑量的 50% 做為基礎胰島素，另 50% 的劑量，則均分為三次，作為三餐前速效或短效胰島素的劑量，合適的比例則視個人飲食、運動、血糖監測結果與胰島素需求而定。在第 2 型糖尿病人，使用胰島素類似物或人類胰島素，都可有效降低糖化血色素，但胰島素類似物可減少餐後或半夜低血糖發生的機會，並能較有效的控制餐後高血糖。不過，考量部分病患的個別情況，包括胰島素抗性較高，血糖控制可以較寬鬆，較少低血糖機率，甚至藥物價格因素，傳統人類胰島素依舊可以選擇，仍有必要熟悉其用法 [323; 324]。考慮胰島素治療可導致的體重增加，因此使用時要注意飲食及運動，減少體重過重的問題 [325]。若是需要接受多次胰島素注射，也可以考慮使用胰島素幫浦 (連續性皮下胰島素注射，CSII)，以獲得穩定的血糖控制。

(3) 預混型的胰島素 (Premixed insulin)

預混型的胰島素在臨床使用上較為方便，但還是要考慮個人飲食形態、低血糖與對體重的影響 [326]。因為預混型胰島素其速效

（或短效）與中效的胰島素混合的比例是固定的，因此當病人飲食習慣改變時，就要注意是否要調整胰島素的劑型 (例如由 30:70 的預混型胰島素改為 50:50 的預混型胰島素，或是不使用預混型胰島素，改為 basal-bolus 注射方式等)，或是調整胰島素的劑量。此外，使用預混型胰島素時，要特別注意低血糖的衛教，讓病人能知道低血糖的症狀與處理方式。

(4) 複合劑型胰島素 (Co-formulation insulin)

Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) 是第一種結合兩種胰島素類似物的可溶性複合製劑，可提供有效的基礎和餐後血糖控制。IDegAsp 已證明可以有效的治療第 1 型糖尿病和第 2 型糖尿病。在第 2 型糖尿病中，它具有更低的低血糖風險和更高的安全性的優勢 [327]。所以 IDegAsp 可以在開始治療時用作為首選胰島素。它可以與任何主餐一起服用，不受時間限制。它也可以每天使用一次或每天兩次，與目前可用的胰島素相比，低血糖風險降低 [327]。IDegAsp 劑量調整還是需依血漿葡萄糖的監測，早晨劑量需求可能低於晚餐劑量。從每天兩次預混型胰島素切換到兩劑 IDegAsp 應將初始劑量減少 10-20%。

(5) 另外一類預混型的組合是基礎胰島素和 GLP-1 RA(表一)，這類固定比例的劑型結合兩類藥物優點，與強化胰島素方案比較來看，具有強效降糖作用、減輕體重效益和減少低血糖的優勢 [328-330]。

3. 總結

幾個重要的比較胰島素的研究中，可以獲得的結論：

1. 任何一種胰島素皆可以下降血糖及糖化血色素。
2. 所有的胰島素都有體重上升及低血糖的危險性。
3. 劑量愈大及調整劑量愈積極的病人，發生副作用的機會就愈高。

各種的胰島素劑型（表一）、注射方式、和其劑量調整的方法，各有其優缺點，建議視糖尿病人的情況、醫護人員的熟悉度、和病人的接受度，來選擇最恰當的治療方式，才能達到最佳的療效。胰島素治療的過程，病人要定時執行血糖自我監測，而醫師與衛教人員，則需定時檢視這些資料，作為胰島素調整的依據。此外也要注意病人，是否因積極的血糖控制，而增加其低血糖發生的機會。

表一：胰島素製劑列表

胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
速效胰島素			
Insulin lispro	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin aspart	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin glulisine	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
短效胰島素			
Regular insulin	30-60 分	2-3 小時	5-8 小時
中效胰島素			
NPH insulin	2-4 小時	4-10 小時	10-16 小時
長效胰島素			
Insulin glargine (U-100)	2-4 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin detemir (U-100)	1-3 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin glargine (U-300)	6 小時	無明顯高峰	36 小時（胰島素濃度達到穩定狀態至少需要 5 天）
Insulin degludec (U-100)	1 小時	無明顯高峰	42 小時（胰島素濃度達到穩定狀態需要 3-4 天）

（接續下一頁）

預混型胰島素			
70/30 human insulin	30-60 分	2-8 小時	10-16 小時
70/30 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
75/25 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
複合劑型胰島素			
70/30 insulin degludec/aspart	5-15 分	1-4 小時	42 小時
長效胰島素 /GLP-1 RA			
Glargine/Lixisenatide	2-4 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Degludec/Liraglutide	1 小時	無明顯高峰	42 小時

4、非胰島素及定例複方注射型抗糖尿病藥物

(一) 類升糖素肽 -1 (glucagon-like peptide-1，GLP-1) 受體促效劑治療

腸泌素 (incretin) 可調節體內葡萄糖代謝，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 (gastric inhibitory polypeptide or glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP) 二種。第 2 型糖尿病人其 GIP 促進胰島素分泌的功能降低 [331]，而 GLP-1 促進胰島素分泌的功能雖在生理濃度之下也降低，但給予超過生理濃度的 GLP-1 仍可發揮其促進胰島素分泌的功能 [331; 332]。GLP-1 受體的促效劑在血液中的半衰期較長，可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 [333]。此外，它可以減緩胃的排空，因此可以減少餐後血糖的上升，並減少飢餓感、增加飽足感覺，因此，具有減重的效果。這類藥物目前有二種製劑，（一）短效型 GLP-1 RA 製劑：利用自然界的希拉毒蜥 (Heloderma suspectum) 唾液取得 exendin-4 再行修飾。屬小分子可通過血腦障壁。在延緩胃排空以及餐後血糖下降方面，對比安慰劑有顯著效果。台灣無本類藥物 (單方)。（二）長

效型 GLP-1 RA 製劑：將人體存在的GLP-1 的少數胺基酸修飾，能減少 DPP-4 快速代謝，延長作用時間；台灣本類的單方藥物有：liraglutide、dulaglutide 及 semaglutide。注射後，可能會產生噁心、嘔吐、腹瀉等副作用，通常發生在注射前面幾週且為輕至中度的嚴重度，可藉由劑量慢慢調整或是與病人事先溝通衛教增加順從性 [334]。在流行病學的研究中發現可能與急性胰臟炎有相關 [335]，但是在後續的 GLP-1 受體的促效劑的心血管疾病的預後研究 (cardiovascular outcome trials，CVOTs) 的統合分析中並沒有發現增加胰臟炎的風險 [336]。Liraglutide，半衰期為 13 小時，使用方法是以筆針皮下注射，由每天 0.6 mg 開始，再依血糖控制狀況調整至每天 1.2 mg 或每天 1.8 mg，一天任何時間每日投予一次，建議睡前投予減低副作用。針對腎功能不全患者建議無需調整劑量 [337]，仿單上所示重度腎功能不全的患者 (eGFR<30 mL/min/1.73m^2)，包括末期腎病 (ESRD) 患者，使用 liraglutide 的經驗有限。第二種長效藥物為 dulaglutide，皮下注射後的最高血中濃度在 24 至 72 小時達到，建議起始劑量為0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次，最大的建議劑量是 1.5 mg 每週一次。針對包括末期腎病 (ESRD) 在內之腎功能不全病患進行的臨床藥理學研究，並未觀察到 dulaglutide 藥物動力學有臨床相關性的變化，但使用在嚴重腎功能不全或 ESRD 病患的臨床經驗有限。第三種長效藥物為 semaglutide，其半衰期約為一周，根據仿單建議起始劑量為每週一次皮下注射 0.25mg，連續四週後，增加至每週一次 0.5 mg，至少四週後，如果需要加強血糖控制，可增加至每週一次 1 mg。最大建議劑量為每週一次 1 mg。輕度、中度或重度腎功能不全的病人不需調整劑量，semaglutide 用於重度腎功能不全病人的經驗有限。Semaglutide 不建議用於 ESRD 的病人。

GLP-1 受體的促效劑在 CVOTs 中，liraglutide(LEADER)[338]、dulaglutide(REWIND)[339] 及 semaglutide(SUSTAIN-6)[340] 可 以降低心血管併發症之風險，並可減少糖尿病腎病變的發生，主要

還是在於巨觀蛋白尿的改善。此外在 SUSTAIN-6 研究中發現使用 semaglutide 與糖尿病眼病變風險增加有關 [340]。在一篇 GLP-1 受體的促效劑的 CVOTs 的統合性迴歸分析中發現使用 GLP-1 受體的促效劑與糖尿病眼病變風險增加無關，而可能與 HbA1c 的下降程度與糖尿病眼病變風險增加有關 [341]，但是長期的血糖改善對於眼病變的影響則目前尚無定論，需要更長時間的追蹤分析，因此建議在任何使用強效的降糖藥物的強化治療過程中，臨床醫師應注意眼病變的狀態變化 [341]。

GLP-1 receptor agonists

Trial	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide
3p MACE	**1.02** 0.89,1.17	**0.87** 0.78,0.97	**0.74** 0.58,0.95	**0.91** 0.83,1.00	**0.78** 0.68,0.90	**0.88** 0.79,0.99
CV death	**0.98** 0.78,1.22	**0.78** 0.66,0.93	**0.98** 0.65,1.48	**0.88** 0.76,1.02	**0.93** 0.73,1.19	**0.91** 0.78,1.06
Non-fatal MI	**1.03** 0.87,1.22	**0.88**% 0.75,1.03	**0.74** 0.51,1.08	**0.97** 0.85,1.10	**0.75**# 0.61,0.90	**0.96** 0.79,1.16
Non-fatal stroke	**1.12** 0.79,1.58	**0.89** 0.72,1.11	**0.61** 0.38,0.99	**0.85** 0.70,1.03	**0.86**$ 0.66,1.14	**0.76** 0.61,0.95
Hospital HF	**0.96** 0.75,1.23	**0.87** 0.73,1.05	**1.11** 0.77,1.61	**0.94** 0.78,1.13	**0.85** 0.70,1.04	**0.93**@ 0.77,1.12
All cause death	**0.94** 0.78,1.13	**0.85** 0.74,0.97	**1.05** 0.74,1.50	**0.86** 0.77,0.97	**0.95** 0.79,1.16	**0.90** 0.80,1.01

% If total MI (Fatal, non-fatal,and silent):0.86 (0.73-1.00), p value: 0.046
@. Hospital admission for heart failure or urgent visit
#.Fatal or non-fatal MI; $.Fatal or non-fatal stroke

(二) 定例複方 (FRC: Fixed-ratio combination): GLP-1 受體促效劑 + 基礎胰島素

目前在台灣本類藥物有 insulin glargine/lixisenatide 固定比例複方 (簡稱 iGlarlixi)，每個劑量單位含有 insulin glargine U100 1 unit 及 lixisenatide 0.5 μg (2:1 固定比例)，每支預填注射筆 3 mL 溶液內含有 insulin glargine 300 units 及 lixisenatide 150 μg。

複方當中的 insulin glargine 可調控空腹血糖，而 lixisenatide 可透過調控胰島素與升糖素以及延緩胃排空來控制餐後血糖。透過

固定比例設計，iGlarlixi 在施打時可等比例給予兩種降血糖藥物。劑量調整為根據患者自我量測血糖、並依基礎胰島素為基準調整。起始劑量乃依先前的抗糖尿病治療而定，且 lixisenatide 的起始建議劑量不得超過 10 μg，即 iGlarLixi 的起始建議劑量不得超過 20 個劑量單位。先前為口服治療之患者或使用小於 20 單位的基礎胰島素治療之患者，建議從 10 劑量單位為起始劑量；之前為使用大於或等於 20 單位基礎胰島素之患者，建議從 20 劑量單位為起始劑量。建議於餐前 1 小時內注射，每日一次。每日都固定在同一餐的餐前進行注射。

從第三期臨床試驗中可觀察到，iGlarlixi 對比單方使用 lixisenatide 及對比單方使用 insulin glargine，在 HbA1c 的改善上具有統計顯著意義 (p <0.0001) (LixiLan-O，LixiLan-L)[342; 343]，又因固定比例配方，其 lixisenatide 之劑量可隨基礎胰島素之劑量一起等比例緩慢調升，相較於”階段性調整劑量”之 lixisenatide，所引發的腸胃道副作用較低 (LixiLan-O)[343]。iGlarlixi 尚無使用於嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 < 30 mL/min) 或 ESRD 病人之治療經驗，不建議使用於嚴重腎功能不全或 ESRD 病人。

複方當中兩個成份分別有 CVOTs。在 ORIGIN 試驗中，Insulin glargine 施打組別與標準照護組的心血管事件發生率結果相似 [344]。Lixisenatide 的 ELIXA 試驗所收錄的 6068 位患者均為近期有急性冠心症的病患，在使用 lixisenatide 治療的組別，其心血管疾病的發生率與安慰劑組別相似 [345]。

附件：

* 針對 GLP-1 受體促效劑健保給付規範 (如 liraglutide、dulaglutide、lixisenatide 及 semaglutide):

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及 / 或 sulfonylurea 類藥物，且併用下列藥品之一持續 6 個月之後，HbA1c 仍高於 8.5% 以上之第 2 型糖尿病患者：(109/5/1)

(1)SGLT2 抑制劑

(2)DPP-4 抑制劑

(3)SGLT2 抑制劑合併 DPP-4 抑制劑複方藥品

(4)Insulin

2. 當患者已接受前述口服降血糖藥物，及 / 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及 / 或基礎胰島素併用。
3. 發生重大心血管事件，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之病人，於接受過最大耐受劑量的 metformin 後，仍無法理想控制血糖之第 2 型糖尿病患者，可考慮不須使用其他口服降血糖藥品而考慮使用 liraglutide 或 dulaglutide 或 semaglutide。(109/12/1)
4. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT2 抑制劑併用。
5. 109 年 5 月 1 日前已依生效前之給付規定使用本類藥物之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內定例容（109/8/1）

* 針對含 lixisenatide 及 insulin glargine 之定例複方製劑 (如 Soliqua) 之健保規範 :

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及 / 或 sulfonylurea 類藥物，且併用下列藥品之一持續 6 個月之後，HbA1c 仍高於 8.0% 以上之第 2 型糖尿病成人病人：(110/7/1)

(1)SGLT2 抑制劑

(2)DPP-4 抑制劑

(3)SGLT2 抑制劑合併 DPP-4 抑制劑複方藥品

(4)Insulin(每日劑量少於 60 單位)

2. 本品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT2 抑制劑併用。

5、代謝性手術

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有重度肥胖者 (BMI≥37.5kg/m^2)，建議接受代謝手術。	高	強烈建議	有 [346; 347]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有中度肥胖者 (BMI 32.5-37.4 kg/m^2)，經良好的生活型態及藥物治療後，血糖控制不良者，建議接受代謝手術；血糖控制良好者，也可以考慮接受代謝手術。	中	中等建議	有 [347; 348]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有輕度肥胖者 (BMI 27.5-32.4 kg/m^2)，經良好的生活型態及藥物治療 (含注射型之藥物及胰島素) 後，血糖控制不良者，可以考慮接受代謝手術。	中	中等建議	有 [349; 350]

1995 年 Dr. Pories 在 Annals of Surgery 發表了有關胃繞道手術，使 146 位第 2 型糖尿病人中之 121 位（82.9%）脫離了糖尿病 [351]，開啟了醫界有關糖尿病減重手術的相關研究。根據 Dr. Buchwald 於 2004 年發表在 JAMA 的統合分析，減重手術可以使糖尿病的緩解率達到 76.8%，同時血壓及血脂也得到大幅的改善 [352]。在 Swedish Obese Subjects 的研究中，更進一步顯示減重手術能減少肥胖病人長期的死亡率 [353]。而且一些研究也顯示，減重手術治療糖尿病是符合成本效益的 [354]。因此，近年來有關減重手術治療糖尿病成為醫界的熱門話題。而台灣本土的資料也顯示，減重手術對糖尿病的緩解率也有六到九成 [350; 355]。近年來糖尿病減重手術也常被稱為代謝性手術。

減重手術的術式

可分為非侵襲性與侵襲性兩類。其中非侵襲性的手術方式有胃內水球、十二指腸及空腸袖狀管等。侵襲性的手術方式則又分為限制型（restrictive type）、吸收不良型（malabsorptive type）及混合型（mixed type）。限制型的術式如：胃隔間手術、胃束帶手術、胃袖狀切除（胃縮小）手術和胃摺疊手術等。吸收不良型的術式如：膽胰分流併十二指腸轉位手術。混合型的術式如：胃繞道手術及十二指腸空腸繞道加袖狀胃切除等 [356]。目前以胃繞道及胃袖狀切除手術為糖尿病減重手術之主流。不同的術式對緩解糖尿病的成功率不同，而手術的風險及術後所衍生的健康問題也有所不同。胃繞道手術比胃束帶手術及胃袖狀切除手術對緩解糖尿病的成功率較高 [357; 358]，但是術後營養素之缺乏（如：鐵、鈣及多種維他命等）也較明顯，因此長期的追蹤和足夠的營養補充是很重要的 [359]。

糖尿病緩解的機轉及影響的因素

糖尿病的緩解率與病人的肥胖程度、糖尿病病史的長短、β 細胞分泌胰島素的殘存功能等因素有關。通常身體質量指數較高者，糖尿病史較短者，以及殘存胰島素分泌功能較佳者，其效果較好 [350; 360; 361]。根據本土的資料所作之研究報告顯示糖尿病病史少於四年，身體質量指數 ≥ 35 kg/m^2 及空腹 C- 胜肽 > 2.9 ng/mL，是預測減重手術後糖尿病是否能緩解的預測因子 [362]。另外也可以利用年齡、身體質量指數、空腹 C- 胜肽及糖尿病病史計算出糖尿病手術量表（Diabetes surgery score）以推估其治療糖尿病之成功率 [363]。使糖尿病緩解的確切機轉目前仍不清楚。以胃繞道手術而言，目前認為可能的機轉包括下列四項：第一是 Ghrelin 減少的效果。第二是飲食限制，伴隨體重下降的效果。第三是十二指腸（上腸道）隔絕的效果。第四是下腸道荷爾蒙（如：類升糖素肽 -1，peptide YY 等）上升的效果，再由上述四個因素來改善胰島素阻抗，和增加胰島細胞分泌胰島素的能力 [364; 365]。近年來許多研究發現膽酸、FGF-19 以及人體消化道微生物相（Microbiota）在代謝手

術後血糖之改善也發揮了重要的影響 [366]。

哪些糖尿病人適合採取手術治療？

傳統上是依據美國 NIH 的建議，針對身體質量指數 ≥ 35 kg/m^2 的第 2 型糖尿病人可考慮手術 [367]。過去健保對於減重手術的規範也是依照上述標準，但在 2020 年五月作了更改，把 BMI(身體質量指數) 的標準降低了 2.5 kg/m^2（表一）。另外一些研究發現對身體質量指數＜ 35 kg/m^2 的第 2 型糖尿病人，手術治療也能獲得某種程度的效果 [347; 348; 350]。而 2011 年國際糖尿病聯盟提出對身體質量指數介於 30-35 kg/m^2 之間的第 2 型糖尿病人，經藥物治療仍無法達到治療目標時，減重手術可以是一個替代的治療方式。甚至在亞洲族群可能可以把身體質量指數標準再降低 2.5 kg/m^2 [367]。2016 年由美國糖尿病學會及國際糖尿病聯盟等 45 個相關的組織，參與了第二次糖尿病手術高峰會，並發表了有關第 2 型糖尿病代謝手術的治療建議之共同聲明 [368]（圖一），主要的內容與 2011 年國際糖尿病聯盟的建議類似。

除了身體質量指數之外，還需要考量病人的年齡及其身體健康狀況（與手術風險有關），病人糖尿病病史的長短及殘存 β 細胞功能，病人對手術的期待和意願，以及手術後病人是否能遵從醫囑，執行長期的追蹤和營養素的補充等。

表一：減重手術之健保給付規範 (2020 年五月更新)

1. BMI 大於 37.5 kg/m^2，或 BMI 大於 32.5 kg/m^2 且合併有高危險併發症。高危險併發症如高血壓、睡眠呼吸中止症、第 2 型糖尿病（糖化血色素經內科治療後仍大於 7.5%）。
2. 減重門診治療（或門診相關佐證）滿半年，經運動及飲食控制半年以上。
3. 年齡在 20 至 65 歲之間。
4. 無其他內分泌疾病引起之病態性肥胖。
5. 無酗酒、嗑藥及其他精神疾病。
6. 精神狀態健全，經由精神科專科醫師會診認定無異常。

手術的風險與併發症

根據國外之報告，與減重手術相關之 30 天內死亡率為 0.1-0.3%，其中胃繞道手術之死亡率約 0.5%，胃束帶手術約為 0.1% [369]。其他的併發症，包括：縫合處之滲漏、傷口感染、出血、急性阻塞、潰瘍、傾倒症候群（dumping syndrome）、低血糖，以及心臟和肺部疾患等。另外，長期營養素的缺乏（如：鐵、葉酸、鈣和多種維他命等）可能引起貧血、骨質疏鬆及神經病變等併發症 [367]。

糖尿病減重手術的照顧

可以預期的是糖尿病人接受減重手術治療的個案會越來越多，對這些病人手術前的評估、手術期間的照顧及術後的長期追蹤是很重要的健康問題，建議要有跨領域的團隊，彼此合作來完成 [359]。一般來說，術前的評估包括：先排除一些內分泌疾病引起之肥胖（如：甲狀腺功能低下，庫欣氏症候群及多囊性卵巢症候群等）。由外科醫師、新陳代謝科醫師與精神科醫師評估該病人是否適合手術治療，由心臟科醫師、胸腔科醫師及麻醉科醫師評估手術風險，個案管理師向病人說明手術相關的問題、手術前後的注意事項與長期照顧的細節。手術期間的照顧除了一般減重手術須注意的事項外，還需要特別注重的是監測血糖、足夠的輸液補充和使用適量的胰島素等。術後要注意可能的併發症，例如：出血、急性阻塞、或縫合處滲漏等引起之症狀；專門的營養師給予病人飲食的指導，一般都需從使用流質食物開始，並注意“少量多餐，細嚼慢嚥”的原則；術後病人遵從長期的鐵、鈣、葉酸和多種維他命等的補充是很重要的 [367]。美國與減重手術相關的幾個醫學會於 2013 及 2019 年分別發表了更新版的臨床照顧指引，對減重手術前後之評估與照顧有很多重要的建議 [370; 371]。另外美國內分泌學會也在 2010 年發表了有關減重手術後之內分泌及營養處置，可供我們作參考 [372]。（表二）

表二：代謝手術後營養素補充之建議（胃繞道和胃袖狀切除術後）

每天服用兩粒成人綜合維他命（每粒都含有鐵、葉酸、維他命 B1 及脂溶性維他命等）作補充。在術後初期（即三至六個月內）應使用可咀嚼形式或發泡錠。
每天 1200 至 1500 毫克之元素鈣（包括食物中攝取，和以檸檬酸鈣補充劑方式分次服用），每天至少 3000 國際單位的維他命 D（調整至血中 25-OH vitamin D >30 ng/ml）。
補充足量的維他命 B12（例如：口服或舌下給予每天 350~1000 微克，皮下或肌肉注射每個月 1000 微克），使之維持在正常範圍內。
男性及非孕齡婦女每天至少 45~60 毫克的鐵，以含在綜合維他命內之方式補充。但對於孕齡婦女因為月經之流失，通常需要額外之鐵劑補充，甚至對於貧血嚴重者可能須注射鐵劑。

糖尿病減重手術後血糖的控制與追蹤

（一）緩解之定義：

目前對糖尿病緩解（remission）的定義仍各說紛紜，比較常被引用的是由 Buse 等人提出的定義 [373]。（表三）

表三：糖尿病緩解之定義

1. 部分緩解（partial remission）：血糖值低於糖尿病的診斷標準（空腹血糖：100~125 mg/dl，糖化血色素 < 6.5%），持續時間達一年以上，並且沒有使用抗糖尿病藥物治療。
2. 完全緩解（complete remission）：血糖值正常（空腹血糖：< 100 mg/dl，糖化血色素在正常範圍內），持續時間達一年以上，並且沒有使用抗糖尿病藥物治療。
3. 持續緩解（prolonged remission）：完全緩解達五年以上。

但許多研究所指的緩解（remission）、解除（resolution）及痊癒（cure）都有不同的意義，要仔細辨別。

（二）緩解率及復發率：

根據上述的緩解之定義，一個針對 1006 個接受減重手術的病人之回溯性研究顯示在術後 23 個月時糖尿病達到完全緩解的比率為 34.4% [374]。另外一個針對 177 個嚴重肥胖的糖尿病人之分析，顯示其中 43% 的人術後初期達到緩解，但後來又再復發 [375]。在 Swedish Obesity Subjects 研究中，追蹤兩年時糖尿病的緩解率為 72%，但追蹤十年時糖尿病的緩解率下降為 36% [129]。另外還有一些研究的緩解率及復發率有所不同，目前沒有一致的結果，仍須等待大型而長期的統合分析之結果。

（三）未緩解的因素：

根據一些觀察性的研究發現有些因素與減重手術後糖尿病的未緩解（non-remission）或再浮現（re-emergence）有關：年齡較大、男性、術前身體質量指數（BMI）較低、糖尿病罹病時間大於十年、術前已使用胰島素、術後體重減輕較少或有復胖、手術方式（吸收不良型優於限制型）、術前 β 細胞失能的嚴重度以及術後腸促胰泌素（incretin）的刺激效果不足等 [375]。

（四）減重手術後血糖之追蹤：

減重手術後之糖尿病病人仍須定期追蹤血糖及糖化血色素，若術後仍有殘餘糖尿病或者如果糖尿病復發，則依照一般糖尿病病人之追蹤方式。如果糖尿病達到部分緩解或完全緩解，手術後之前五年，至少每三至六個月追蹤一次空腹血漿葡萄糖及糖化血色素。手術滿五年後，至少每六至十二個月追蹤一次空腹血漿葡萄糖及糖化血色素。（圖二）

（五）殘餘糖尿病的治療：

關於減重手術後之殘餘糖尿病一般是指糖化血色素 > 7%，因此需要抗糖尿病藥物之治療。對於這些病人的藥物選擇還是以病人個別化考量為原則，而且目前仍無公認的指引可以參照。

在美國糖尿病學會的建議中，有改善胰島素阻抗效果的 metformin 是治療糖尿病的第一線用藥 [308]。對於糖尿病減重手術後殘餘之糖尿病或復發之糖尿病，一般認為，若沒有禁忌症的話，metformin 是優先選擇的藥物。尤其是手術後初期病人飲食量減少，使用 metformin 較不易產生低血糖。但有研究指出在胃繞道手術後的病人，其對 metformin 之吸收及生體可用率提高，因此可能需要減少劑量 [376]。至於 thiazolidinediones 雖然也可以改善胰島素阻抗而降低血糖，但因可能會增加體重，因此可能會不利於減重之效果。而 sulphonylureas 及 glinides 因有發生低血糖及惡化傾倒症候群（dumping syndrome）的風險，在手術後初期使用要很小心 [377]。GLP-1 agonists 及 DPP-4 inhibitors，有增加腸促胰素之作用，而且不易產生低血糖，因此是在 metformin 後的優先選擇 [378]。有研究顯示給予代謝手術後未緩解或再復發之糖尿病患者，使用 liraglutide 相對於安慰劑，在 26 周的追蹤中能有顯著的血糖改善及減重效果 [379]。至於 SGLT2 inhibitors，因同時具有降血糖、降血壓及減輕體重之效果，對於減重手術後殘餘之糖尿病或復發之糖尿病，是一個不錯的選擇，但因為手術後初期，水分攝取量可能不足，因此需要謹慎使用，同時也要注意生殖器黴菌感染及糖尿病酮酸血症之可能。有一個小型研究顯示在對於代謝手術後糖尿病再復發的病人，使用 canagliflozin 相對於安慰劑，能有顯著的降糖及減重效果，而且也能改善身體的脂肪組成 [380]。對於非胰島素之抗糖尿病藥控制不佳者，胰島素是治療的選擇 [378]。（圖二）

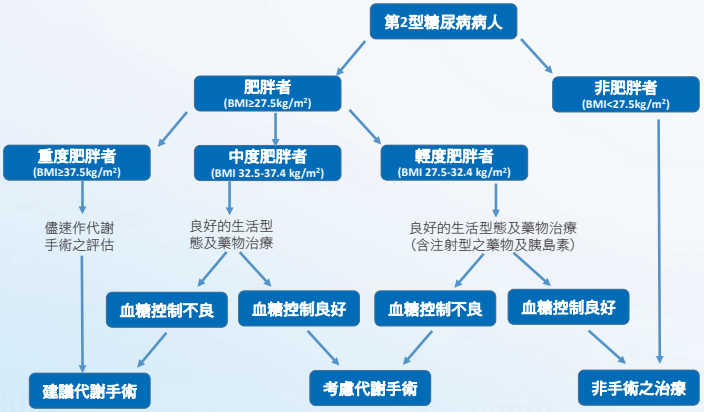
另外，我們應向病人說明術後需要持續的飲食控制及適當的運動，才能減少復胖及糖尿病復發的機率。

結語

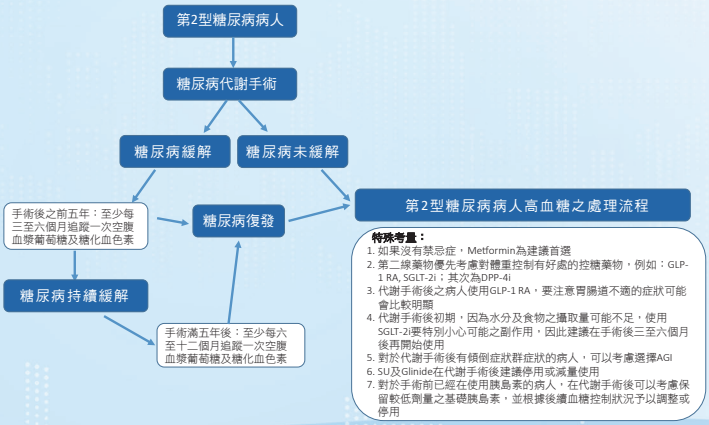
減重手術治療糖尿病有不錯的效果，但也有其風險和併發症，要能為病人帶來最大的益處，必需要有專業且有經驗的外科醫師，加上多科合作團隊的協助，在手術前後為病人提供仔細的評估和適切的照顧，並執行長期的追蹤，而病人本身也需要對此有清楚的認

知和良好的配合。減重手術對糖尿病之緩解或改善有非常顯著的效果，但是仍有一部分人無法緩解。也有一部分人術後緩解，但若干年後糖尿病又“復發”。因此糖尿病病人在接受減重手術後仍然需要定期追蹤血糖。若血糖超過目標，則建議給予適當的處置。

圖一：第二次糖尿病手術高峰會對第 2 型糖尿病代謝手術的治療建議（在非亞洲族群，BMI 之標準需增加 2.5 Kg/m^2）



圖二：第 2 型糖尿病病人代謝手術後糖尿病之追蹤及處理



第十二章 糖尿病的急性併發症

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病酮酸血症與高血糖高滲透壓狀態的治療，必須包括補充水分、胰島素以及校正電解質異常。	高	強烈建議	
糖尿病酮酸血症與高血糖高滲透壓狀態發生後，會增加病患急性期甚至長期的死亡風險。	中		有 [381-384]

糖尿病常見的急性併發症包括：(一) 糖尿病酮酸血症（Diabetic Ketoacidosis，DKA）[385; 386]；(二) 高血糖高滲透壓狀態（Hyperglycemic Hyperosmolar State，HHS）[385; 386]；(三) 低血糖。其中 (一) 糖尿病酮酸血症與 (二) 高血糖高滲透壓狀態，又稱高血糖危象 [387-389] 或高血糖急症 [390]。DKA 多見於較年輕（<65 歲）患者，而高血糖高滲透壓狀態 (HHS) 較常見於 65 歲以上。根據美國疾病控制與預防中心 (CDC) 的糖尿病監測系統，總體而言，年齡調整後的 DKA 住院率從 2000 年到 2009 年略有下降，然後反轉，從 2009 年到 2014 年穩步上升，年均增長率為 6.3%，住院死亡率從 1.1% 持續下降到 0.4% [391]。HHS 入院率低於 DKA，佔所有原發性糖尿病入院率不到 1%[389]。HHS 患者的死亡率在 10% 到 20% 之間，大約是 DKA 患者的 10 倍 [392]。根據過去研究 1980 年至 2009 年間，高血糖危象的死亡率下降 [393]。高血糖危象的死亡率主要是由於潛在的誘發性疾病，找出誘發因素對於治療與預防再次發生，是非常重要的。

以下簡介高血糖危象的治療原則。

（一）糖尿病酮酸血症（Diabetic Ketoacidosis，DKA）：

（1）致病機轉：

糖尿病酮酸血症，通常發生於第 1 型糖尿病人，也可能會發生於第 2 型糖尿病人。糖尿病酮酸血症主要臨床表現為高血糖，代謝性酸中毒和脫水現象。在極度胰島素缺乏狀態下，導致肝臟葡萄糖生成增加，而且周邊組織（例如：骨骼肌等）對葡萄糖攝取和利用下降，造成高血糖，使得血液的滲透壓隨著升高，而引起滲透性的利尿作用，並導致脫水現象。另因胰島素缺乏，升糖素過多，導致脂肪分解增加，造成血中游離脂肪酸濃度上升，因此運送到肝臟的游離脂肪酸增加，酮體的生成也就增加，最後造成酮酸血症，此外，糖尿病酮酸血症通常伴隨有促發因子，例如：肺炎，泌尿道感染，心肌梗塞，腦中風，胰臟炎，創傷，藥物（例如：olanzapine，鋰），以及突然停止注射胰島素，壓力或情緒變化等。

（2）症狀：

糖尿病酮酸血症的症狀，與體液流失和代謝性酸中毒有關，而且通常於發病 2 到 3 日內，即有明顯的症狀發生。早期症狀為多尿，遽渴，體重減輕，隨後可能出現神經症狀，包括嗜睡，對痛覺敏感度減低，甚至昏迷。其它常見的症狀包括氣促，噁心，嘔吐，腹部疼痛，丙酮水果味呼吸和深且快的呼吸（Kussmaul breathing）等。

（3）診斷 (表一)：

除了要注意症狀外，在檢驗上可以發現：

- 高血糖：通常高達 250-500 mg / dl，但也可能較低（即使血糖不高，如 200-250 mg / dl 之間 [387]，甚或血糖在正常範圍以內 ※，也不能完全排除發生的可能 [388]），血糖值也有可能出現更高的狀況（>800 mg / dl）。
- 代謝性酸血症：血清碳酸氫鹽（HCO3-）下降（少於 18 mEq / L），酸鹼值（pH）少於 7.30。
- 酮體反應：血中酮體由 + 至 +++ 都可能，尿中酮體呈強陽性。DKA 病患 會產生並積累三種酮體：乙醯乙酸（acetoacetic acid），β - 羥基丁酸（beta-hydroxybutyric acid），以及丙

酮（acetone）。其中丙酮是酮體而不是酸。如果尿液檢測呈陽性，通常會進行血清酮檢測。尿酮體可通過硝普鈉試驗檢測(nitroprusside tests)，而血清酮可通過硝普鈉試驗，或直接測定 β - 羥基丁酸鹽來檢測。β - 羥基丁酸水平的直接測定是最佳選擇，特別是用於監測對治療的反應 [394]。

◆ 硝普鈉測試（nitroprusside tests）—這種化學物質在乙醯乙酸存在下呈現紫色。用硝普鈉進行的尿酮體試劑片（Acetest）或試劑棒（Ketostix）被廣泛使用，幾分鐘內即可獲得結果。在診斷 DKA 時，血清檢測對於確定血清酮是否可以解釋高陰離子間隙的代謝性酸中毒是必要的。儘管硝普鈉反應廣泛用於檢測尿液中的酮體，但判斷時應考慮偽陰性和偽陽性結果。

◎ 偽陰性硝普鹽檢測——硝普鹽檢測對乙醯乙酸鹽以及丙酮 (較弱) 產生反應，但與 β - 羥基丁酸鹽不反應。這可能會導致診斷混淆。因為 β - 羥基丁酸在嚴重的 DKA 中是主要的酮酸來源。β - 羥基丁酸與乙醯乙酸的比例在正常受試者中約為 1:1，在 DKA 中可增加至高達 10:1。當乳酸性酸中毒與酮酸中毒共存時，該比例也會更增加。因此，儘管不常見，但在嚴重酮酸症的情況下，血清硝普鈉反應可能呈陰性。

◎ 偽陽性硝普鈉測試——偽陽性硝普鈉尿酮結果可由含有與硝普鈉反應的游離巰基的藥物產生例如：卡托普利，青黴胺，以及美司鈉（Captopril，penicillamine，and mesna）。

◆ 血清 β - 羥基丁酸的直接檢測—由於包括上述問題在內的多種原因，酮體的血清硝普鈉檢測已經被 β - 羥基丁酸的直接檢測所取代。血清 β - 羥基丁酸鹽的直接檢測將排除與硝普鈉檢測相關偽陽性與偽陰性問題。“酮酸”的理想測定是測量乙醯乙酸鹽和 β - 羥基丁酸鹽的濃度。快速即時用於測

量毛細血管血（capillary blood）β-羥基丁酸的床邊床旁（point of care）分析儀已經漸漸普及用於臨床。

- 電解質失衡：通常血中鈉離子濃度稍低，而鉀離子則正常或稍高。滲透壓個別差異較大，一般介於 300-320 mOsm / kg，而血液的陰離子間距 [血清陰離子間隙：Serum anion gap = Serum sodium - (serum chloride + bicarbonate)] 大於 10-12 mEq / L，血中尿素氮和肌酸酐濃度可能會上升 [387-389]。

※ 特殊狀況：正常血糖糖尿病酮酸血症（Euglycemic diabetic ketoacidosis）[388; 395]：有些患者在血糖並不特別高（血糖小於 200mg / dl）的情況仍發生酮酸血症，稱為正常血糖糖尿病酮酸血症，研究顯示正常血糖糖尿病酮酸血症可能佔糖尿病酮酸血症事件的 10%[381; 388]。可能病因包括最近減少使用胰島素，減少熱量攝入，重度酒精消耗，慢性肝病和糖原儲存障礙。另外，懷孕中的酮酸血症也可能以正常血糖表現；又最近使用 SGLT2 抑制劑也是導致正常血糖糖尿病酮酸血症的另一種可能的機制 [395]。「正常血糖值的糖尿病酮酸血症」對於臨床診治來說是一個挑戰，因為呈現不特別高的血糖值而被忽視，延遲了診斷與適當的處置。儘管血糖不高，糖尿病患者的酮酸血症仍然是危急的情況，必須盡快施以適當的治療 [388; 395]。

（4）處理方式：

原則上包括補充水分以改善體液不足並降低滲透壓，補充胰島素以降低血糖和抑制酮體的產生，補充電解質以矯正電解質失衡，另外，找出促發因子給予適當的治療也是治療中非常重要的一環。

- 補充水分：開始時，需快速補充水分，可在 0.5-1.0 小時內靜脈灌注生理食鹽水 10-20 ml / kg/hr，約為 1 L / hr（英國的建議治療的最初兩小時給予 1 L / hr）[382; 388; 389]。此時必需注意病人的心，腎臟功能，並且密切監測水分進出的狀況，以調整生理食鹽水的注射量與速度，並且根據病患生命徵象與電

解質（鈉離子濃度）情況調整輸液的成分 [389]。通常一位酮酸血症的病人，約缺水 3-6 L，治療期間需定時密切監測病人水分的進出量。

- 補充胰島素：可採取低劑量注射法，先給予負荷量約 10 U（或 0.1U/kg），然後利用靜脈注射幫浦，給予維持量約每小時每公斤 0.1 U，並定時監測病人血糖至少 1 小時監測 1 次，至血糖較為穩定時可改為 2 小時監測 1 次。若開始時血鉀低於 3.3 mEq / L，則宜於給予胰島素前先補充水分及鉀離子。一般而言，血糖的下降速率，約為每小時 50-75mg / dl 之間 [388; 389]。當血糖降至 200-250 mg / dl 左右時，可視病人的臨床症狀，將靜脈輸液，更換為含葡萄糖的點滴，以避免低血糖，至血中酮體消失時，才可考慮停止胰島素的靜脈幫浦灌注；但此時需注意，在停止靜脈注射胰島素前，需評估病人是否已能開始進食，如可以進食，需於停止靜脈注射胰島素前，給予皮下注射胰島素，以避免血中酮體，甚至酸血症再度出現。
- 補充電解質：若病人尿量正常，即可開始補充鉀離子，每小時給予 KCl（或 K2HPO4）20-40 mEq，若鉀離子濃度 > 5 mEq / L，則可暫緩補充鉀離子。需定時監測病人的電解質（鈉離子與鉀離子濃度建議至少 2-4 小時監測 1 次）。
- 同時治療促發因子（例如：感染症）。在治療過程中，可能發生低血糖，低血鉀，腦水腫，心臟衰竭，橫紋肌溶解症等，建議隨時注意，尤其血糖濃度建議緊密監測，至少 1 小時 1 次，至血糖較為穩定時可改為 2 小時 1 次，以及時預防低血糖。糖尿病酮酸血症的死亡率在早期約 5-10%，隨著對機轉的了解，足夠的胰島素補充與醫療的進步，明顯改善（有研究示相關死亡率已經從 1940 年代的 12% 降至 1945 年的 1.6%）[388]。

（二）高血糖高滲透壓狀態（Hyperglycemic Hyperosmolar State，HHS）：

（1）致病機轉：

大多發生於較年長的患者，經常伴有一些促發因子，例如：感染，腦中風，急性心肌梗塞，使用類固醇，或利尿劑等藥物，有些病人則是糖尿病的初發症狀主要表現肇因於高血糖，使得血漿滲透壓升高，引起滲透性的利尿作用，導致脫水現象和意識狀態逐漸變差，嚴重時會導致昏迷和休克。

（2）症狀：

高血糖高滲透壓狀態病人於疾病初期，症狀可表現出多尿，劇渴，體重減輕等，但也有可能表現出的臨床症狀並不明顯，而且病人的口渴感覺，與自行喝水的能力均變差。之後隨著血糖持續的升高，而可能出現神經症狀，包括嗜睡，對痛覺敏感度降低，甚至昏迷。

（3）診斷 (表一)：

除了要注意症狀外，在檢驗上可以發現：

- 高血糖，血糖濃度常高於 600 mg / dl [389]（英國將血糖 >30mmol/L 即定義符合此診斷，相當於 540mg/dl [388]），而且高達 1,000 mg / dl 的情況並不罕見。
- 高滲透壓：有效滲透壓一般高於 320 mOsm / kg。
- 酮體反應：血中和尿中一般不會有明顯的酮體反應。
- 電解質失衡：通常血中鈉離子濃度偏高，而鉀離子則稍低，正常或稍高。血液有效滲透壓一般高於 320 mOsm / kg。計算公式：有效 Posm = [2 x Na (mEq/L)] + [葡萄糖 (mg/dL) ÷ 18]，公式中的 Na 濃度是實際測量的血漿 Na 濃度，而不是校正後的 Na 濃度 [394]。血中尿素氮和肌酸酐濃度會上升。
- 一般情形下血中酸鹼值 > 7.30 且碳酸氫鹽 > 18mEq / L。

（4）處理方式：

大致與糖尿病酮酸血症相同，包括給予水分，胰島素，電解質和治療其它的合併症。由於高血糖高滲透壓狀態病人的缺水現象（約 8-10 L）常較糖尿病酮酸血症者（約 3-6L）更甚，故水分的補充需

要更積極（美國糖尿病學會建議靜脈灌注生理食鹽水 15-20 ml / kg/ hr，約為 1 L / hr；英國的建議治療的最初兩小時給予 1 L / hr[388; 389] ）。又因多數病人年齡較高，心血管，肺，腎臟功能可能較差，所以建議隨時注意血壓和尿量等變化，據以調整水分灌注量與速度，有時可能要監測中央靜脈壓，甚至要放置 Swan-Ganz 導管等，以測量肺動脈楔壓（楔壓），並且根據病患生命徵象與電解質（鈉離子濃度）情況調整輸液的成分。須注意嚴重高血糖時，鈉離子可能被低估，需進行校正 [389]。假性低血鈉受多種因素影響，造成不同參考文獻，各有不同校正法，例如：Corrected Na = measured Na + 2.4x(Glucose-100)/100 [383]；Corrected Na = measured Na + 1.6x(Glucose-100)/100 [384; 389] 。

須仔細評估是否有促發因子，並給予適當的治療。在治療過程中，可能發生低血糖，低血鉀，心臟衰竭，呼吸窘迫症候群等。血糖濃度建議緊密監測，至少 1 小時監測 1 次，至血糖較為穩定時可改為 2 小時監測 1 次，以調整胰島素劑量，並及時預防低血糖，鉀離子濃度建議至少 2-4 小時監測 1 次。一般而言，血糖的下降速率，約為每小時 50-75mg / dl 之間（英國建議約為 5 mmol/L/hr，相當 90 mg /dL/hr；滲透壓的校正控制在 3-8 mOsmol/kg/hr）[388; 389]。當血糖降至 250-300 mg / dl 左右時，可視病人的臨床症狀，將靜脈輸液，更換為含葡萄糖的點滴，以避免低血糖，至高滲透壓狀況得到緩解時，才考慮停止胰島素的靜脈幫浦灌注 [389]。高血糖高滲透壓狀態的死亡率較糖尿病酮酸血症高，約在 15%（過去研究報告約 5-16% [388]），死因主要與其它合併症有關，例如：感染（肺炎，泌尿道感染，敗血症），腦中風，心臟衰竭等，須隨時注意。

高血糖危象不僅僅在急性期增加死亡風險，根據台灣的健保資料庫相關研究顯示，糖尿病酮酸血症（DKA）與高血糖高滲透壓狀態（HHS）事件發生後，也會增加患者長期死亡風險，這樣的情況在老年與非老年病患都觀察得到，高血糖危象發生一個月內，死亡

風險最高，在高血糖危象事件發生 4-8 年後，仍對死亡風險增加有著顯著的影響 [396; 397]。此外，除了傳統已知的誘發因子，根據台灣本土相關研究，慢性胰臟炎病患是糖尿病酮酸血症（DKA）與高血糖高滲透壓狀態（HHS）的高危險群 [398]；而在預後因素方面，過去有針對台灣住院病患進行 15 年回溯研究發現，高齡和中風與 DKA 與 HHS 患者死亡率增加顯著相關，而心肌梗塞和較高的 Charlson 指數是 HHS 患者死亡率較高的重要預測因素 [399]。因此需積極預防這類糖尿病急性併發症的發生，並給予適當完整的治療避免後續合併症與後遺症產生。

表一 糖尿病酮酸血症（DKA）與高血糖高滲透壓狀態（HHS）的診斷條件

	DKA				HHS	
	Mild	Moderate	Severe	UK*	ADA	UK*
Glucose (mg/dL)	>250	>250	>250	>200	>600	>540
HCO_3 (mEq/L)	15–18	10 to < 15	<10	<15	>18	>20
Urine or Serum Ketone	Positive	Positive	Positive	Urine:>2+ on standard urine ketone sticks	Low	Low
動脈血中 pH	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00	<7.3	>7.30	>7.30
§ Urine Ketones	Positive	Positive	Positive	Positive	Small	Small
Serum ketones Nitroprusside reaction	Positive	Positive	Positive	Positive	Small	≤Small
Serum ketones Enzymatic assay of beta hydroxybutyrate (Normal range <0.6 mmol/L)¶	3-4	4-8	>8	Serum: > 3.0 mmol/L	<0.6	<0.6
Anion Gap	>10	>12	>12	Not applicable	Variable	
Effective Osmolality (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	Variable	>320	>320
Mental status	Alert	Alert/ drowsy	Stupor/ coma	Variable	Stupor/ coma	Conscious changes

*UK: United Kingdom 英國- 資料來源 Joint British Diabetes Societies， JBDS[382]
參考文獻 [382; 387; 389]
§ Nitroprusside reaction method
¶ Many assays for beta hydroxy butyrate can only report marked value as > 6.0 mmol/L

第十三章 低血糖

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
每次低血糖事件發生都必須仔細重新檢視相關風險因子。	中	強烈建議	
低血糖時，若病人意識清楚，可給予口服醣類 15-20 公克，例如：葡萄糖片（粉）、方糖、含糖飲料或食物。意識不清楚的病人，可給予靜脈注射葡萄糖（50%，20-50 毫升）或肌肉注射升糖素（0.5-1.0 毫克）。15 分鐘後，再檢測血糖，若仍有低血糖，則重複上述步驟。	中	強烈建議	
對不自覺低血糖，或曾發生嚴重低血糖的病人，建議放寬其血糖控制的目標，以避免發生嚴重低血糖，在沒有發生低血糖的狀況下 2-3 週後，有些病人低血糖不自覺的情形可恢復。	中	中等建議	有 [400]
對於認知功能不佳或是認知功能減退的患者，醫療照護團隊，以及病患本身都須對低血糖提高警覺。	中	強烈建議	有 [401; 402]

糖尿病患發生的低血糖是絕對或相對治療性藥物過量，以及病患對血漿葡萄糖濃度下降的生理和行為防禦受損（低血糖反應調節缺陷和低血糖自覺意識反應受損）相互作用的結果 [403]。低血糖的症狀包括：自主神經症狀 neurogenic symptoms: 發抖、顫動、

冒汗、心悸、脈搏加速、體溫變化、四肢刺感等感覺異常；以及中樞神經糖缺乏症狀 neuroglycopenic symptoms: 頭暈、虛弱、嗜睡、譫妄、意識模糊、癲癇發作和昏迷。嚴重長期的低血糖會導致糖尿病相關併發症增加以及認知功能受損，罕見的致命發作通常被認為是室性心律不整的結果 [403; 404]。老年人和長期糖尿病患者的不自覺低血糖症狀可能以中樞神經糖缺乏為主，缺乏自主神經症狀，發生原因為反向調節賀爾蒙的調節受損，減少或延緩自主神經症狀的產生，以及減少對於低血糖症狀的自覺 [403]。根據亞太地區 Real-life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) 研究顯示，在台灣約有近三成 (29.4%) 服用傳統口服糖尿病藥物的第 2 型糖尿病人過去曾發生過低血糖症狀，而這往往影響到病人服藥的遵從性 [400]，因此治療糖尿病時要儘量避免低血糖的發生。糖尿病的藥物尤其是長效磺醯脲類（chlorpropamide，glibenclamide）和胰島素較易導致低血糖的發生。肝、腎功能不全的病人與年長者發生低血糖之危險性較高；某些中藥、草藥可能含有降血糖成分，或影響肝腎功能，繼而可能引起低血糖。低血糖的發生率會因嚴格的血糖控制而增加，在英國前瞻性糖尿病研究 (UK Prospective Diabetes Study，簡稱 UKPDS) 中，加強治療組發生嚴重低血糖的機會較傳統治療組高；美國的 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）研究顯示，血糖加強治療組的死亡率較傳統治療組高，且兩組病人中曾發生嚴重低血糖者，死亡率都較不曾發生嚴重低血糖者高 [405]；ACCORD 後續追蹤結果顯示，若將加強治療組的糖化血色素控制目標，調整與傳統治療組相同，則 3.7 年的死亡率，兩組無統計學上差異 [406]；Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation （ADVANCE）研究結果也顯示，曾發生低血糖者，不管是大血管併發症、小血管併發症或死亡率，都較不曾發生低血糖者高 [407]；此外，對於第 2 型糖尿病人，低血糖的發生也會造成認知功能受損，並增加失智症的風險 [401;

402; 408; 409]。雖然低血糖很少致命，但仍可能產生嚴重的後遺症。嚴重低血糖也會增加髖關節骨折的機率 [410]。尤需注意半夜發生的低血糖事件較難監測和處理。低血糖的症狀有發抖、出汗、心悸等，也會造成一些怪異行為和少見的症狀，甚至昏迷。罹病較久者，有可能會發生沒有症狀的低血糖事件，稱為不自覺性低血糖 (hypoglycemia unawareness)， 需放寬其血糖控制的目標，以避免產生嚴重低血糖甚至昏迷。 在沒有發生低血糖的狀況下 2-3 週後，有些病人不自覺性低血糖的情形可改善 [411]。

如何避免發生嚴重的低血糖？

根據 2013 年美國糖尿病學會與內分泌學會低血糖工作小組所發表的低血糖共識，認為低血糖的嚴重程度並非以血糖值高低來區分，而是以症狀的嚴重度來定義，當病人發生低血糖事件時需他人協助處理，則定義為嚴重低血糖 [404; 412]。美國糖尿病學會照護指引將低血糖分成三個等級 (表一) [404; 413]：過去研究證據也指出嚴重低血糖會在年輕的第 1 型糖尿病人與年老的第 2 型糖尿病造成嚴重後遺症。此外，根據 ACCORD 研究顯示，認知功能的減退也會增加嚴重低血糖的風險 [414]。因此當我們在替病人設立血糖控制目標時，須先評估其認知功能 [401; 402; 404; 409; 415]。同樣的，在認知功能減退時，也要適當放寬血糖控制。在使用胰島素或促胰島素分泌劑等血糖藥之初，宜從低劑量開始，然後再根據病人血糖控制的情形，逐步增加其劑量。單獨使用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑、雙胍類、二肽基酶 -4 抑制劑、胰島素增敏劑 (thiazolidinedione)、鈉葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑製劑 (SGLT2 inhibitors)、或這些藥物合併使用較不會發生低血糖，但若合併促胰島素分泌劑或注射胰島素，則有可能發生低血糖的事件。其中，若低血糖發生於有使用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑時，建議使用葡萄糖等單醣類治療而非蔗糖。此外，過去在長期照護機構常使用短效胰島素當 sliding scale insulin therapy，往往造成血糖控制上的劇烈起伏，目前臨床上已不建議使用 [416]。

糖尿病人及其家屬要能辨識和緊急處理低血糖事件，當自我監測血糖低於 70 mg/dl 或有急速下降的趨勢時，要注意低血糖的發生。儘可能定時定量進食，運動前宜檢視血糖的高低並配和運動量的多寡，額外攝取含醣食物。注射胰島素的病人可酌減胰島素劑量，避免酗酒和空腹飲酒。罹患糖尿病的學童及其家長，最好讓老師知道該學生糖尿病的病情，在校內最好有人能夠辨識和緊急處理低血糖。

台灣近年相關研究，同樣呈現了低血糖與認知功能 / 失智症的雙向關聯 [402; 409]；糖尿病併發症的快速進展與嚴重低血糖的風險增加的關聯 [417]；低血糖事件與糖尿病腎臟疾病惡化以及末期腎病的關聯 [418; 419]。也有研究指出台灣第 2 型糖尿病患者在環境寒冷期間更容易發生低血糖，尤其是在冬季 [415]。

低血糖的處置

懷疑低血糖時，應立即檢測血糖，以確定診斷。如果無法檢測血糖，則建議視同低血糖處置。意識清楚的病人，給予口服醣類 15-20 g，例如：葡萄糖片（粉）、方糖、含糖飲料或食物。意識不清的病人給予靜脈注射 20-50 ml 的 50% 葡萄糖液或肌肉注射升糖素 0.5-1.0 mg。病人意識恢復後，建議立即給予口服醣類。美國糖尿病學會建議，應針對 2 級或 3 級低血糖風險較高的患者開立升糖素處方，病患的照護者、學校工作人員以及家人應該要知道升糖素放置位置以及使用方法，升糖素的緊急給予並不限於醫護人員 [404]。此外也建議曾發生不自覺性低血糖、或一次以上 3 級低血糖的患者，應該重新檢視生活飲食習慣與用藥策略 [404]。若低血糖是因長效磺醯脲類藥物或長效胰島素所造成，則低血糖的時間可能會延長，宜持續監測血糖至少 24-48 小時，可能需要長時間靜脈輸注葡萄糖，並住院觀察，查明低血糖的原因，再考量是否需要調整治療藥物或血糖控制目標 [404; 420]。

表一．低血糖分級

低血糖分級	血糖標準 / 描述
第一級 (Level 1)	血糖值 < 70 mg/dL (3.9 mmol/L) ≧ 54 mg/dL (3.0 mmol/L)
第二級 (Level 2)	血糖值 < 54 mg/dL (3.0 mmol/L)
第三級 (Level 3)	嚴重低血糖 身體或意識上需他人協助才能處理的嚴重狀況

根據 : Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care, 2021. 44(Suppl 1) page 80: Table 6.4—Classification of hypoglycemia 重製 [404]

第十四章 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
所有合併高血壓的糖尿病人皆應進行居家自我血壓監測。	中	中等建議	
血壓控制應根據風險差異給予個別化的控制目標。	高	強烈建議	
糖尿病人之血壓大於 140/90 mmHg 時建議給予降壓藥物治療。	高	強烈建議	
糖尿病人之血壓大於等於 160/90 mmHg 時建議一開始就合併兩種不同機轉的降壓藥物治療。	高	強烈建議	
針對合併高血壓的糖尿病人血壓控制目標應小於 140/90 mmHg。	高	強烈建議	
針對較高心血管疾病風險的高血壓糖尿病人血壓控制目標應小於 130/80 mmHg。	中	中等建議	
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。	中	中等建議	[147; 421]
高血壓的糖尿病患者應進行生活型態改變。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

針對患有蛋白尿或冠狀動脈疾病的糖尿病患者建議使用 RAAS blocker (ACEI 或 ARB) 為降壓用藥首選。	高	強烈建議	
不建議併用兩種 RAAS blocker。	高	強烈建議	
使用 RAAS blocker 或利尿劑應至少每年監測一次腎功能及血中鉀離子濃度。	中	中等建議	

(1) 高血壓的診斷

高血壓的定義為多次量測血壓值 ≧ 140/90 mmHg (表一) [422]，是一種極為常見的糖尿病共病症，也是引發心血管疾病、心臟衰竭、中風、腎臟病、視網膜病變等大、小血管病變的重要危險因子。根據 2019 台灣糖尿病年鑑資料顯示，大約有 54% 的新發第 2 型糖尿病個案在發病前一年已被診斷有高血壓 [423]。因此應鼓勵糖尿病病人例行居家血壓監測 (Home blood pressure self-monitoring) 以追蹤評量身體狀況以及用藥成效。 目前已有證據顯示相較於診間血壓監測 (office blood pressure monitoring)，居家血壓監測與罹患動脈粥樣硬化性心血管疾病風險之間的關聯性更強 [424; 425]，並且可以增加病人的服藥遵醫囑性以及減少心血管疾病之風險 [426]。透過居家血壓檢測或安排 24 小時動態血壓監測 (24-h ambulatory blood pressure monitoring) 也可用於診斷白袍高血壓 (white coat hypertension) 與隱性高血壓 (masked hypertension) [427]。

(2) 高血壓的治療目標

UKPDS 已明確顯示血壓越高帶來的併發症機會越高。而從 UKPDS post-trial 10 年的研究更發現，若病患無法持續地控制高血壓，則先前降低血壓所帶來的心血管事件與死亡率減少的好處將會

消失 [428; 429]。因此糖尿病患者的血壓控制不但要及早更要維持。不過目前針對糖尿病病人的理想血壓控制標準，多基於統合分析、觀察性研究、事後分析以及有限的隨機對照研究資料，且多著墨於第 2 型糖尿患者，而第 1 型糖尿病的血壓目標探索研究則更相對有限且證據力不足。所以糖尿病患者的血壓控制目標，各大學會之間仍存在不少分歧 (表 2)。基於缺乏足夠的研究證實積極控制血壓的好處，2014 年 the Eighth Joint National Committee (JNC 8) 建議糖尿病人開始使用降血壓藥物的時機為血壓 ≧ 140 /90mmHg 時，治療目標為 < 140/90 mmHg[430]。美國糖尿病學會 (ADA) 也於次年跟進，建議無論第 1 型或第 2 型糖尿病患若收縮壓 ≧ 140 mmHg 或舒張壓 ≥90 mmHg 時，建議開始使用降壓藥，治療目標為 < 140/90 mmHg。綜觀現有較高證據等級的研究一致性指出，將起始血壓高於 140/90mmHg 的糖尿病患者之血壓治療至 140/90 mmHg 以下，可有效地減少大、小血管的併發症 [431-435]。因此各國的指引大多以血壓 ≧ 140/90 mmHg 作為糖尿病患者接受高血壓治療的開始。

但血壓的控制似乎也不是越低就越好。由美國國立衛生研究院（NIH）資助針對 9361 位年齡≧ 50 歲、收縮壓≧ 130 mm Hg 且伴有至少一項其他心血管危險因素的高血壓患者所做的 Systolic Blood Pressure Intervention Trial(SPRINT) 研究發現，相較於控制血壓小於 140mmHg 的標準治療組，積極將收縮壓進一步降至 120 mmHg 以下還能減少高血壓患者 25% 的心血管風險和 27% 死亡。雖然有看到好處，不過積極治療組也發生了較多的不良反應事件。但是 SPRINT 並沒有收錄糖尿病患者 [436]。 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD BP trial) 則是唯一針對糖尿病患者血壓控制目標所做的隨機對照控制試驗。總共收錄了 4733 位曾有心血管病史或合併多重心血管疾病危險因子的第 2 型糖尿病人，比較積極治療 (收縮壓目標小於 120 mmHg) 和標準治療 (收縮壓目標介於 130-140 mmHg) 對於心血管保護之優

劣。最終，積極治療組平均收縮壓為 119.3 mmHg 而標準治療組平均血壓 133.5 mmHg。結果兩組在 primary end point (nonfatal MI、nonfatal stroke、CVD death) 並無統計學上的差異。唯獨腦中風方面，積極治療組有看到好處 (減少了 1.1% 的絕對風險)；不過，積極治療組相較於標準治療組也產生了較多的降壓導致的嚴重不良反應 (增加了 2 % 的絕對風險)，包括低血壓以及腎功能損傷 [437]。此外值得注意的是，ACCORD BP 與 SPRINT 採用自動化診間血壓監測 (automated office blood pressure measurement，AOBP) 而非傳統的診間血壓作為量測法，研究顯示 AOBP 的數值大約會比傳統診間血壓低 5-10mmHg[438]。因此研究中積極治療組的血壓目標值 120mmHg 對應到臨床的診間血壓應當視為接近 130mmHg。

而後續幾篇統合分析的結果都發現，使用降血壓藥治療初始收縮壓大於 140 mmHg 的糖尿病人或將治療目標設定為不低於 130mmHg 者，可以減少心血管併發症及死亡率。反之若治療起始收縮壓已低於 140 mmHg 者，或將治療目標設定為低於 130mmHg 則除了仍能減少中風、視網膜病變或蛋白尿發生外，並無法進一步減少心衰竭、心肌梗塞、以及心因性死亡，且會增加低血壓相關的不良事件影響生活品質 [431-433; 435]。甚至 Brunström M et al. 研究顯示，治療前收縮壓已低於 140 mmHg 者，接受進一步的降壓治療反而可能會增加心血管死亡率 [433]。

至於理想的舒張壓控制目標究竟為何，The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study 算是最具指標性的一項研究了。HOT study 收錄了 18790 位來自 26 個國家舒張壓 100-115 mmHg 的高血壓患者，隨機分派為舒張壓控制目標≦ 90, ≦ 85, ≦ 80 mmHg。針對其中 1501 位合併有糖尿病的高血壓患者的次分析發現，相較於≦ 90，舒張壓控制在≦ 80 者減少了 51% 的心血管事件發生 [439]。但是基於糖尿病患者只佔整個 HOT study 的一小部分，且是次分析結果，證據強度較為不足；且該研究當初糖尿病患者的診斷標準是採用空腹血糖 >140 mg/dl，與現今診斷標準 126 有所差異，

因此 HOT study 的研究結果能否一體適用至現今糖尿病患是存在疑問的。所以是否該根據 HOT study 研究結果以≦ 80mmHg 來當作糖尿病患者的舒張壓控制標準，仍有爭議。

因此糖尿病患者的血壓控制在 140/90 mmHg 以下可明顯減少心血管併發症及死亡，控制在 130/80 mmHg 以下仍有證據顯示可繼續減少腦中風、視網膜病變以及蛋白尿的發生，但要同時注意降低血壓所帶來的併發風險。此外，考量到亞洲人的血壓與腦中風的關聯性較強，因此也有學者建議亞洲的糖尿病人血壓應以降至 130/80 mmHg 以下為目標 [440]。

2019 年歐洲心臟學會與歐洲糖尿病研究學會聯合發表了糖尿病治療的指引將糖尿病人的血壓標準從 2013 年版的一律 < 140/85 mmHg， 修改成血壓控制應設定個別化目標。針對一般糖尿病人收縮壓控制目標建議為 130 mmHg，若無不良反應則可進一步將血壓降至 130mmHg 以下，但勿低於 120 mmHg；年齡 >65 歲以上長者之收縮壓控制目標設定為 130-140 mmHg；若患者合併有腦中風或慢性腎臟病高風險則建議血壓控制目標為 130 mmHg 以下。舒張壓控制目標則建議小於 80mmHg 但勿低於 70mmHg[441]。台灣心臟學會暨高血壓學會著重於積極控制血壓對減少腦中風的好處，也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[442]。美國糖尿病學會發佈的指引則建議一般低心血管風險 (10 年動脈粥樣硬化性心血管疾病風險 < 15%) 者將血壓控制在 140/90 mmHg 之下。而高風險者 (10 年動脈粥樣硬化性心血管疾病風險 >15%) 或臨床上已被診斷有心血管疾病者 (尤其是腦中風)，在病人可承受的情況下將血壓進一步控制在 130/80 mmHg 以下 [427]；另外也提到針對某些健康狀況不佳無法承受積極控制血壓帶來的潛在風險的老年族群，可適度放寬血壓限制 [443]。

總而言之，目前各大學會對於糖尿病患者的血壓控制目標不一。例如美國糖尿病學會 (ADA)、JNC-8 及英國 NICE 指引以低於

140/90 mmHg 為控制目標，其餘則多以 130/80 mmHg 為目標 (詳見表二)。無論採用何者作為標準，值得注意的是，在臨床研究中所測得的血壓往往會比現實生活中的測得的診間血壓要來的低，且資料顯示其中差距可達 10/5-12/12 mmHg [444-446]。因此若採取較低的血壓作為糖尿病患者的控制目標，如 < 130/80 mmHg，同時也更要注意是否有過度診斷或過度治療進而產生不良事件的風險。

綜合以上所述，本會建議糖尿病人的血壓目標訂為 <140/90 mmHg。另外針對高心血管疾病風險及蛋白尿患者，目標為 <130/80 mmHg。而針對 65 歲以上長者，如果健康狀態不佳 (例如末期慢性病、認知障礙或身體機能異常) 者目標則調整為 <150/90 mmHg。就如同血糖控制標準一般。每位患者血壓的目標值設定也不應該是一以貫之。理想的血壓標準應當進行個人化考量；除了危險因子外，也應將患者的健康狀態、治療的耐受性與生活品質納入考量，並透過醫病共享決策而擬定才是。

(3) 高血壓的治療策略

- 生活型態改變 (Lifestyle intervention)

生活型態改變對於血壓的控制十分重要，美國糖尿病學會建議當糖尿病人的收縮壓高於 120 mmHg 或舒張壓高於 80 mmHg 時，應開始調整生活型態。內容包含增加運動量 (建議有氧運動及肌力訓練)、減重 (如果病人體重過重)、建議 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Style 飲食 [447]、限制每日鈉攝取 (< 2.3g/day) 並增加鉀攝取 (每天 8-10 份蔬果)、低脂食物及避免過量飲酒 [443]。此外也有研究顯示，地中海飲食可以有效改善血壓 [448; 449]。

- 藥物治療 (Pharmacologic interventions)

當病人的血壓大於 140/90 mmHg 時，除了生活型態改變之外也應該即時使用藥物治療使血壓達標。除了高血壓外，糖尿病本身也是心血管、慢性腎臟疾病的危險因子。因此建議糖尿病患者第一

線的降血壓用藥應當選用具有降低心血管或腎臟疾病風險實證的藥物為佳。研究顯示血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEI)[450; 451]、血管張力素受體拮抗劑 (ARB)[450; 451]、thiazide 類的利尿劑 [452]、dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑 (DHP-CCB)[453] 以上四種降血壓藥物對降低整體死亡率，並對於心臟血管、腦血管和腎臟有所助益此。此外也發現此一助益主要是源於”降血壓本身”的效果，而非所使用的”降壓藥物種類”[454]。因此 JNC-8 與美國糖尿病學會都建議針對一般的高血壓的糖尿病患者，起始的降血壓藥物可從 thiazide/thiazide-like diuretics、DHP-CCB、ACEI 或 ARB 四類中的藥物擇一使用。但病人若同時診斷有冠狀動脈疾病或是蛋白尿則應建議首選 ACEI 或 ARB 作第一線降壓藥物以減緩心、腎疾病惡化 [427; 455-458]。

高血壓的糖尿病患者常常需要一種以上的降壓藥物來控制血壓。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，可預期使患者收縮壓下降 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，則只能使收縮壓多下降 2 mmHg，舒張壓多下降 1 mmHg。但是如果使用兩種不同降壓機轉的藥物，則血壓下降的程度是個別使用的總和 (即收縮壓下降 20 mmHg，舒張壓下降 10 mmHg)。這也呼應了美國糖尿病學會的指引建議，當病人起始血壓介於 140/90 - 160/100 mmHg 時，可先用一種降壓藥即可。當病人一開始的血壓就超過 160/90 mmHg 時，則應該直接併用兩種不同機轉的降壓藥物 [459; 460]。

值得注意的是 ACEI 與 ARB 不建議同時使用。研究顯示將 ACEI 與 ARB 併用相較於單獨使用，並無法進一步下降心血管事件、糖尿病腎病變及死亡率。反而可能會增加高血鉀與急性腎臟損傷的機會。因此不建議 RAAS Blockers 間相互併用 [461; 462]。除此之外，乙型阻斷劑 (Beta-blockers) 與 thiazide 類的利尿劑有報告指出會增

加新生糖尿病，因此不建議用於 Pre-DM 的族群。不過有證據顯示 beta-blockers 中 nebivolol 對於血糖的影響可能相對較少 [463]。

若病人已使用 3 種以上 (其中須包含 diuretic) 的降血壓藥物，其血壓仍 ≥ 140/90 mmHg，在確認病人之生活型態已改變且有按時服藥無誤後，則定義為頑固性高血壓 (resistant hypertension)。建議先排除繼發性高血壓的可能性，適度轉介至專門科別；並可試著加上醛固酮受體拮抗劑 (minieralcorticoid receptor antagonist) 進一步控制血壓。Minieralcorticoid receptor antagonist 除了改善血壓外，也有證據顯示能減少蛋白尿並帶來心血管益處 [464-466]。不過搭配 ACEI 或 ARB 使用可能更容易引發高血鉀，故使用後須小心監測血鉀變化。

另外需要注意當患者使用 ACEI、ARB 或利尿劑時也有可能產生急性腎衰竭或血鉀異常的副作用，故建議至少每年要追蹤一次腎臟功能與血中鉀離子濃度。

除此之外，近年來有證據顯示睡覺時血壓偏高 (absence of nocturnal blood pressure dipping) 發生心血管疾病的機率也較高 [467]。部分研究也顯示了將至少一種血壓藥移到睡前使用可減少心血管事件的發生 [468]。因此美國糖尿病學會治療指引有建議合併高血壓的糖尿病人若有用降血壓藥，可考慮將至少一種降壓藥置於就寢前服用 [427]。

表一：高血壓的診斷標準與分級 [422]

	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	160-179　或	100-109

（接續下一頁）

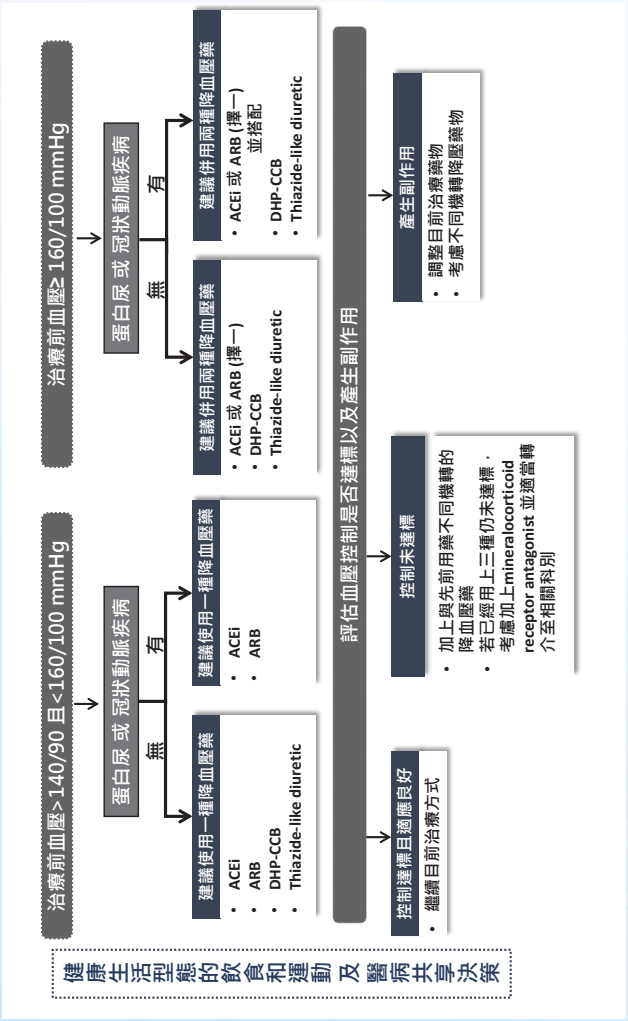
第 3 期高血壓	≧ 180 或	≧ 110
孤立性收縮期高血壓	≧ 140 且	< 90

表二：糖尿病患者的血壓控制目標

美洲、歐洲			亞洲		
Guidelines identifier, year	Target populations	Office BP targets (mm Hg)	Guidelines identifier, year	Target populations	Office BP targets (mm Hg)
ADA, 2021[443]	DM	<140/90	KDA, 2019[469]	DM	BP <140/85
ISH, 2020 [470]	DM	<130/80	JSH, 2019[471]	DM	BP <130/80
NICE, 2019 [472]	DM	<140/90	KSH, 2018[472]	DM	BP <140/85
ESC/EASD, 2019[441]	DM	120/70≤ BP ≤130/80	DAROC, 2018[473]	DM	BP <140/90
CDA, 2018[474]	DM	BP <130/80	TSOC/THS, 2017[442]	DM	BP <130/80
VA/DoD, 2017[475]	DM	BP <140/80	MOH, 2017[476]	DM	BP <140/80
ACC/AHA, 2017[477]	DM	BP <130/80	JDS, 2016[478]	DM	BP <130/80
AACE/ACE, 2015[479]	DM	BP <130/80	NHFA, 2016[480]	DM	BP <140/90
JNC 8, 2014[430]	DM	BP <140/90			

ADA, American Diabetes Association; ISH, International Society of Hypertension; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; ESC, European Society of Cardiology; EASD, European Association for the Study of Diabetes; CDA, Canadian Diabetes Association; VA/DoD, U.S. Department of Veterans Affairs and Department of Defense; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists; JNC 8, Eighth Joint National Committee; KDA, Korean Diabetes Association ; JSH, Japanese Society of Hypertension; KSH, Korean Society of Hypertension; DAROC, Diabetes Association of R.O.C; TSOC, Taiwan Society of Cardiology ; THS, Taiwan Hypertension Society; MOH, Ministry of Health, Singapore; JDS, Japan Diabetes Society; NHFA, National Heart Foundation of Australia

圖一：糖尿病患者高血壓的處理流程圖



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 50%。	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。	高	強烈建議	
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 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑以達低密度脂蛋白膽固醇治療目標。	高	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 [481]。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)。針對血脂異常，生活型態的介入及藥物治療均應被納入管理計畫。

表一、血脂的目標建議：

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

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% [482]。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% [483-487]。

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，sub-group analysis 及 meta-analysis)，糖尿病人使用 statins，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 [488-495]。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及減少心血管事件的發生與死亡率。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 < 100mg/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為使用中 / 強度效果 statins (分別降低低密度脂蛋白膽固醇 30% -49% 與 50% 以上) (表二)。使用 statins 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。

表二、中 / 強度效果 statins：

High-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by≥50%)	Moderate-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by 30-49%)
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Pitavastatin 1-4 mg
*Once-daily dosing. XL, extended release.	

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時，應該先進行血糖的控制及飲食的調整，當三酸甘油酯 ≥500 mg/dl 時，應評估可能的繼發性原因包括可能導致三酸甘油酯升高的藥物，病患需減輕體重和戒酒 [496]，並考慮藥物治療以降低急性胰臟炎的風險。在 FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes 研究中 [497]，fibrates 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 [498]。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 [499]。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% [500]。Omega-3 在台灣一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行研究，在三酸甘油酯介於 200-1000 mg/dl 的成人，給予 omega-3 每天 2 克、4 克或安慰劑，共持續八週。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）[501]。FDA 建議 omega-3 fatty acid 在三酸甘油酯 ≥ 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 (見表三)。在已使用 statin 的病患不建議合併使用 gemfibrozil，omega-3 fatty acid 則無此禁忌。

在研究純 EPA 的二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl) 減少心血管事件的 REDUCE-IT 試驗，納入 8,179 名已接受 statins 類藥物治療且三酸甘油酯中度升高（135–499 mg/dL，中位基線為 216 mg/dL）的成人，他們需已確診為心血管疾病（次發性預防族群）或糖尿病加上至少一種其他心血管危險因素（一級預防族群）。患者被隨機分配到 icosapent ethyl 4 克 / 天（2 克，每天兩次，隨餐服用）或安慰劑組。證明在患有或不患有糖尿病的患者中 icosapent ethyl 均可減少主要終點組合包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的相對風險 25%（P<0.001）。心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性中風的複合風險降低了 26% (P < 0.001)。與安慰劑組相比，icosapent ethyl 組的其他缺血性終點顯著降低，包括心血管死亡，減少了 20% (P = 0.03)。和安慰劑組相較 icosapent ethyl 組發生不良事件和嚴重不良事件的患者比例相似。應該注意的是，REDUCE-IT 試驗的結果不應外推到其他缺乏同等證據的 omega-3 fatty acid 產品 [502]。例如，在血脂異常和高心血管風險動脈粥樣硬化患者（其中 70% 患有糖尿病）使用 statins 類藥物治療的同時，每天添加 4 克 含二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的 omega-3 fatty acid 製劑與對

照服用玉米油組相比，主要心血管事件的風險並未降低 [503]。

表三、血脂藥物根據腎功能劑量調整：

eGFR(ml/min/1.73m^2)				
藥物	≥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	
Pitavastation	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

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 ≥50 歲，低密度脂蛋白膽固醇 ≥50 mg/dl， 其中糖尿病人約佔 27%， 比較 simvastatin 合併 ezetimibe 和 simvastatin 單獨治療，結果發現合併治療可進一步減少心血管事件約 14.4%，因此建議符合上述條件的糖尿病人可接受 statins 加 ezetimibe 的合併治療 [504]。另外建議若病人無法承受高強度 statins 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 [505]。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 ≤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 [506]。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 抑制劑 :

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 抑制劑。研究顯示 PCSK9 抑制劑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%[507; 508]。因此建議如果糖尿病人不能忍受高劑量 statins 或使用高劑量 statins 後，低密度脂蛋白膽固醇未能達到目標，可以使用 statins 加 PCSK9 抑制劑合併治療。在已有 ASCVD 和其他高風險特徵的患者已接受最大耐受劑量 statins 類藥物治療治療試驗中 (FOURIER 皮下注射 evolocumab)，糖尿病患者亞組 (佔受試者 40%) 的心血管死亡、心肌梗塞、中風、心絞痛住院或血管重建的複合結局風險減少與總體實驗組有一致的益處 [509]。另外在收納近期患有急性冠脈綜合徵的患者的 ODYSSEY OUTCOMES (Alirocumab 皮下注射治療，其中 28.8% 患有糖尿病) 試驗中，與糖尿病前期患者（1.2% [0.0-2.4]）或正常血糖 (1.2% [–0.3 至 2.7]) 者相比，alirocumab 加 statins 類藥物合併治療可使糖尿病患者主要終點發生率有更大的絕對降幅（2.3% [95%CI 0.4–4.2]））[510]。

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，而且可能增加包括缺血性腦中風在內的副作用 [511]。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)。

5. 使用 statins 類藥物的糖尿病風險：

一項包含 91,140 名參與者的 13 項隨機 statins 類試驗的薈萃分析顯示，新診斷為糖尿病的比值比為 1.09，因此，平均 255 名患者中接受 statins 類藥物治療 4 年會導致 1 例糖尿病，但同時預防 5.4 名患者的血管事件 [512]。總體而言使用 statins 類藥物會增加發生糖尿病的絕對風險增加很小 [513]，可能僅限於具有糖尿病危險因素的人群。但即使是糖尿病風險最高的患者使用 statins 類藥物降低心血管事件風險發生率遠遠超過增加糖尿病發病的風險 [514]。

6. 降脂藥物和認知功能：

儘管有人擔心降脂藥物對認知功能有潛在的不利影響，但有幾條證據反對這種關聯，目前沒有證據支持 statins 類藥物或其他降脂藥物可能導致認知功能障礙或癡呆的擔憂，不應阻止將其用於 ASCVD 高風險糖尿病患者 [515]。

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 歲且有心血管疾病危險因子的糖尿病患者，若出血風險不高，經與患者詳細討論，其好處與出血風險，也許可以考慮 aspirin 每日 75-162 mg 作為初級預防。	低	中等建議	無
70 歲以上的長者，因為出血的風險高於好處，一般而言，不建議使用 aspirin 作為初級預防。	高	強烈建議	無
次級預防			
有心血管疾病史的糖尿病患者，皆應使用 aspirin 每日 75-162mg 作為次級預防。	高	強烈建議	無
對於急性冠心症的糖尿病人，建議 low dose aspirin 併用 ADPP2Y12 receptor antagonist (dual anti-platelet therapy) 一年，此類病人若出血風險低者，應考慮長期使用 dual anti-platelet therapy。	高	強烈建議	無
對於出血風險低者，穩定性冠心病 (stable coronary disease) 或有周邊動脈疾病患者，應該考慮使用 aspirin 併用 low-dose ribaroxaban，以預防周邊動脈疾病及心血管事件。	高	強烈建議	無

糖尿病人罹患心血管疾病的風險，為正常人的 2-4 倍，原因與糖尿病人血管內皮細胞一氧化氮產生減少、更新率增加、構造改變、鈣離子濃度及活性增加等因素有關。這些因素會導致血小板功能異常，進而增加心血管事件的風險 [516] 。因此，抗血小板治療藥物用於糖尿病人初級或次級預防，有其學理上的根據。臨床上，常用的抗血小板治療藥物，分成三大類：cyclooxygenase (COX-1) inhibitors (aspirin)、ADPP2Y12 receptor antagonists [目前 有 clopidogrel，ticagrelor，prasugrel，cangrelor 及 ticlopidine（已很少使用）] 及 Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists。抗凝血治療藥物以 Novel oral anticoagulants (NOACs) (dabigatran，ribaroxaban，apixaban 及 endoxaban) 為主。本節主要闡述，單用 aspirin、aspirin 合併 ADPP2Y12 receptor antagonists 及 aspirin 合併 NOACs 用於初級或次級預防的現況。因每大類約有 4-5 種藥物，本節僅作概論，不作各別藥物臨床試驗結果的介紹。

Aspirin

對於曾經罹患心肌梗塞或缺血性腦中風的病人，有強烈證據支持 aspirin，可降低心血管的再發率及死亡率 (次級預防) [517]。因此，強烈建議 aspirin 每日 75-162 mg 用於此類病人，以減少心血管事件的再發生 [517]。至於 Aspirin 作為糖尿病人初級預防，因過去的研究結果不一致，仍有爭論。早期 (2009 年) 的薈萃分析 [518] (95,000 位參與者，約 4000 位糖尿病人) 顯示，aspirin 對心血管疾病有初級預防效果，可降低 12% 嚴重血管事件，其效果主要來自非致死性心肌梗塞。但是，對於致死性冠狀動脈性心臟病及腦中風，則僅有 5% 的降低，且未達統計學上的差異。但日本一項針對 2539 位第 2 型糖尿病人 5 年的研究 [519] 顯示，每日服用 81-100 mg aspirin，與安慰劑相比，其心血管事件發生率，未見顯著減少。進一步分析發現，65 歲以上的長者服用 aspirin，可降低 32% 罹患心血管疾病的風險，且會降低致死性冠心病和腦血管疾病。蘇格蘭一項針對 1,276 位罹患周邊動脈疾病（踝肱血壓比 ≤ 0.99）糖尿病

人的研究 [520]，7 年追蹤結果也顯示，每日服用 100 mg aspirin，其心血管事件的發生率，未見顯著減少。最近幾項 aspirin 的初級預防的大型研究結果，略述如下：ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) study [521] ，該研究納入 15,480 位沒有心血管疾病的糖尿病人， 7.4 年的研究結果顯示，每日服用 100 mg aspirin，可降低 12% 罹患心血管疾病的風險，但 major bleeding 的風險增加 29%；另兩項大型的研究 ARRIVE Study (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events，非糖尿病人) [522] 及 ASPREE (ASPirin in Reducing Events in the Elderly，11% 糖尿病人) [523] 結果則顯示，aspirin 沒有預防心血管事件的效果，且會增加出血的風險。

綜觀上述結果，aspirin 用於有動脈粥狀硬化心血管疾病人，作為缺血性血管事件的初級預防，有或多或少的效果 (modest effect)。因此，2021 年美國糖尿病學會建議，年齡 ≥50 歲且出血風險不高者，若有心血管疾病主要危險因子（早發心血管疾病家族史，高血壓，血脂異常，吸菸或慢性腎臟疾病 / 蛋白尿）者，aspirin 可作為初級預防 [524]。對於心血管疾病風險低的患者，則不推薦使用 aspirin。至於，小於 50 歲的病人，即使有心血管疾病危險因子，仍需考慮病人長期使用 aspirin 的意願 [524]。70 歲以上的長者，因為出血的風險高於好處 [521; 523]，一般而言，不建議使用 aspirin 作為初級預防。其它如 2019 年 American College of Cardiology/American Heart on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease [525] 文章中的 Top 10 take-home messages 的第 8 點也提到，因為沒有淨益處 (net benefit)，aspirin 應不常 (infrequently) 用於常規動脈粥狀硬化心血管疾病人的初級預防。<21 歲的患者，因為 Reye syndrome 的考量，aspirin 通常是使用禁忌 [524]。

Clopidogrel（每日 75 mg）副作用類似 aspirin，研究証實可減少糖尿病人心血管事件，且心血管疾病的預防效果優於 aspirin [526]。但由於價錢昂貴，目前僅適用於對 aspirin 過敏、aspirin 阻抗、或因服用 aspirin 導致胃腸出血者。

Aspirin 併用 ADPP2Y12 receptor antagonist (Dual anti-platelet therapy)

對於急性冠心症的糖尿病人，建議 aspirin 併用 ADPP2Y12 receptor antagonist 雙重抗血小板治療一年，超過一年，也許也有好處 [524]。對於出血風險低者，若曾接受冠狀動脈介入性治療或缺血性風險 (ischemic risk) 高者，應該考慮長期使用雙重抗血小板治療，但雙重抗血小板治療，重要器官出血 (major bleeding) 的發生率較高 [524]。

Aspirin 併用抗凝血藥物

此處抗凝血藥物主要指 NOACs， 2021 年美國糖尿病學會建議 [524]，對於出血風險低者，穩定性冠心病 (stable coronary disease) 或周邊動脈疾病患者，應該考慮使用 aspirin 併用 low-dose ribaroxaban，以預防周邊動脈疾病及心血管事件。因 NOACs 各別藥物臨床試驗陸續發表中，且各藥物納入條件、排除條件，及不同腎功能的使用條件皆不同。因此，開立前，應確認清楚其使用方式。

4、冠狀動脈疾病

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	
對已知罹患動脈粥狀硬化心血管疾病，或是有心血管疾病的危險因子的糖尿病人，建議給予有心血管疾病保護實證的 SGLT2 抑制劑以降低心血管疾病風險。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

對已知罹患心血管併發症的糖尿病人，或是有心血管疾病的危險因子的族群，建議給予有心血管疾病保護實證的 GLP-1 RA 以降低心血管事件風險。	高	強烈建議	
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 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	
對已知罹患動脈粥狀硬化心血管疾病的糖尿病人，若無投藥禁忌時，建議給予 ACEI 或 ARB 類藥物的治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	高	強烈建議	
對先前罹患心肌梗塞的糖尿病人，至少持續使用三年的乙型拮抗劑。	中	中等建議	

1. 篩檢 [527]

(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，必要時可再加上心臟超音波檢查。針對年齡 ≥40 歲的糖尿病人，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的患者，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。

2. 生活型態及藥物治療

(1)、對於有冠狀動脈疾病的糖尿病患者，建議維持健康的生活型態包含戒菸、健康飲食、控制體重、規律運動、充足睡眠及

減少壓力 [528]。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 [236]。

(2)、對於心血管疾病高風險的患者，在無特別的藥物禁忌症時，應使用 statin 並考慮使用 aspirin；對於有高血壓合併腎病變或已知罹患動脈粥狀硬化心血管疾病 (特別是冠狀動脈疾病) 合併左心室收縮功能障礙的糖尿病人若無投藥禁忌應使用 ACEI 或 ARB 類藥物 [528-530]。

(3)、對於先前罹患心肌梗塞的糖尿病人，至少應持續使用三年的乙型拮抗劑 [531]。

3. 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 型過重的糖尿病患者，能有效減少糖尿病相關試驗終點事件 (其中包含 fatal or non-fatal myocardial infarction，angina)，死亡率及腦中風事件發生 [532]。針對第 2 型糖尿病合併腎功能不全患者，回溯性世代追蹤研究發現使用 metformin 的病人相較於使用 sulfonylurea 的病人，發生主要不良心血管事件 (心肌梗塞住院、出血或缺血性腦中風、短暫性腦缺血發作、心血管死亡) 風險降低 20%[533]。而另一篇回溯性世代追蹤研究也發現針對急性冠心症的糖尿病患者，有使用 metformin 對比於沒有使用 metformin 的族群能減少了 67% 再發性心血管事件的風險 [534]。

(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 [271]。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 [535]。

(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 [282]。於 IRIS 試驗中針對有缺血性腦中風或暫時性腦缺血發作且合併有高胰島素阻抗性 (HOMA-IR>3) 的非糖尿病患者，使用 pioglitazone 對比於安慰劑能減少 24% 主要試驗終點 (含致死或非致死性腦中風、心肌梗塞) 的風險 [281]。於 TOSCA.IT 試驗中，Pioglitazone 與 sulfonylurea 相比，於 metformin 控制不佳的患者於第 2 型糖尿病族群無法減少主要不良心血管事件。然而針對其中高胰島素阻抗次族群所做的次分析，pioglitazone 可減少 52% 主要不良心血管事件的發生 [536]。

(4)、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors 的心血管事件安全試驗包含 saxalgiptin 的 SAVOR-TIMI 53 試驗 [292]，alogliptin 的 EXAMINE 試驗 [293]，sitagliptin 的 TECOS 試驗 [294]，linagliptin 的 CARMELINA 以及 CAROLINA 試驗 [269; 295] 皆顯示針對第 2 型糖尿病合併心血管疾病或是有心血管疾病高風險的患者，使用 saxalgiptin，alogliptin，sitagliptin，或是 linagliptin 與使用安慰劑 (CAROLINA 試驗中為 glimepiride) 相比，兩組發生主要不良心血管事件的風險並沒有顯著差異。

(5)、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 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生，減少 38% 心因性死亡及 35% 的心衰竭住院率 [302]。美國 FDA 以及台灣 TFDA 已核可 empagliflozin 用於已有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人時，可降低心血管死亡風險的適應症。

(6)、Canagliflozin 於 CANVAS Program 試驗中，針對第 2 型糖

尿病合併有心血管疾病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 (心血管疾病死亡，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 [304]。於 CREDENCE 試驗中，針對第 2 型糖尿病腎臟疾病的患者，canagliflozin 比起對照組能減少 20% 次要心血管事件 (secondary CV outcome) (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生，減少 39% 心衰竭住院率 [310]，美國 FDA 已核可 canagliflozin 用於已有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (包括心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性腦中風) 風險的適應症。

(7)、Dapaglilflozin 於 DECLARE-TIMI 58 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管疾病高風險族群以及已有心血管疾病的患者，比起對照組並沒有顯著減少主要不良心血管事件 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的風險，但是可降低 17% 心衰竭住院率或心因性死亡風險，次要試驗終點可減少 27% 心衰竭住院率。不同於 EMPA-REG OUTCOME 試驗以及 CANVAS Program 試驗中絕大多數受試者為已有心血管疾病的患者，DECLARE-TIMI 58 試驗中只有 40.6% 的受試者為已有心血管疾病的患者 [305]，約 60% 受試者未合併心血管疾病史，僅有抽菸、高血壓、高血脂等心血管風險因子，合併多重心血管風險因子族群比起對照組，能減少 36% 心衰竭住院率。FDA 以及台灣 TFDA 已核可 dapagliflozin 用於已有心血管疾病或多重心血管風險因子的第 2 型糖尿病人時，可降低心衰竭住院風險的適應症。

(8)、後續針對前三個 SGLT2 抑制劑大型研究的綜合分析發現 SGLT2 抑制劑在有臨床動脈硬化心血管疾病者可以減少主要心血管事件 (MACE)，而對於單純心血管疾病高風險族群則較不顯著 [307]。

(9)、Ertugliflozin 於 VERTIS CV Investigators 試驗中，針對第 2 型糖尿病已有心血管疾病的患者，比起對照組主要不良心血管事件 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生風險並沒有差異 [306]。

(10)、Liraglutide 於 LEADER 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管疾病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 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生，減少 22% 心血管疾病死亡以及 15% 的總死亡率 [537]，美國 FDA 以及台灣 TFDA 已核可 Liraglutide 用於已有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (包括心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性腦中風) 風險的適應症。

(11)、Semaglutide (針劑型) 於 SUSTAIN-6 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管疾病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 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生 [538]，美國 FDA 已核可 semaglutide 用於已有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件風險的適應症。

(12)、Dulaglutide 於 REWIND 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管疾病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 12% 主要不良心血管事件 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生 [539]，美國 FDA 以及台灣 TFDA 已核可 dulaglutide 用於具第 2 型糖尿病且已有心血管疾病或多項心血管疾病風險因子的成年病人，可降低重大不良心血管事件的風險的適應症。

(13)、Exenatide LAR 於 EXSCEL 試驗中，針對 2 型糖尿病的患者 (73% 已有心血管疾病)，比起對照組沒有看到影響主要不良

心血管事件 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的風險 [540]。

(14)、Lixisenatide 於 ELIXA 試驗中，針對 2 型糖尿病合併冠狀動脈疾病的患者，比起對照組減少 14% 總死亡率，然而沒有看到顯著降低主要不良心血管事件 (心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風，不穩定型心絞痛住院) 的風險 [541]。

5、腦血管疾病

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
利用行為修正與針對高血糖、高血壓、高血脂、與微量蛋白尿的藥物治療加上 aspirin 等多面向的介入治療第 2 型糖尿病合併微量蛋白尿患者，可以減少發生腦中風的風險。	高	強烈建議	無
第 2 型糖尿病患控制血糖 (HbA1c<7.0%) 可以預防腦中風之發生。	低	不確定	無
新診斷的第 2 型糖尿病患使用 metformin，相較於 SU 或胰島素，可以減少發生腦中風的風險。	中	中等建議	無
高心血管風險之第 2 型糖尿病患使用 metformin 可以減少發生腦中風的風險。	低	不確定	有 [542]
高心血管風險之第 2 型糖尿病患使用 pioglitazone 可以減少發生腦中風的風險。	中	中等建議	有 [285; 543]

(接續下一頁)

高心血管風險之第 2 型糖尿病患使用 AGI 可以減少發生腦中風的風險。	低	不確定	有 [544-546]
高心血管風險之第 2 型糖尿病患使用 GLP-1 RA 可以減少發生腦中風的風險。	中	中等建議	無
第 2 型糖尿病患使用 DPP-4 inhibitor 相較於 SU 有較低腦中風之風險。	低	不確定	有 [547]
高心血管風險之第 2 型糖尿病患使用基礎胰島素不會增加發生腦中風的風險。	中	中等建議	無

高血糖是發生腦中風的獨立危險因子 [548]。在 Atherosclerosis Risk in Communities 的非糖尿病患追蹤研究發現，HbA1c 越高，發生缺血性腦中風的風險越高 [549]。2012 年一篇統合分析結果顯示糖尿病前期患者具有較高的腦中風風險 [550]。孟德爾隨機化研究也發現遺傳上的高血糖會導致發生缺血性腦中風的風險增加，顯示高血糖與缺血性腦中風之間具有因果關係 [551]。而對於有心房顫動的病人，糖尿病前期與糖尿病都會增加發生腦中風的風險 [552]。

在一般族群，約 80% 的腦中風屬於缺血性腦中風，約 20% 屬於出血性腦中風 (包括蜘蛛膜下腔出血及顱內出血)，2006-2008 年 Taiwan Stroke Registry 的數據顯示缺血性腦中風與暫時性腦缺血的患者中有糖尿病的比例是 45.4%，顱內出血的患者中有糖尿病的比例是 37.0%，蜘蛛膜下腔出血的患者中有糖尿病的比例是 37.2%[553]。而一篇將近 200 萬人的研究顯示第 2 型糖尿病患發生缺血性腦中風 (HR 1.72，95% CI 1.52-1.95，$p<0.0001$)、暫

時性腦缺血 (HR 1.45，95% CI 1.31-1.60，p<0.0001) 與顱內出血 (HR 1.28，95% CI 1.02-1.62，p=0.035) 的風險比非糖尿病患高，發生蜘蛛膜下腔出血的風險比較低 (HR 0.48，95% CI 0.26-0.89，p=0.02) [554]。在一項 22 國的病例對照研究發現糖尿病會增加 36% 發生中風的風險，其中缺血性腦中風增加 60%[555]。日本的 12 年追蹤研究顯示糖尿病會增加 2-4 倍發生缺血性腦中風的風險 [556]。Nurse's Health Study 發現第 2 型糖尿病的女性發生腦中風的相對風險增加 1.8 倍，其中缺血性腦中風的風險增加 2.3 倍 [557]。

在台灣，第 2 型糖尿病患合併腦中風的盛行率從 2005 年的 7.81% 下降到 2014 年的 7.62% (p for trend=0.003)，其中在女性患者的盛行率從 7.52% 下降到 7.11% (p for trend<0.001)，不過在男性患者則是沒有減少。但是不管男性或是女性，小於 40 歲患者的腦中風盛行率則是緩慢增加中 (p for trend<0.005) [558]。女性第 2 型糖尿病患者因腦血管疾病死亡的比例由 2005 年的 10.41% 下降到 2014 年的 7.51% (p for trend =0.002)；男性第 2 型糖尿病患者因腦血管疾病死亡的比例則由 2005 年的 9.73% 下降到 2014 年的 7.58% (p for trend =0.005) [12]。

2021 年美國心臟學會與美國腦中風學會制定了腦中風之臨床指引 [559]。而針對第 2 型糖尿病患的血壓、血脂及抗血小板治療對於腦血管疾病的影響可參閱前面的章節。在 Look AHEAD 研究中發現，以減重為主的積極生活型態調整，並無法減少過重或肥胖第 2 型糖尿病患者的心因性死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性腦中風與心絞痛住院等心血管疾病風險 (HR 0.95，95% CI 0.83-1.09，p=0.51)，其中腦中風的風險並沒有減少 (HR 1.05，95% CI 0.77-1.42，p=0.78)[236]。而且不管受試者參與研究時有沒有心血管疾病病史，並不影響其對於腦中風的結果 [560]。Steno-2 研究是利用行為修正與針對高血糖、高血壓、高血脂、與微量蛋白尿的藥物治療加上 aspirin 等多面向的介入治療第 2 型糖尿病合併微量蛋白尿患者，研究結果發現多面向介入治療可以減少心血管疾病的風險 (HR

0.47，95% CI 0.22-0.74，p=0.01)[561]。研究後 5.5 年的追蹤結果顯示多面向介入治療可以減少發生腦中風的風險 [562]。研究後 21 年的追蹤結果顯示多面向介入治療可以減少發生腦中風的風險 (HR 0.31，95% CI 0.14-0.69，p=0.004) [563]。

在 UKPDS 研究中發現，對新診斷的第 2 型糖尿病患使用 SU 或胰島素來積極控制血糖相較於傳統控制組，並無法減少發生致命與非致命性腦中風的風險 (p=0.52)[267]，而在積極控制組裡，相較於使用 SU 或胰島素，使用 metformin 血糖則可以減少發生腦中風的風險 (p=0.032)[532]。UKPDS 研究也發現每減少 1% HbA1c 可減少 12% 發生腦中風的風險 [564]。不過 UKPDS 後 10 年的追蹤研究報告指出不管是 metformin 組 (risk ratio 0.80，95% CI 0.50-1.27，p=0.35) 或 SU 及胰島素組 (risk ratio 0.91，95% CI 0.73-1.13，p=0.39)，積極控制血糖都無法減少發生腦中風的風險 [565]。此外，UKPDS 研究發現新診斷第 2 型糖尿病發生腦中風的危險因子包括年齡、男性、高血壓與心房顫動 [566]。

針對第 2 型糖尿病罹病時間平均至少 9 年的積極控制血糖的 3 個大型研究結果，ADVANCE 研究 (HR 0.96，95% CI 0.81-1.15，p=0.68) 與其後續 6 年的追蹤研究 (ADVANCE-ON，HR 1.01，95% CI 0.89-1.15，p=0.82) 結果發現，積極控制血糖相較於傳統控制組，並無法減少發生非致命性腦中風的風險 [268; 567] 。VADT 研究的結果發現，積極控制血糖相較於傳統控制組，並無法減少發生腦中風的風險 (HR 0.78，95% CI 0.48-1.28，p=0.32)[568]。VADT 研究後 10 年追蹤的結果發現，積極控制血糖無法減少發生非致命性腦中風的風險 (HR 0.98，95% CI 0.71-1.36) [569]。VADT 研究後 15 年追蹤的結果發現，積極控制血糖無法減少發生非致命性腦中風的風險 (HR 0.96，95% CI 0.73-1.27)[570]。ACCORD 研究結果發現，積極控制血糖相較於傳統控制組，並無法減少發生非致命性腦中風的風險 (HR 1.06，95% CI 0.75-1.50，p=0.74) [405]。ACCORD 研究後 5 年追蹤的結果發現，積極控制血糖無法減少發生致命與非致

命性腦中風的風險 (HR 0.86，95% CI 0.65-1.13，p=0.27)[571]。ACCORD 研究後 9 年追蹤 (ACCORDION) 的結果發現，積極控制血糖無法減少發生非致命性腦中風的風險 (HR 0.87，95% CI 0.73-1.04，p=0.11)[572]。

關於 metformin 的使用與腦中風的關係，前面提過在 UKPDS 研究中使用 metformin 積極控制血糖並無法減少發生腦中風的風險，但是在積極控制組裡，相較於使用 SU 或胰島素，使用 metformin 血糖則可以減少發生腦中風的風險 [532]。2012 年一篇 13 個研究的統合分析的結果顯示，使用 metformin 不會減少發生腦中風的風險 (RR 0.76，95% CI 0.51-1.14)[573]。2020 年一篇 16 個研究的統合分析的結果顯示，使用 metformin 可以減少第 2 型糖尿病患者發生包括腦中風在內的心血管疾病的風險 (OR 0.57，95% CI 0.48-0.68)[574]。考科藍回顧研究則發現，沒有足夠證據顯示 metformin 單方治療跟行為改變或是其他降血糖藥物相比有比較好的預後，包括非致命性腦中風 [575]。台灣健保資料庫的研究發現，有使用 metformin 第 2 型糖尿病患者相對於沒有使用者，發生腦中風的風險是比較低的 (HR 0.468，95% CI 0.424-0.518，p<0.001)[542]。

考科藍回顧研究發現，metformin 加上 SU 治療與 metformin 加上其他降血糖藥物相比是否有較好或是較壞的預後，包括非致命性腦中風，目前並無定論 [576]。NAVIGATOR 研究結果發現 IGT 患者使用 nateglinide 並無法減少心血管疾病的風險 (HR 0.94，95% CI 0.82-1.09，p=0.43)，也無法減少發生致命或非致命性腦中風的風險 (HR 0.89，95% CI 0.69-1.15，p=0.36) [577]。

Thiazolidinedione (TZD) 類，PROACTIVE 研究結果顯示，有大血管併發症的第 2 型糖尿病患使用 45mg pioglitazone 無法減少主要研究終點 (HR 0.90，95% CI 0.80-1.02，p=0.095)，但是可以減少發生主要心血管事件 (MACE，major cardiovascular event，合

併總死亡率、非致命性心肌梗塞及腦中風) 的次要終點 (HR 0.84，95% CI 0.72-0.98，p=0.027)，其中腦中風有減少的傾向 (HR 0.81，95% CI 0.61-1.07)[282]。在日本的 PROFIT-J 研究結果顯示，具有腦中風高風險的第 2 型糖尿病患者使用 pioglitazone 無法減少 MACE (HR 1.053，95% CI 0.427-2.593，p=0.9114)[578]。PPAR 研究則是收納具有心肌梗塞病史的日本第 2 型糖尿病患，研究結果發現使用 pioglitazone 無法發生減少心血管疾病的風險 (HR 0.98，95% CI 0.662-1.526，p=0.98)，缺血性腦中風也沒有減少 (HR 0.431，95% CI 0.051-3.662，p=0.44) [579]。TOSCA.IT 研究結果顯示，使用 45mg pioglitazone 與 sulfonylureas 相比，兩者的心血管主要終點並無差異 (HR 0.96，95% CI 0.74-1.26，p=0.79)，其中非致命性腦中風也沒有差異 (HR 0.79，95% CI 0.41-1.53，p=0.49)[580]。利用台灣健保資料庫 2000-2012 年的數據分析結果顯示，有使用 pioglitazone 相對於沒有使用者，可以減少發生缺血性腦中風的風險 (HR 0.78，95% CI 0.62-0.95，p=0.03)，而且 pioglitazone 劑量越大，腦中風風險越低 (p for trend=0.04)[543]。另一篇台灣健保資料庫的研究結果顯示，因缺血性腦中風或暫時性腦缺血而住院的第 2 型糖尿病合併高血壓患者使用 pioglitazone 發生再次缺血性腦中風的風險比較低 (HR 0.91，95% CI 0.84-0.99，p=0.033)[285]。2020 年一篇 26 個研究的統合分析結果顯示，使用 pioglitazone 可減少發生 MACE 的風險 (risk ratio 0.8，95% CI 0.7-0.97)，而只有已經有心血管疾病之患者才有好處，另外可以減少發生致命性腦中風的風險，好處同樣侷限在已經有心血管疾病之患者 [581]。IRIS 研究的受試者是 6 個月內有缺血性腦中風或是暫時性腦缺血且 HOMA-IR 大於 3.0 的非糖尿病患者，使用 45mg pioglitazone 可減少包含致命與非致命性腦中風或心肌梗塞的主要終點 (HR 0.76，95% CI 0.62-0.93，p=0.007)，不過次要終點裡單獨看第一次腦中風的風險則是沒有減少 (HR 0.82，95% CI 0.61-1.10，p=0.19)[281]，而針對遵從度高 (adherence ≥ 80%) 的受試者的 post-hoc 分析結果顯示 piogli-

tazone 可以減少腦中風合併糖尿病前期的患者再次發生腦中風的風險 (HR 0.64，95% CI 0.42-0.99，p=0.04)[582]。

STOP-NIDDM 研究收納 IGT 患者，結果顯示使用 acarbose 可以減少發生心血管疾病的風險，但是無法減少發生腦中風的風險 (HR 0.56，95% CI 0.10-3.07，p=0.51) [271]。ACE 研究收納 IGT 合併心血管疾病的患者，使用 acarbose 並沒有減少發生 MACE 的風險，也沒有減少發生致命或非致命性腦中風的風險 (HR 0.97，95% CI 0.70-1.33，p=0.83) [274]。台灣健保資料庫 2003-2008 年的數據研究結果顯示新診斷第 2 型糖尿病患者，有使用 acarbose 相對於沒有使用者，發生腦中風的風險比較低 (p<0.037)[544]。台灣健保資料庫 2009-2010 年的數據研究結果顯示，第一線使用 acarbose 跟 metformin 相比，發生心血管疾病的風險比較高 (HR 1.05，95% CI 1.01-1.09，p<0.05)，發生缺血性腦中風的風險比較高 (HR 1.05，95% CI 1.00-1.10，p<0.05)[545]。台灣健保資料庫 2004-2015 年的數據研究結果顯示，第二線使用 acarbose 跟 SU 相比，發生心血管疾病的風險比較低 (HR 0.690，95% CI 0.524-0.907，p=0.0079)，發生缺血性腦中風的風險比較低 (HR 0.679，95% CI 0.492-0.938，p=0.019)[546]。

DPP-4 inhibitor 的心血管安全性研究，包括 SAVOR-TIMI 53[292]、EXAMINE[293] 、TECOS [294]、CARMELINA[295] 顯示 DPP-4 inhibitor 相對於安慰劑並不會增加或減少發生心血管疾病或腦中風的風險。CAROLINA 研究 [269] 則顯示，相對於 SU，linagliptin 並不會增加或減少發生心血管疾病或腦中風的風險。台灣健保資料庫 2009-2012 年數據研結果顯示 DPP-4 inhibitor 相較於 SU，發生心血管疾病 (HR 0.68，95% CI 0.55-0.83，p<0.001) 與缺血性腦中風 (HR 0.64，95% CI 0.51-0.81，p<0.001) 的風險比較低 [547]。

目前 GLP-1 RA 的心血管安全性研究有 8 個，分別是 ELIXA

(lixisenatide)、LEADER (liraglutide)、SUSTAIN-6 (semaglutide)、EXSCEL (exenatide)、Harmony Outcomes (albiglutide)、REWIND (dulaglutide)、PIONEER 6 (oral semaglutide)、以及 AMPLITUDE-O (efpeglenatide)。其中在次要終點的分析，只有 2 個研究結果顯示可減少腦中風的風險。REWIND 研究中，使用 dulaglutide 可以減少發生腦中風的風險 (HR 0.76，95% CI 0.62-0.94，p=0.01)，其中主要是減少非致命性腦中風 (HR 0.76，95% CI 0.61-0.95，p=0.017) [539]。SUSTAIN-6 研究中，使用 semaglutide 可以減少發生非致命腦中風的風險 (HR 0.61，95% CI 0.38-0.99，p=0.04)[583]。而 2019 年一篇合併這 7 個 GLP-1 RA 的心血管研究的統合分析結果顯示，使用 GLP-1 RA 可減少發生致命或非致命性腦中風的風險 (HR 0.84，95% CI 0.76-0.93，p<0.0001)，而且次族群分析結果顯示不管患者是否已經有心血管疾病並不影響其效果 [584]。2020 年的統合分析顯示，使用 GLP-1RA 可減少發生非致命性腦中風的風險 (HR 0.85，95% CI 0.76-0.94，p=0.002)，減少發生所有腦中風的風險 (HR 0.84，95% CI 0.76-0.93，p=0.001)，但無法減少發生致命性腦中風的風險 (HR 0.81，95% CI 0.62-1.08，p=0.150)[585]。

SGLT2 inhibitors 的心血管安全性研究，包括 EMPA-REG[302] 及其 post hoc 分析 [586] 、CANVAS program[304]、DECLARE-TIMI 58 [305]、VERTIS-CV[306] 等，顯示相對於安慰劑 SGLT2 inhibitor 可以減少發生心血管疾病的風險，但是次要終點的分析發現並不會增加或減少發生腦中風的風險。CREDENCE 針對 DKD 患者研究結果顯示 canagliflozin 可減少發生心血管疾病 (含腦中風) 的風險 (HR 0.80，95% CI 0.67-0.95，p=0.01) [310]。

ORIGIN 研究顯示使用 insulin glargine U100 不會增加發生心血管疾病或是腦中風的風險 [587]。DEVOTE 研究結果顯示 degludec 與 glargine U100 之心血管安全性相當 [588]。2021 年一篇比較基礎胰島素與其他降血糖藥物的統合分析結果顯示基礎胰島素不會增加總死亡率、心血管死亡率、心肌梗塞或腦中風的風險 [589]。台

灣健保資料庫 2005-2013 年數據研究結果顯示，急性冠心症或急性缺血性腦中風的第 2 型糖尿病患者使用 detemir 比上 glargine 有類似的心血管安全性 [590]。

2016 年一篇納入 13 個臨床試驗的統合分析研究結果顯示，積極控制血糖可以減少第 2 型糖尿病患發生 MACE 的風險 (HR 0.92，95% CI 0.85-1.00，p=0.042)，但是無法減少發生腦中風的風險 (HR 0.94，95% CI 0.84-1.06，p=0.333) [591]。2020 年一篇有關使用降血糖藥物或降血糖策略的統合分析研究的結果顯示使用降血糖藥物或降血糖策略可以減少 MACE 的發生 (risk ratio 0.92， 95% CI 0.89-0.95)，減少發生致命與非致命性腦中風的風險 (risk ratio 0.93，95% CI 0.89-0.98，p=0.006)，其中積極控制血糖可以減少 MACE (risk ratio 0.90，95% CI 0.83-0.97)[592]。

6、周邊動脈疾病

臨床建議	建議等級	臨床建議強度	華人資料
建議被診斷為周邊動脈疾病患者也具有其他血管高風險的血管事件，因此，應始終將這些患者視為發生進一步事件的高風險族群。	高	強烈建議	無 [593]
對於周邊動脈疾病患者，合併冠狀動脈疾病和心衰竭時，建議應考慮優化其治療。	高	強烈建議	無 [594]
建議腎功能衰竭患者也應同時注意其下肢動脈硬化（動脈粥樣硬化加鈣化），因為有此類疾病患者預後較差。	高	強烈建議	有 [595]
建議周邊動脈疾病患者定期進行足部臨床檢查。	高	強烈建議	無 [596]

（接續下一頁）

建議 ABI 值 <0.9 是具有周邊動脈疾病臨床意義的證據。	高	強烈建議	有 [597]
患有營養性疾病、糖尿病和所有 ABI >1.3 的患者，腳趾壓力測量和腳趾 / 肱動脈的指數 (TBI) 可建議來使用檢測周邊動脈疾病（因為證實或疑似內側下肢動脈硬化）。	高	中等建議	無 [598]
戒菸（以及戒除通過吸服的其他藥物，例如大麻），被指出在所有階段的周邊動脈疾病患者是迫切需要的。	高	強烈建議	無 [599; 600]
建議為吸煙者提供戒菸計劃，包括醫療監督、團體治療和尼古丁替代療法。	高	強烈建議	無 [601; 602]
建議在周邊動脈疾病患者中，需使用 statin 類藥物來預防心血管事件。Statin 類藥物可降低周邊動脈疾病患的發病率和死亡率，並且推薦對所有耐受此類藥物的周邊動脈疾病患進行二級預防藥物治療。	高	強烈建議	有 [603]
建議血脂指數僅提供治療是否已達標，而不是作為決定是否開始 statin 類藥物的指數。	高	強烈建議	有 [603]
建議在周邊動脈疾病患者中，LDL-C 應降至 1.8 mmol/l (70mg/dl) 或減少 >50% 以減少心臟血管事件。	高	強烈建議	有 [603; 604]

（接續下一頁）

建議在接受最大耐受 statin 類藥物治療的患者中，加上 ezetimibe，其 LDL-C 未達到大於或等於 50% 的下降，或目標 LDL-C 為 70mg/dl 或 1.8 mmol/l，應引入 PCSK9 抑制劑。	高	中等建議	有 [603]
建議糖尿病患者篩檢周邊動脈疾病，最好用 TBI（腳趾肱指數）測量。	高	中等建議	無 [598]
建議所有周邊動脈疾病患者都應篩檢糖尿病並在確診為糖尿病的情況下得到有效治療。	高	中等建議	無 [605; 606]
建議將高血壓治療在可以容忍下達 130/80 mmHg 而不是 140/90 mmHg。	高	強烈建議	無 [607; 608]
有症狀的周邊動脈疾病患者，血小板聚集抑制劑適用於心血管事件的二級預防。Clopidogrel 或 ticagrelor 可能優於 aspirin。	高	強烈建議	無 [609; 610]

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 [611; 612]，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成形術（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）或腳趾肱指數 (toe brachial index，TBI）。

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，≦ 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 [613; 614]。美國糖尿病學會在針對周邊動脈疾病共識聲明 [612] 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 [612]。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 aspirin，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 或 ticagrelor。

所有嚴重肢體缺血的病人，建議盡可能進行血管再通術，包括經皮穿腔血管成形術或血管繞道手術。膝部以上且狹窄段較短的血管，血管成形術是最佳選擇，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），是另一替代治療 [612]。

7、心臟衰竭

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
血液 B 型利鈉利尿胜肽（B-type natriuretic peptide, BNP）或 N 端前 B 型利鈉利尿胜肽 (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 可協助或排除心衰竭診斷，BNP<100pg/mL 和 / 或 NT-proBNP<300pg/mL 可排除心衰竭診斷。	高	中等建議	有 [615; 616]

（接續下一頁）

對於有左心室收縮功能異常的心臟衰竭病患，不論症狀的嚴重程度，都應該接受ACEI/ARB 和 Beta-blocker 的治療，除非有禁忌症或是無法耐受。	高	強烈建議	
對於已經接受 ACEI/ARB 和 Beta-blocker 但仍有症狀的穩定心臟衰竭患者，可使用 ARNI(sacubitril/valsartan) 取代 ACEI/ARB，減少心血管死亡和心衰竭住院風險。	高	強烈建議	
TZD 藥物會有體液滯留副作用，不建議在有症狀的心衰竭患者使用。	高	建議不使用	
穩定的心衰竭病人，eGFR > 30 mL/min/1.73 m^2，metformin 可繼續使用，但應避免使用於不穩定心衰竭或是住院患者。	中	中等建議	
DPP-4 抑制劑與 GLP-1 RA 除了 saxagliptin 會增加心衰竭住院風險以外，其它藥物對於心衰竭風險評估為中性。	高	中等建議	
SGLT2 抑制劑能降低糖尿病患者心衰竭住院和整體死亡率的風險，糖尿病心衰竭患者應優先考慮使用。	高	強烈建議	

1 定義與診斷

心臟衰竭是指心臟結構或功能的異常，使心臟無法提供身體的代謝需求，而產生一些臨床症狀，如呼吸困難、疲倦、無力、心悸、水腫等。臨床上可根據病史詢問、身體檢查、心電圖、胸部 X 光、心臟超音波與血液生化檢查等來診斷。血液 B 型利鈉利尿胜肽（B-type natriuretic peptide，BNP）或 N 端前 B 型利鈉利

尿胜肽 (N-terminal proB-type natriuretic peptide，NT-proBNP) 可協助或排除心衰竭診斷，歐洲心臟學會與中華民國心臟學會都建議 BNP<100pg/mL 和 / 或 NT-proBNP<300pg/mL 可排除心衰竭診斷 [615]。B 型利鈉利尿胜肽也是預測再住院或死亡的良好標記，台灣本土研究發現在急性心衰竭的病人，BNP 越高，則紐約心臟協會心臟功能 (表一) 等級越高，臨床症狀越嚴重，住院死亡率也越高 [616]。另外利鈉利尿胜肽也可用於左心室功能障礙的病患進行治療時的療效監控，雖然系列追蹤測量的有效性和益處或 BNP 減少的目標尚不明確。

表一、紐約心臟協會 (NYHA) 依症狀嚴重程度將心臟衰竭分成四級

第一級	沒有活動上的限制，日常活動不會引起呼吸困難、疲倦或心悸
第二級	活動受到輕度限制，休息時感到舒適，從事日常活動就會感覺呼吸困難、疲倦或心悸
第三級	活動受到明顯限制，休息時感到舒適，從事輕微活動，就會感覺呼吸困難、疲倦或心悸
第四級	無法執行任何活動，在休息狀態下就會感覺呼吸困難、疲倦或心悸

表二、美國心臟協會 (AHA) 和美國心臟學學院 (ACC) 依疾病嚴重程度把心臟衰竭分成 ABCD 四個階段 [617]

A 階段	高危險群心衰竭患者（如高血壓、糖尿病、動脈硬化、肥胖、代謝症候群，接受具心臟毒性藥物治療）但尚無結構性的心臟異常
B 階段	已有結構性心臟異常 (陳舊性心肌梗塞、瓣膜疾病、左心室肥大、收縮功能低下) 但尚未有心衰竭症狀
C 階段	已有結構性心臟異常，併有心衰竭症狀
D 階段	末期心衰竭，藥物治療後仍有心衰竭症狀，需要特別的介入性治療

2016 歐洲心臟學會發表的心臟衰竭治療指引中提出新的心臟衰竭分類，依據心臟輸出功能 (Left ventricular ejection fraction，LVEF) 把病人分成了三大類，2019 中華民國心臟學會 (Taiwan Society of Cardiology) 也根據此分類方法，將患者定義為正常收縮、中間收縮、低收縮分率心衰竭 (HFpEF、HFmrEF、HFrEF) (表三) [615]

表三、心臟衰竭分類

	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
	正常收縮分率心衰竭	中間收縮分率心衰竭	低收縮分率心衰竭
	Heart failure with preserved ejection fraction	heart failure with mid-range ejection fraction	heart failure with reduced ejection fraction
心臟超音波左心室射出分率	LVEF ≧ 50%	LVEF 40~49%	LVEF ＜ 40%
客觀證據	升高的利鈉尿胜肽 (註) 和超音波心臟結構改變或舒張功能障礙	升高的利鈉尿胜肽 (註) 和超音波心臟結構改變或舒張功能障礙	

(註) B-type natriuretic peptide > 100 pg/mL and/or N-terminal pro-B type natriuretic peptide > 300 pg/mL

2 糖尿病與心衰竭

糖尿病人罹患心臟衰竭的機會比一般人高二至五倍，一旦心臟衰竭，則心血管疾病與總死亡率的風險會增加 60-80%[618]。高血壓通常是心衰竭的先兆，動脈粥狀硬化心血管疾病 (ASCVD) 可與任一心衰竭類型共存 [619]。此外，在糖尿病前期，也有證據顯示心衰竭風險會增加 [620]。不同的報告顯示，25~40% 的心衰竭患者診斷有糖尿病 [621]。

根據 AHA/ACC 的定義 (表二)，糖尿病人即使沒有結構性的心臟異常，仍屬於 A 階段的心衰竭，血糖控制越差，則心臟衰竭發生

率越高，根據 Iribarren 等人的研究，HbA1c 每增加 1%，心臟衰竭風險就會增加 8%[622]。很多的研究顯示比起非糖尿病患者，糖尿病心衰竭的死亡率與因心衰竭住院的風險性來的更高。

3 糖尿病心衰竭患者的治療

對於糖尿病患者的心衰竭治療，與非糖尿病人沒有甚麼差異，病人的預後主要決定於共病 (冠心症、慢性腎臟病、糖尿病、慢性肺疾病、肥胖、睡眠呼吸中止症、貧血) 與其它危險因子，而非單純左心室射出分率 [623]。血糖控制好能否降低心血管疾病風險仍沒有明確定論，因此建議個人化考量血糖控制目標，預防大血管及小血管病變。治療心衰竭包含了生活型態上的調整，須限制水分與鈉鹽的攝取，必要時使用利尿劑、健康膳食，戒菸、戒酒，避免過冷或過熱的環境，並須控制高血壓及相關疾病。藥物治療的目標在於減輕症狀，減少住院與死亡率，HFrEF 的藥物治療包括 ACEI/ARB、angiotensin receptor neprilysin inhibitor(ARNI)、Beta-blocker、Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)、SGLT2 inhibitors（表四）。對於有左心室收縮功能異常的心臟衰竭病患，不論症狀的嚴重程度，都應該接受 ACEI/ARB 和 beta-blocker 的治療，除非有禁忌症或是無法耐受。2016 歐洲心臟學會心臟衰竭指引加入 ARNI 的治療：對於已經合適用藥但仍有症狀的穩定心臟衰竭患者，可使用 Entresto (sacubitril/valsartan) 取代 ACEI/ARB，減少心血管死亡和心衰竭住院風險。目前台灣健保也核准 Entresto 用於治療依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級，左心室射出分率 (LVEF) ≦ 40，經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 Beta-blocker 最大可耐受劑量已達 4 週以上或使用 Beta-blocker 有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。近年來降血糖藥物 SGLT2 抑制劑的研究發現有保護心血管的好處，能改善糖尿病患者的心衰竭住院和整體死亡率的風險，很多的治療指引，也將 SGLT2 inhibitors 納入心衰竭治療的建議藥物。對於 HFpEF 的治療，過去沒有藥物明確能降低發病率和死亡率，因此建議治療相關共病症（例如

高血壓，慢性腎臟病，慢性肺疾病）和需要時使用利尿劑，SGLT2 inhibitors 在這個族群的療效也正在進行臨床試驗，EMPEROR-Preserved 研究結果帶來好消息，發現無論是否患有糖尿病，每日使用 10mg 的 Empagliflozin 均可降低 LVEF>40% HFpEF 患者的心血管死亡率或因心衰竭住院的風險 [624]。

表四、低收縮分率心衰竭 (HFrEF) 的藥物治療

	適應症	禁忌症
ACEI/ARB	NYHA II–IV 級 不論症狀的嚴重程度，都應該接受 ACEI/ARB	血管性水腫病史、懷孕、腎動脈狹窄、高血鉀
Beta-blocker	NYHA II–IV 級 不論症狀的嚴重程度，都應該接受 beta-blocker 的治療	急性氣管痙攣、氣喘 、心率過慢、房室傳導阻滯、心因性休克 .
MRA	• NYHA II–IV 級 • 已使用 beta-blocker 和 ACEI/ARB 仍有症狀患者	須注意腎功能且避免鉀離子大於 5.0 mmol/L
ARNI	• HFrEF (EF ≦ 40) • NYHA II–IV 級 • 取代 ACEI/ARB	使用 ACEI 後 36 小時內、血管性水腫病史、懷孕、重度肝功能損害（Child-Pugh C）、同時使用 aliskiren、已知對 ARB/ 或 ARNI 過敏
Ivabradine	• HFrEF (EF ≦ 35) • 已使用最大耐受劑量的 beta-blocker • 休息時竇性心律≧ 70 次 / 分鐘 • NYHA II 或 III 級	正常收縮分率心衰竭、心絞痛伴正常收縮分率、重肝度功能損害（Child-Pugh C）、急性失代償性心衰竭、血壓 <90/50 毫米汞柱、病竇症候群、竇房傳導阻滯、第二、三度房室傳導阻滯、休息時竇性心律 <60 次 / 分鐘、持續心房撲動 (AF)、心臟節律器依賴
SGLT2 inhibitors	• HFrEF (EF ≦ 40) 有或無糖尿病 • NYHA II–IV 級 • 與其它指引建議的藥物合併使用	尚未被核准使用於 type 1 DM、透析患者

4 心衰竭患者糖尿病藥物的治療

(一) Metformin

Metformin 是糖尿病治療的第一線口服降血糖藥物，過去因罕見的乳酸中毒風險而禁忌在心臟衰竭的病患使用，然而有些觀察研究發現使用 metformin 可降低心衰竭病人死亡率 [625]。一篇整合分析指出 metformin 使用在糖尿病腎病變、心衰竭或慢性肝病族群，可以降低這三類族群全死亡率，在糖尿病腎病變、心衰竭族群可以減少因心衰竭再住院率 [626]。2021 的 ADA 指引也建議穩定的心衰竭病人，eGFR > 30 mL/min/1.73 m^2 ，metformin 可繼續使用，但應避免使用於不穩定心衰竭或是住院患者 [527]。

(二) Sulfonylureas/ insulin

Sulfonylureas/insulin 與心衰竭發生率的相關資料很少，UKPDS 研究新診斷糖尿病人，Sulfonylureas/ insulin 無證據顯示會增加心衰竭事件 [267]。有些回溯性研究發現 insulin 會導致體液滯留惡化糖尿病心衰竭預後 [627]，ORIGIN trial 研究結果，使用 insulin glargine 不會增加心衰竭住院率或心血管事件 [587]。

(三) Thiazolidinediones

TZD 藥物會有體液滯留副作用，因而增加心衰竭風險，不建議在有症狀的心衰竭患者使用。

(四) DPP-4 inhibitors

DPP-4 inhibitors 的幾個大型心血管事件試驗結果，包括 EXAMINE(Alogliptin)，TECOS(Sitagliptin)，SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin)，DPP-4 inhibitors 不會增加也不會減少第 2 型糖尿病患者心血管疾病風險 (包含心血管死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風)，除了 vildagliptin 沒做研究，而 saxagliptin，在 SAVOR-TIMI 53 次分析研究中發現使用 saxagliptin 比起使用安慰劑組會顯著增加心衰竭住院風險 27% (3.5% vs 2.8%) [628]，但後續相關研究並未發現增加心衰竭風險。

(五) GLP-1 RAs

GLP-1 RAs 的幾個大型心血管事件試驗結果，ELIXA study 研究中所使用的 lixisenatide 是一種短效型的 GLP-1 RA，對於過去半年內發生急性冠心症的糖尿病人使用 lixisenatide 沒有減少心血管疾病事件，結果為中性。後面的幾個長效型的 GLP-1RAs 研究，包括 LEADER (Liraglutide)、HARMONY(Albiglutide)、REWIND(Dulaglutide)、SUSTAIN6 (Semaglutide)，可看到使用 GLP-1 RAs 可減少心血管疾病事件，分別為 13%，12%、21% 與 26%。至於對於心臟衰竭的影響，相關結果沒有明顯益處，甚至 HFrEF 的安全性也不確定，相對的，依據理論這些藥物可能有益於 HFpEF 患者。另外，體重的減輕可以改善心臟肥大、心室舒張功能、陣發性心房顫動 [629]。因此很多的學會指引中 GLP-1 RAs 不僅被建議用於 T2DM 和動脈粥樣硬化性心血管疾病患者的治療，也適用於有明顯心衰竭的患者，儘管對於心臟衰竭建議缺乏證據 [630]。

(六) SGLT2 inhibitors

近年來大型臨床研究顯示，SGLT2 inhibitors 具有心血管保護功能，不論是在心衰竭的預防或治療都有很好的效果 (表五)。DAPA-HF 研究收納了 4744 位受試者 (紐約心臟協會 II、III、IV 期，LVEF≤40%)，其中 45% 患者有糖尿病，與安慰劑組相比，使用 Dapagliflozin 減少了 30% 心衰竭惡化事件，30% 心衰竭住院事件，18% 心血管死亡事件，且不論病患是否為糖尿病患者實驗結果都有顯著差異 [631]。EMPEROR-Reduced 研究收納了 3730 位受試者 (紐約心臟協會 II、III、IV 期 ，LVEF≤40%)，其中 49.8% 患者有糖尿病，與安慰劑組相比，使用 Empagliflozin 減少了 31% 心衰竭住院事件，且不論病患是否為糖尿病患者實驗結果都有顯著差異 [632]。EMPEROR-Preserved 研究收納了 5988 位受試者 (紐約心臟協會 II、III、IV 期 ，LVEF>40%)，其中 48.9% 患者有糖尿病，與安慰劑組相比，無論是否患有糖尿病，使用 Empagliflozin 減少了 27%

心衰竭住院事件。

近年來很多學會指引也支持將 SGLT2 inhibitors 添加到心衰竭患者的治療方案中。SGLT2 inhibitors 改善心衰竭的機轉有幾個假說包括 (1) 藉由利尿效果減少鈉與水分的滯留，降低血壓，減少心臟的負擔 (2) 排糖作用減少體內葡萄糖或導致輕微的高血酮，心肌細胞可利用酮體作為能量來源，減少心臟耗氧 (3) 血比容 (hematocrit) 會增加，進而使得攜氧量增加 (4) 降低體重、改善腎功能 (5) 抑制鈉-氫交換機制減少心臟損傷、肥大、纖維化、重塑和收縮功能障礙 [633]。2020 年 5 月 5 日降血糖藥 dapagliflozin 通過美國 FDA 審核，核准用於 HFrEF，成為 SGLT2 inhibitor 第一個跨足到心血管領域的藥物。台灣 TFDA 已核可 dapagliflozin 及 empagliflozin 10mg 用於心衰竭 (NYHA 分類第二至四級) 且心室射出分率降低 (≤40%) 的病人可降低心血管死亡和心衰竭住院風險的適應症。

表五、HF endpoints in select cardiovascular and kidney outcomes trials of SGLT2 inhibitors

Trial name	year	Population	N	Baseline HF (%)	Follow up years	HF hospitalization
EMPA-REG Outcome	2015	T2DM with CVD	7,020	10	3.1	HR=0.65(0.50-85)
CANVAS	2017	T2DM with CVD or CVD risk factors	10,142	14.4	3.6	HR=0.67 (0.52-0.87)
DECLARE TIMI-58	2019	T2DM with CVD or CVD risk factors	17,160	10	4.2	HR=0.73(0.61-0.88)
CREDENCE	2019	T2DM with albuminuric CKD	4,401	14.8	2.6	HR=0.61(0.47-0.80)
DAPA-HF	2019	Symptomatic HFrEF (LVEF≤40%) 45% have DM	4,744	100	1.5	HR =0.70 (0.59-0.83)

（接續下一頁）

EMPEROR-Reduced	2020	HFrEF (LVEF≤40%) 49.8% have DM	3,730	100	1.3	HR =0.70 (0.58-0.85)
EMPEROR-Preserved	2021	HFpEF (LVEF>40%) 48.9% have DM	5,988	100	2.2	HR=073(0.61-0.88)

糖尿病人罹患心臟衰竭的機會比一般人高二至五倍，不僅影響健康也會降低生活品質，臨床醫師應該要注意，必要時需安排檢查，並選擇合適藥物治療，SGLT2 抑制劑在預防與治療心衰竭有很好的效果，糖尿病心衰竭患者應考慮優先使用 [634]。

第十五章 糖尿病的小血管併發症與糖尿病足

1、視網膜病變

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
成人和 10 歲以上第 1 型糖尿病人，在發病 5 年內，就應該要接受初次包括散瞳的眼科完整檢查。	中	強烈建議	
第 2 型糖尿病人，在診斷後，應儘快接受初次包括散瞳的眼科完整檢查。	中	強烈建議	
第 1 型或第 2 型糖尿病人，後續視網膜追蹤檢查，皆建議每年至少檢查 1 次。如經過 1 次或以上的檢查皆為正常，則可減少檢查的頻率，可改為每 1-2 年檢查 1 次。	中	中等建議	
如果存在任何程度的糖尿病視網膜病變，隨後的散瞳視網膜檢查應至少每年由眼科醫師重複一次。如果視網膜病變正在進展或威脅視力，則需要更頻繁地進行檢查。	中	強烈建議	
糖尿病的婦女計畫懷孕或已懷孕者，在孕期前 3 個月內，應做完整的眼科檢查。並告知可能會發生或進展為糖尿病視網膜病變的風險，且應於懷孕期間，密切追蹤至產後 1 年。	中	強烈建議	
高品質的眼底攝影可以檢查出大部份具有臨床意義的視網膜病變，但是眼底攝影只能當成篩檢的工具，不能算是完整的眼科檢查。	低	強烈建議	

（接續下一頁）

專家遠程判讀的視網膜攝影可以在缺乏合格眼科專業人員的偏鄉地區提供篩檢服務。	低	中等建議	
人工智慧的視網膜攝影自動判讀系統已經獲得美國及臺灣FDA的適應症，可以當成篩檢的工具。	低	中等建議	
適當控制血糖、血壓，可減少視網膜病變的風險和進展。	高	強烈建議	
立即將患有黃斑部水腫、嚴重非增殖性糖尿病視網膜病變或任何增殖性糖尿病視網膜病變的患者轉診給眼科醫師診治。	高	強烈建議	
全視網膜雷射光凝固治療可降低增殖性糖尿病視網膜病變患者視力喪失的風險；在某些情況下，還可降低嚴重非增殖性糖尿病視網膜病變患者的視力。	高	強烈建議	
玻璃體內注射新生血管抑制劑可以降低增殖性視網膜病變和黃斑部水腫患者視力喪失的風險。	高	強烈建議	
視網膜病變的存在並不是aspirin作為心臟保護的禁忌症，因為aspirin不會增加視網膜出血的風險。	高	中等建議	

糖尿病視網膜病變是 20-70 歲成年人失明的最主要原因 [635]。據統計，發病 5 年，約 20% 的病人會發生不等程度的視網膜病變，10 年後增為 60%，20 年則約為 90%。因此 10-12% 的糖尿病病人面臨失明的風險，也使得糖尿病人失明率為一般沒有糖尿病人的 25 倍 [636]。糖尿病視網膜病變的風險因子，以罹病時間愈長，血糖、血壓和血脂控制不良為主；另外若病人同時罹患腎病變、動脈硬化、吸菸、和懷孕等，也可能加劇其病變 [637]。

糖尿病視網膜病變分為：

1. 非增殖性（non-proliferative diabetic retinopathy，NPDR）：表示視網膜基質上的血管出現小阻塞，有局部缺氧、點狀出血和滲出物等，依病變的表現再區分為輕微、中度、嚴重。視力初期多無明顯改變。
2. 黃斑部水腫（diabetic macular edema，DME）：視網膜中心區的黃斑部，是視網膜上感光細胞最集中的地方，如果出現血管滲漏，導致黃斑部水腫，視力則會逐漸受到影響。
3. 增殖性（proliferative diabetic retinopathy，PDR）：有新生血管形成，可引起眼球內大出血、或拉扯出視網膜剝離，造成視力大幅減退，甚至失明。

完整的視網膜散瞳檢查，並配合視網膜干涉光斷層掃描或螢光血管攝影，較易發現視網膜病變，初期建議控制血糖和血壓，進而以雷射治療水腫、出血，則可減少 50% 的失明機率 [638]。但若已進入嚴重的增殖性，則需接受手術，才能減緩視網膜出血或剝落所造成的失明。臨床上經常使用的非散瞳式眼底攝影可以檢查出大部份具有臨床意義的視網膜病變，但是非散瞳式眼底攝影只能當成篩檢的工具之一，不能算是完整的眼科檢查。由於網路頻寬的增加，專家遠程判讀的視網膜攝影可以在缺乏合格眼科專業人員的偏鄉地區提供篩檢服務 [639]。人工智慧的視網膜攝影自動判讀系統已經獲得美國及臺灣 FDA 的適應症，可以檢測出中度以上糖尿病視網膜病變和糖尿病性黃斑水腫 [640]。然而，人工智慧的視網膜攝影自

動判讀系統不能用於患有已知視網膜病變、既往接受過視網膜病變治療或有視力障礙症狀的患者。

第 1 型糖尿病人，發病 5 年內，建議做第 1 次的視網膜檢查 [641; 642]；而第 2 型糖尿病人，則建議在新診斷糖尿病時，就建議做第 1 次的視網膜檢查，隨後再依醫師建議追蹤的時間，一般至少 1 年建議做 1 次的視網膜檢查，如果一連幾次眼底檢查都正常，則可改成 2 年檢查 1 次 [643]。

懷孕的糖尿病人，從懷孕起，建議每 3 個月檢查 1 次，直到產後 1 年為止。糖尿病人，若血糖突然急遽變動，視力突然減退，甚至有黑影或雙影出現，更建議主動至眼科就診，以免延誤最佳的治療時機 [644]。

治療糖尿病視網膜病變，首重血糖、血壓及血脂的控制。嚴重的非增殖性或增殖性視網膜病變，則建議考慮雷射治療。雷射治療區分為周邊的全網膜光凝固術 (pan-retinal photocoagulation)。若進展到嚴重的增殖性視網膜病變，導致玻璃體出血，甚至出現牽引性的視網膜剝離，建議進行玻璃體切除手術，清除血塊、修補視網膜，才能挽救部分的視力。目前，針對黃斑部水腫有新生血管形成，眼科醫師可注射新生血管抑制劑至玻璃體，雖可獲得一些視力改善的效果，但在藥效過後，可能會有復發的情況，此時病人需再次接受治療 [645]。

2、糖尿病腎臟疾病

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
DKD 之診斷： 臨床上 UACR ≥ 30 mg/g 或 eGFR < 60 mL/min/1.73m^2) 且無其他原發性腎臟疾病通常就可以診斷為 DKD。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

DKD 篩檢： 1. 對象：得病 5 年（含）以上之第 1 型糖尿病人及所有新診斷第 2 型糖尿病人和糖尿病孕婦。 2. 方法：檢測尿液中白蛋白和肌酸酐的比值（urine albumin to creatinine ratio, UACR）與檢驗血清肌酸酐值 (serum creatinine)，並換算成 eGFR。	中	強烈建議	
積極控制血糖可減少或延緩腎病變的發生。	高	強烈建議	
針對大部分糖尿病腎病變病人，血糖控制的目標為糖化血色素在 7.0% 以下。	中	中等建議	
積極治療高血壓可減少或延緩腎病變的發生和惡化。	高	強烈建議	
血壓目標：無白蛋白尿的病人，維持在 140/90mmHg 以下；有白蛋白尿病人，維持在 130/80mmHg 以下。	中	中等建議	
尿液白蛋白 / 肌酸酐比值 ≧ 300 mg/g，eGFR<60 mL/min/1.73 m^2 之高血壓患者，建議優先使用血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEI) 或血管張力素受體拮抗劑 (ARB) ＊。		強烈建議	
血壓正常，且尿液白蛋白 / 肌酸酐比值介於 30-299 mg/g 的糖尿病人，可考慮使用血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEI) 或血管張力素受體拮抗劑 (ARB) ＊。		中等建議	
尿液白蛋白 / 肌酸酐比值 ≧ 30 mg/g 或是 eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，建議優先使用 SGLT2 inhibitors 藥物。		強烈建議	無

流行病學

糖尿病是慢性腎臟疾病(chronic kidney disease，CKD) 的重要危險因子。多數歐美國家之糖尿病人有 20-40% 發生 Diabetic kidney disease(DKD) [646-648]，是構成ESRD 和透析之主因[649]。台灣的洗腎盛行率和發生率在全世界都是最高的，過去 18 年有 52.5% 的發生率增加 (在 2000 年到 2017 年間從每百萬人 331 人到 504 人)，而盛行率從每百萬人 1448 人到 3480 人，140% 的增加。在將近 9 萬人的洗腎人口中超過 46% 的主要診斷原因是糖尿病腎臟疾病。

隨著糖尿病盛行率上升，臺灣 DKD 的罹病人數也逐年增加，已構成透析患者之主因 [650]。根據臺灣健保資料庫的研究報告，臺灣糖尿病患者的腎臟疾病盛行率從 2000 年的 13.32%，逐年上升至 2009 年的 15.42%，到了 2014 年上升到 17.92% [31]。接受透析的盛行率也從 2005 年的 1.32% 上升到 2014 年的 1.47%.[31] 第 1 型糖尿病腎臟疾病的累積盛行率在 1999~2012 年甚至超過 30% [651]。

篩檢及防治糖尿病腎病變的重要性

(1) 糖尿病腎臟疾病是ESRD 及透析的主要原因；
(2) 糖尿病合併 CKD 將顯著增加心血管疾病與全因性死亡率 (all cause mortality)；
(3) 臨床上有簡易方法可篩檢糖尿病腎臟疾病及其分期：包括尿液白蛋白/ 肌酸酐比值 (ACR)，及腎絲球過濾率 eGFR 檢驗；
(4) 糖尿病腎臟疾病反映全身血管和神經病變；
(5) 糖尿病腎臟疾病危險因子可以加以預防；
(6) 已有大型研究證實良好的血壓與血糖控制，以及新一代降血糖藥物的介入可延緩糖尿病腎病變的發生及惡化；
(7) 腎臟是血糖調節和藥物代謝的重要器官，藥物種類和劑量必需依據腎臟疾病嚴重度做選擇和調整。

篩檢

第 1 型糖尿病人大部分在診斷十年後才會出現腎臟病變，但是第 2 型糖尿病人可能在診斷時就發生腎病變。糖尿病腎病變大多無臨床症狀，因此，第 1 型糖尿病病人罹病五年後、及所有新診斷的第 2 型糖尿病病人，建議接受糖尿病腎病變之篩檢。篩檢項目包 含隨機尿液白蛋白 / 肌酸酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio，UACR) 及血清肌酸酐，並估算腎絲球過濾率 (estimated Glomerular Filtration Rate，eGFR)[647; 648; 652]。

白蛋白尿篩檢方式可隨機測量尿液白蛋白和肌酸酐比值 (UACR)。UACR < 30 mg/g 為正常 UACR 值，UACR ≥ 30 mg/g 稱為白蛋白尿期 (albuminuria)。因生理之變動，尿液白蛋白排出量的變異性大，所以糖尿病人建議在三到六個月內接受三次 UACR 的篩檢，若二次以上之 UACR ≥ 30 mg/g 才診斷為白蛋白尿期。篩檢和定期監測 UACR 時，務必注意某些非糖尿病腎病變之生理或疾病也會增加 UACR，例如感染、發燒、心臟衰竭、血糖過高、血壓過高、經期及 24 小時內運動等 [653]。

eGFR 已被廣泛應用於慢性腎臟疾病 (CKD) 的診斷與分期，其估算可使用 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 公式。ADA 及 KDIGO 亦建議糖尿病人同時檢測 eGFR，以篩檢 CKD 的發生及分期。eGFR < 60mL/min/1.73m^2 為 CKD 第三、四或五期。eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 且併有白蛋白尿或病理，尿液，血液，影像學之腎臟傷害的證據，可診斷為CKD 第一或二期（表一）[652; 653]。蛋白尿的嚴重程度也可以進一步去區分 DKD 的分期表現。

診斷

臨床上，若糖尿病人 UACR≥ 30mg/g 或 eGFR < 60 mL/min/1.73m^2，且無其他原發性腎臟疾病，通常就可以診斷為 DKD。典型的 DKD 是具有長期糖尿病史、視網膜病變、白蛋白尿且無其他尿液檢驗異常、腎臟功能漸進性下降。然而有部分的第 2 型糖尿病

人出現CKD 但無視網膜病變，甚至在診斷糖尿病時就發生CKD，這些人必須排除非糖尿病引起的 CKD[653]。

糖尿病合併 CKD 的病人，如果有以下症狀，需排除其他腎臟疾病：

(1) 尿液檢驗出現紅血球 / 白血球或其柱狀體；

(2) 快速增加之白蛋白尿或合併腎病症候群；

(3) eGFR 快速下降；

(4) 未合併糖尿病視網膜病變；

(5) 合併全身性疾病或藥物使用，且也會影響腎功能者；

(6) eGFR 在使用 ACEI/ARB 後三個月內下降＞ 30%。

需要時建議轉介腎臟專科醫師，評估是否施行腎臟切片及其他檢查[653]。

分期

ADA 和 KDIGO 對 DKD 之分期主要依據 UACR 及 eGFR：(1) 依據 UACR 分期為正常白蛋白尿 (UACR < 30 mg/g)、微量白蛋白尿 (UACR ≥ 30-299 mg/g) 和巨量白蛋白尿期 (UACR ≥ 300 mg/g)。2015 年後 ADA 依據 UACR 只分期為正常白蛋白尿 (UACR<30mg/g) 和白蛋白尿 (UACR≥30mg/g)。(2) 依據 eGFR 值之高低分為 CKD 第 1、2、3a、3b、4 和 5 期 [648; 652; 653](表一)。

第 2 型糖尿病人常合併其他共病症，如肥胖、高血壓、高血脂、心血管疾病等，以及高齡，因此形成腎臟病變之機轉比第 1 型糖尿病更為複雜。幾個大型世代研究指出 eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 的第 2 型糖尿病病人中，有高達 50% 以上之病人 UACR 是正常，被稱為 normoalbuminuric diabetic kidney disease(NADKD)[654-656]。腎臟切片之病理特徵是腎小管間質和血管之病變，或典型腎絲球變化者，但是亦有非糖尿病腎病變者 [657]。隨著糖尿病盛行率的增加，NADKD 病人也越來越多，國外及我國 NADKD 病人，心血管疾病與死亡率顯著提高 [654; 658]。

表一、慢性腎臟病之分期

CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m²) Description and range	G1	Normal to high	≥90	1 If CKD	Treat 1	Refer* 2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 If CKD	Treat 1	Refer* 2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Treat 1	Treat 2	Refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Treat 2	Treat 3	Refer 3
	G4	Severely decreased	15-29	Refer* 3	Refer* 3	Refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Refer 4+	Refer 4+	Refer 4+

定期監測：

表二、CKD 糖尿病人之處置

eGFR (ml/min/1.73m^2)	建議處置
All patients	每年測量UACR，serum Cr，potassium。
45-60	如果懷疑為非糖尿病引起之腎臟病，轉介至腎臟專科醫師。 考慮調整藥物劑量每 6 個月測eGFR。 至少一年測量 electrolytes, bicarbonate，hemoglobin，calcium，phosphorus 和 parathyroid hormone。 確認 vitamin D sufficiency。 Hepatitis B virus 疫苗注射考慮。 BMD 測定。 營養師指導。

（接續下一頁）

30-44	每 3 個月測eGFR。 每 3-6 個月測量 electrolytes，bicarbonate，calcium，phosphorus， parathyroid hormone，hemoglobin，albumin。 藥物劑量調整。
＜ 30	轉介腎臟專科。

所有糖尿病人應每年監測一次 UACR、血清肌酸酐 (Cr) 和血鉀，以早期確定DKD 的發生或惡化、DKD 的相關併發症，以及確認藥物之效果或副作用，並做為藥物改變及劑量之調整，或決定是否轉介腎臟專科醫師。

eGFR 45-60 mL/min/1.73m^2 之病人每半年檢測一次 eGFR，每年測定腎功能相關之電解質、$HCO3^-$、鈣、磷、副甲狀腺賀爾蒙、血色素和白蛋白。eGFR 30-44 mL/min/1.73m^2 之病人每三個月檢測 eGFR，且每六個月測定電解質、HCO3、鈣、磷、副甲狀腺賀爾蒙、血色素、白蛋白[653]。UACR ≥ 300 mg/g 之病人也建議每半年檢查腎功能。

危險因子

找出預測 DKD 形成與惡化的危險因子，可以制定正確的醫療策略和目標。綜合幾個大型研究，包括 UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)[659]，RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)[660]，ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) [661]，The AMD Annals Initiative[662] 和我國國衛院 DMIDS (Diabetes Management through an Integrated Delivery System) [663-666] 和國內其他研究 [667-670]，可以發現膽固醇高、體重過重、胰島素阻抗性大、吸菸、不運動、低 eGFR、高 UACR、視網膜病變、心血管疾病、肌酸酐增加、尿酸增加、白蛋白降低、血紅素降低、及男性、高年齡、腎臟疾病家族史、糖尿病罹病期長短、C 型肝炎以及低教育程度，可以預測DKD 的發生或

惡化。

總結來說，年齡、男性、腎臟疾病家族史、糖尿病罹病期是不可改變的危險因子；體重過重、胰島素阻抗性大、不運動、及吸菸是生活型態可以改善的；低 eGFR、高UACR、尿酸增加、低白蛋白、或低血紅素是 CKD 的表徵；高血壓、HbA1c 和血脂異常是必需積極治療的危險因子。

轉介腎臟專科醫師

當糖尿病人因腎臟疾病之病因不能確診時，eGFR ＜ 30 mL/min/1.73m^2，以及貧血、次發性副甲狀腺功能過高症、代謝性骨疾病、頑抗性高血壓或電解質不平衡，建議轉介腎臟專科醫師，以增進醫療照護品質和延緩透析時機 [653] 。

處置

營養

在透析前之DKD 病人每公斤體重每天蛋白質的攝取量建議為 0.8 公克/每公斤體重。每公斤體重攝取量超過 1.3 公克會加重白蛋白尿和 CKD 的嚴重程度，以及增加心血管死亡率。食物之鈉和鉀的攝取量亦需因高血壓、服用藥物、檢驗而做適當的限制 [648; 653]。

血糖控制

DCCT 在第 1 型糖尿病人 [671; 672] 以及 UKPDS[532; 673] 和 ADVANCE [268; 673] 在第 2 型糖尿病人證實積極血糖控制 (HbA1c 在 6.5 ~ 7%) 可以防止白蛋白尿和 CKD 的發生或惡化。這些研究多年的延續追蹤發現，雖然積極控制組和對照組兩組間糖化血色素已無差異，但原先參與積極控制組病人 CKD 的發生和惡化持續顯著減少，心血管疾病的發生和死亡率也呈現明顯降低。所以未併有 CKD 的糖尿病人，血糖的控制目標為HbA1c 在 7% 以下[268; 673]。

ACCORD 在積極血糖控制組之死亡率增加 [674]，後期分析發現，死亡率在CKD 病人較無 CKD 病人更高 [675]。ACCORD 和

ADVANCE 在積極控制血糖之研究中低血糖發生率顯著增加 [676; 677]。低血糖的發生不僅增加心血管疾病和死亡率 [677]，也加重 DKD 的嚴重度 [678]，所以 DKD 病人服用抗糖尿病藥物，我們務必避免低血糖的發生，尤其是注射胰島素，或服用 Sulfonylureas 和 Meglitinides 的病人。

加拿大追蹤四年研究指出，第三和第四期 CKD 之糖尿病人 HbA1c 小於 6.5% 和高於 8% 時的死亡率增加，而且 HbA1c ＜ 7% 者的ESRD 發生率也較 7% 以上者為高 [679]。

腎臟是葡萄糖調節以及藥物代謝的重要器官，CKD 會改變抗高血糖藥的藥物動力學和代謝，低血糖容易發生。尤其糖尿病罹病期太久，神經病變產生，老年人認知障礙，低血糖未覺者，心血管共病者都會容易發生低血糖造成死亡。

最近幾年有很多大型前瞻性研究證實 SGLT2 inhibitors 與 GLP-1 RA 能夠減少 DKD 的發生和惡化，這些作用被認為是藥物本身對腎臟的直接或間接作用而非單純是經由血糖的控制來影響的 [303; 538; 680-683]。重要大型研究包括 EMPA-REG outcome (Empagliflozin) [303]，LEADER (Liraglutide) [537]，SUSTAIN 6 (Semaglutide) [538]，CANVAS program (Canagliflozin) [304; 682]，DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin) [305]，REWIND (Dulaglutide)[539]，CREDENCE trial (Canagliflozin)[310]，DAPA-CKD (Dapagliflozin) [684]，AMPLITUDE O (Efpeglenatide)[685]。

目前台灣已上市的 SGLT2 inhibitors 藥物，包括 empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin 四種藥物，在第 2 型糖尿病病患身上都可以延緩腎功能的惡化達到保護腎臟的效果。canagliflozin 也拿到台灣衛福部核准新增糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期) 適應症。Dapagliflozin 甚至在糖尿病與非糖尿病腎功能不全病人，皆可以顯著延緩腎功能惡化 39% 並延緩進入洗腎 36% 與下降總死亡率 31%[684; 686]。並取得台灣衛福部核准糖尿病及非糖尿

病人降低慢性腎臟病惡化風險的適應症。此外在降血糖藥物之外的 non-steroid mineralocorticoid receptor antagonist，finerenone，也可以在 eGFR 25~75 ml/min/1.73m^2 的人身上達到腎保護的效果 [687]。

當 eGFR 減少時，要跟著調整藥物劑量。美國 FDA[688] 和我國衛福部發佈 eGFR ＜ 30 ml/min/1.73m^2 應禁服 metformin，eGFR ＜ 30~45 mL/min/1.73m^2 時 metformin 建議減量，且常測 eGFR 以評估 metformin 之利弊。eGFR ＜ 45 mL/min/1.73m^2 病人不應首選服用 metformin。有服用 metformin 而 eGFR 介於 30~60 mL/min/1.73m^2 者，建議隨時注意腎功能惡化的情況，尤其合併其他共病或事件時，例如使用顯影劑建議停用 48 小時。

其他抗糖尿病藥物在 DKD 病人，亦需因腎臟衰竭之嚴重度而適度調整，表三是參酌文獻 [689; 690]，以及相關藥物使用之劑量調整狀況，需注意 SGLT2 inhibitors 腎功能使用限制可能因陸續研究的發表，而有修正。建議需要參照當時臨床使用時的最新仿單為標準。

表三之一、抗糖尿病藥 (口服) 依據 eGFR 調整劑量之建議

藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m² 建議劑量調整
Biguanide	eGFR
Metformin	> 45：不需調整劑量 30-45：1000 mg < 30：不建議服用
Sulfonylureas	
Glipizide Glimepiride Gliclazide	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
Glyburide	<60: 建議不使用
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	不需調整劑量，注意心臟衰竭和骨折
α –Glucosidase inhibitors	
Acarbose Miglitol	< 25：避免服用

表三之二、抗糖尿病藥 (口服) 依據 eGFR 調整劑量之建議

藥物	eGFR<60 ml/min/1.73m^2 時之建議劑量調整
DPP-4 inhibitors	
Sitagliptin	eGFR ≧ 45 時，不需調整劑量
	eGFR30-44 時，每日 50 mg
	eGFR ＜ 30 時，每日 25 mg
Saxagliptin	eGFR ≧ 45 時，不需調整劑量
	eGFR<45 時，每日 2.5 mg
Linagliptin	無劑量調整建議
Alogliptin	eGFR ≥ 60 時，不需調整劑量
	eGF 30-59 時，每日 12.5 mg
	eGFR ＜ 30 時，每日 6.25 mg
Vildagliptin	eGFR ≥ 50 時，不需調整劑量
	eGFR ＜ 50 時，每日 50 mg
SGLT2 inhibitors	
Canagliflozin	eGFR ≧ 60 時，不需調整劑量 (註 1)
	eGFR 30-59 時，每日 100 mg
	eGFR ＜ 30 時，不建議服用
Dapagliflozin	eGFR ≧ 25 時，不需調整劑量
	eGFR<25 時，不建議開始使用 (註 2)
Empagliflozin	eGFR ≧ 30 時，不調整劑量
	eGFR ＜ 30 時，不建議服用
Ertugliflozin	eGFR ≧ 45 時，不需調整劑量
	eGFR<45 時，不建議服用 (註 3)
GLP-1 RA (oral)	
Rybelsus®	輕微、中度或重度腎功能不全不需調整劑量

註 1: 2021.03.01 經衛福部核准新增糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期) 適應症。

註 2: eGFR <25 已使用患者可持續使用至透析前。開始治療的資料有限，不足以提供劑量建議。複方劑型 Xigduo® 目前仿單建議 ≧ 45 可以使用。

註 3: 如果血糖控制維持穩定，且 eGFR 30-45，可持續使用。為降低確定患有 CVD 之 T2D 病人的 HHF 風險，eGFR 30-45 不須調整劑量。

**SGLT2 inhibitors 的仿單適應症更新頻繁，請務必依照開立當時仿單適應症為準。

表三之三、抗糖尿病藥 (針劑) 依據 eGFR 調整劑量之建議

藥物	eGFR<60 ml/min/1.73m^2 時之建議劑量調整
GLP-1 RA	
Exenatide	CCr 30-50 mL/min 應由低劑量起始且增加劑量須謹慎。 CCr< 30 mL/min 禁用。 腎臟移植的病患應慎用。
Exenatide extended release	CCr 30-50 mL/min，應謹慎使用。 CCr< 30 mL/min 或 ESRD 的病人禁用。 腎臟移植的病人應慎用。
Liraglutide	不須調整劑量。 衛署菌疫輸字第 000914 號說明：於 eGFR 30~60 的安全性有 26 週臨床試驗評估。 加拿大指引不建議用於 eGFR<50。
Semaglutide	0.5mg and 1mg/week 均不需調整劑量。
Albiglutide	不須調整劑量。
Dulaglutide	不須調整劑量。
lixisenatide	eGFR ≧ 60：不須調整劑量。 eGFR 30-59：建議慎用同時增加監測腎功能及副作用。 eGFR 15-29：受限於實證經驗需慎用同時增加腎功能監測頻率及副作用。 eGFR < 15：不建議使用。
Insulin	
Human insulin，Insulin lispro，Insulin aspart，Insulin glulisine，Insulin glargine，Insulin detemir，Insulin degludec。	增加監測血糖頻率，注意低血糖，須要時調整劑量。 建議 eGFR<10 時考慮減少劑量，嚴密觀察血糖變化避免低血糖風險。

血壓控制

如前所述，高血壓是糖尿病人 DKD 發生和惡化的危險因子，

DKD 會加重心血管疾病，反之心血管疾病亦會惡化腎功能。所以高血壓之控制能同時降低心血管疾病與 DKD 的發生和預後 [427; 691-693]。

無白蛋白尿的病人，高血壓應該控制在 140/90mmHg 以下；有白蛋白尿病人，應該控制在 130/80mmHg 以下，但舒張壓應該維持在 60 mmHg 以上。

尿液白蛋白 / 肌酸酐比值≧ 300 mg/g, eGFR<60 mL/min/1.73 m^2 之非懷孕高血壓糖尿病人，強烈建議優先使用 ACEI or ARB 來治療和減輕 CKD 之惡化與心血管疾病之事件 [694; 695]。UACR 在 30-299 mg/g 之非懷孕高血壓糖尿病人，可優先使用 ACEI 或 ARB，二者可以防止嚴重白蛋白尿 (UACR ≥ 300mg/g) 之進行，但未證實可防止進入 ESRD[696]。UACR<30 mg/g 之非 CKD 的高血壓糖尿病人，ACEI 或 ARB 並未被證實較其他抗高血壓藥更能防止 DKD 的發生。ACEI 和 ARB 合併使用會造成高血鉀或急性腎衰竭。血壓正常且 UACR 在 30-299 mg/g 的糖尿病人，雖可考慮使用 ACEI 或 ARB，但仍未有大型臨床 試驗證實可防止 DKD 的預後。開始使用 ACEI 或 ARB 後，建議檢測血清肌酸酐和鉀離子的濃度。ACEI 和 ARB 會造成高血鉀或急性腎衰竭 [653]。

血脂控制

DKD 會誘發脂質代謝異常，同時脂質異常也會造成腎臟傷害。因為 DKD 之危險因子的多樣性，脂質異常較難呈現 DKD 之預測。因多數臨床試驗證實未透析 CKD 病人服用 statin 能減少心血管事件和死亡率，所以 KDIGO 建議未透析糖尿病人接受 statin 治療 [697]。不同學會對於 DKD 病人血脂控制的建議並不相同，美國糖尿病學會 2021 年的指引建議，針對已有動脈硬化疾病 (ASCVD) 的糖尿病人給予高強度的 statin，LDL-C 目標在 70 mg/dl 以下 [524]，已有心血管疾病之極高風險族群可以降至 55mg/dL[698; 699]；針對沒有動脈硬化疾病 (ASCVD) 的糖尿病人，則視年紀 (40 歲以下或以

上)，以及動脈硬化疾病危險因子，來決定是否給予 statin，以及給予中強度或高強度的statin，而 DKD 就是其中一個危險因子 [700]。歐洲心臟學會與歐洲動脈硬化學會 (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society) 於 2016 年推出的指引，針對第 1 型糖尿病人，若合併有白蛋白尿或腎臟疾病，建議直接使用 statin 治療，不管原本LDL-C的濃度是多少；針對第 2 型糖尿病人，若合併有心血管疾病或是DKD，建議血脂的目標為 LDL-C<70 mg/dL，non-HDL-C<100 mg/dL 以及 ApoB<80 mg/dL [701]。然而，由於東西方人體質不同，國人是否適合使用高強度之 statin，目前並無本土資料佐證。而非 LDL-C 之切點用來考量是否使用 statin，也有現實上的考量，這些因素都是臨床上治療病人時要考慮的。實務上，CKD 病人之 statin 劑量需依腎臟功能而調整劑量 ，而接受透析前已服 用statin 的病人，在進入透析時可繼續服用statin。

其他處置

如前所述，台灣及國外研究指出高血壓、高血糖以及脂質異常的共同控制，可以防治 DKD 的發生及進行。此外，也要建議病人戒菸、治療體重過重、以及避免或減少腎毒性藥物與顯影劑的使用。

3、神經病變

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
在已經罹病五年或以上的第 1 型糖尿病患者或是所有第 2 型糖尿病患者每年都需要做簡單的測試來評估是否有神經病變的發生。	中	中等建議	無
糖尿病周邊神經病變的定義為：「糖尿病人經排除其他會導致周邊神經病變的病因，以理學檢查或電生理測試後，仍呈現周邊神經功能異常的徵兆和症狀」。	專家建議	中等建議	有
糖尿病心臟的自主神經病變與未來死亡率增加有關。	中	中等建議	有
主動詢問神經病變症狀，是篩檢糖尿病神經病變最容易的方法之一。	中	中等建議	有
周邊神經病變的理學診斷，包括跟腱反射、單股尼龍纖維壓力之壓覺，及頻率 128-Hz 音叉測定足趾背部之震動感。	高	強烈建議	有
良好的血糖控制，可以預防第 1 型糖尿病人神經病變的出現和進行。	高	強烈建議	無
糖尿病周邊神經病變痛，目前仍以症狀治療為主。Pregabalin 與 duloxetine 是治療糖尿病周邊神經痛的首選藥物。	高	強烈建議	有

前言

糖尿病神經病變(Diabetic Neuropathy) 為糖尿病人常見的慢性併發症之一。糖尿病神經病變的發生會導致疼痛、姿態不穩以及影響到病人的生活品質，但由於病人臨床的表現非常不一致性，而且在糖尿病病人身上有可能會發生非糖尿病造成的神經病變，因此要如何早期察覺以及適時治療就變成很重要。糖尿病神經病變的診斷是藉由排除其他可能的病因來做診斷。穩定的血糖控制對在第 1 型糖尿病患者的研究可看到預防周邊神經病變(diabetic peripheral neuropathy，DPN) 以及心因性自主神經病變(cardiac autonomic neuropathy，CAN) [702; 703]。在第 2 型糖尿病患者則可以看到積極的血糖控制可以減緩神經病變的惡化[704]，但是無法逆轉神經元的流失。藥物或非藥物的治療對於疼痛性的周邊神經病變的疼痛減輕以及自主神經病變症狀的改善可以減少疼痛以及改善病人的生活品質 [705]。

糖尿病神經病變在臨床上可以有廣泛性神經病變 (diffuse neuropathy)、單一神經病變 (mononeuropathy)、或其他型式表現，但目前臨床上較多著重在廣泛性神經病變的自主神經病變 (autonomic neuropathy) 與糖尿病周邊神經病變(DPN) 探討。

自主神經病變(Autonomic neuropathy)

一般而言，糖尿病神經病變隨糖尿病罹病時間增長而盛行率增加。第 1 型糖尿病人在 the “Diabetes Control and Complications Trial” /“Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications” (DCCT/EDIC) 研究追蹤期間，研究剛開始對照組約 5% 合併有自主神經病變，經過 5 年追蹤的盛行率增至 9%，加上後續追蹤 13 年更上升至 34% [703]。第 2 型糖尿病經過 15 年的罹病時間，可達約 60% 患者有自主神經病變 [705]。台灣的資料也顯示在第 2 型糖尿病患者罹病年齡小於五年者約有 46.1% 病人會被診斷有自主神經病變，而當罹病時間大於 20 年，則盛行率高達

69.4% [706]。

糖尿病自主神經病變的臨床表現，可包含：心血管方面 (如：心律變異性減少、休息時心律變快、姿勢性低血壓、嚴重者甚至有致死性心律不整)、胃腸道症狀 (如：胃排空不良導致噁心、嘔吐、腸道蠕動不規律造成腹瀉或便秘)、泌尿系統症狀 (如：神經性膀胱造 成排尿困難、性功能障礙)、或排汗功能的異常。另外嚴重的低血糖時，也可能因糖尿病自主神經病變造成無交感神經的症狀警惕，導致不自覺性低血糖(hypoglycemia unawareness)。

而糖尿病心臟的自主神經病變與將來死亡率增加有關。在第 1 型糖尿病人有心臟的自主神經病變者，10 年內死亡率增加 5 倍 [707]。第 2 型糖尿病有心血管疾病患者，合併有心臟的自主神經病變者，增加三倍的心血管疾病復發率 [708]。在第 2 型糖尿病研究 (ACCORD trial) 也證實患有心臟的自主神經病變者會增加2 倍以上的死亡率 [709]。台灣的資料也顯示有自主神經病變的第 2 型糖尿病病患其 8 年的存活率在男性跟女性分別為 63.6% 及 76.4% [706]。

糖尿病周邊神經病變(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)

在已經罹病五年或以上的第 1 型糖尿病患者或是所有第 2 型糖尿病患者每年都需要做簡單的測試來評估是否有神經病變的發生 [705]。糖尿病周邊神經病變的發生大部分會從下肢的遠端 (腳指頭) 開始然後往近端延伸、一旦延伸到膝蓋的時候上肢遠端開始會有症狀的表現。初期的症狀主要以小纖維的神經病變為主，甚至在糖尿病前期 (pre-diabetes) 就有可能開始出現症狀 [710]。症狀包含疼痛以及感覺異常 (dysesthesia，不適的灼熱及刺痛感)，在休息的時候會更明顯。大纖維神經病變的症狀大部分會在疾病的後期才出現，症狀包括麻以及保護感覺的喪失 (loss of protective sensation， 簡稱 LOPS)。LOPS 代表遠端對稱性多發性神經病變的發生並且是糖尿病足的風險因子。臨床上可以利用針刺感

覺 (pinprick) 以及溫度感覺 (temperature sensation) 來評估小纖維神經的功能，用震動感覺 (vibration perception) 以及 10 克單股尼龍纖維來評估大纖維神經的功能，以及評估保護感覺的喪失。在所有糖尿病合併周邊神經病變的糖尿病患者，除了考量到因糖尿病造成的病變，還要考慮到糖尿病以外的因素，包含酒精、藥物、維生素 B12 缺乏、甲狀腺功能低下、腎臟病變、癌症、感染、慢性脫髓鞘性神經炎以及血管炎等 [711] 。

臺灣地區過去調查第 2 型糖尿病的研究，遠端對稱性多發性神經病變盛行率約 30% 左右 [712-715]。值得注意的是，在糖尿病前期，遠端對稱性多發性神經病變的風險就已上升 [716]。在 MONICA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases)/KORA (Cooperative Health Research in the Region Augsburg) surveys 中，使用密西根神經病變篩檢量表（Michigan Neuropathy Screening Instrument，MNSI）評估結果，相對於神經病變盛行率在糖尿病人為 28%，在糖尿病前期神經病變盛行率在糖尿病人約為 12% [716]。中華民國糖尿病學會在“台灣糖尿病周邊神經病變臨床指引”中，建議對糖尿病周邊神經病變的定義為：「糖尿病人經排除其他會導致周邊神經病變的病因，以理學檢查或電生理測試後，仍呈現周邊神經功能異常的徵兆和症狀」。糖尿病周邊神經病變以遠端對稱性多發性神經病變 (distal symmetric sensorimotor polyneuropathy，DSPN) 為最常見。雖然約有一半的遠端對稱性多發性神經病變病患可能無症狀，必須經由理學檢查或電生理測試後診斷。然而對於糖尿病周邊神經病變痛 (diabetic peripheral neuropathic pain，DPNP) 主動詢問，仍是篩檢糖尿病神經病變最容易的方法 [717]。目前臨床上常用的糖尿病周邊神經病變篩檢量表，包含：(1) DN4 簡易疼痛量表 (Douleur Neuropathique en 4 Questions，DN4)；(2) ID Pain 簡易疼痛量表；另外 (3) 密西根神經病變篩檢量表（MNSI）則是經由足部理學檢查含跟腱反射及利用 128 Hz 音叉與 10 公克之單股尼龍纖維

（Semmes-Weinstein 10-g monofilament）的篩檢量表，有助於嚴重度的與預後的判斷；雖然 (4) BPI-DPN 簡易疼痛量表 (Brief Pain Inventory for patients with painful DPN)：不是針對糖尿病周邊神經病變設計的疼痛量表，但亦可用於評估及追蹤患者治療前後的變化的品質評估。

糖尿病神經病變的治療

糖尿病神經病變是多重致病機制所造成的，其中包含高血糖、高血脂與胰島素抗性等危險因子。因此糖尿病周邊神經病變的預防，目前仍重視血糖、血壓與血脂的控制。

血糖控制

早期積極並趨近於正常的血糖控制在過去對於第 1 型糖尿病患者的研究證實可以延緩或預防糖尿病神經病變的發生 [718-721]。至於第 2 型糖尿病患者，研究發現糖化血色素的波動 (HbA1c variability) 與自主神經病變 [722] 或周邊神經病變的嚴重度 [723] 有關聯性，但目前沒有強烈的證據程度支持積極血糖控制可以延緩或預防糖尿病神經病變的發生，只有在某些研究中發現可以延緩神經病變的進展 [704; 724] 。而生活型態的改善除了對於糖尿病周邊神經病變的預防，藉由運動增加肌力與平衡能力，更可以減少因糖尿病周邊神經病變造成跌倒或其他衍生的問題 [725; 726]。另外，根據台灣健保資料庫分析，糖尿病周邊神經病變可導致下肢截肢機率增加 2.34 倍 [727]。因此，針對糖尿病神經病變適當的足部照顧與護理衛教更為重要 [728]。

神經病變痛

神經病變痛的發生有可能造成生活品質的衝擊，限制日常生活的移動，也會造成導致憂鬱症以及社交行為的失能 [729]。在糖尿病或糖尿病前期的患者，積極的血糖控制或生活型態的改善對於神經痛的治療並沒有得到有效的治療效果 [730]。因此對於糖尿病周邊神經病變痛，目前仍以症狀治療為主，雖然過去許多藥物，包

含：(1) 抗癲癇藥物 (anticonvulsants)、(2) 三環抗鬱劑 (tricyclic antidepressants，TCAs)、(3) 血清素與新腎上腺素回收抑制劑 (serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs)、(4) 鴉片受體拮抗劑 (opiate-receptor agonists)、與 (5) 外部用藥辣椒素 (topical capsaicin) 用於治療糖尿病周邊神經病變痛 [731]。根據 2017 年美國糖尿病學會的聲明：pregabalin 與 duloxetine 則是治療糖尿病周邊神經病變痛的首選藥物 [705]。同樣的，台灣衛生福利部食品藥物管理署在臨床上也只核可 pregabalin 和 duloxetine 這兩種藥物，使用於緩解 DPNP 的疼痛症狀。只是pregabalin 與duloxetine 的合併治療方式，目前健保給付尚未明文核準。

姿勢性低血壓

姿勢性低血壓的治療主要是以降低症狀的發生。大部分的患者需要非藥物以及藥物的方式來處理。非藥物的方式包含適量的鹽攝取，避免會加重低血壓的藥物或是在下肢或腹部使用加壓帶。適度的活動以及運動是必須的。

胃輕癱 (gastroparesis)

飲食型態的改變對於胃輕癱可以得到一定的效果。在某些研究中發現少量多餐，大部分液態飲食以及低纖維低脂肪的飲食型態可以改善胃輕癱的症狀 [732; 733]。某些藥物的不使用也可以改善腸子的蠕動狀況，包含鴉片類藥物 (opioids)，抗膽鹼藥物 (anticholinergics)，三環抗鬱劑，GLP-1 RA 等藥物 [732]。在症狀嚴重的患者，藥物的介入就有需要性。藥物包含 metoclopramide，domperidone，erythromycin。另外 FDA 已經核准的胃電刺激方式 (gastric electrical stimulation，簡稱 GES) 可用於嚴重糖尿病胃輕癱患者，研究顯示使用超過 3 年仍可明顯改善症狀及胃排空 [734; 735]。

4、糖尿病足

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
每一個傷口需同時評估周邊血流、大小、深度、感染、神經病變，以進行分級。	高	強	有
在所有初診斷糖尿病足部感染的病人，建議安排患部的 X 光檢查，以鑑定是否有骨骼異常（變形或被破壞），以及軟組織是否含有皮下氣腫或是有 X 光無法穿透的異物。	中	強	有
在大部分的深處膿瘍， 腔室症候群（compartment syndrome）和幾乎所有壞死性軟組織感染（necrotizing soft tissue infections）的情況下，執行緊急外科手術是必要的。	低	強	
建議在糖尿病足感染合併有缺血性變化時，尤其是在有危急性肢體缺血（critical limb ischemia）的病人，心血管專科醫師能及早介入，儘早考慮血管成形術。	中	強	
糖尿病潰瘍治療，減少傷口因站立或行走造成的壓力，即減壓治療 (offloading) 是治療成功的關鍵因素之一。	低	強	

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病人，建議每年至少進行一次周邊血管疾病的相關病史詢問和理學檢查。	低	強	有
利用足踝及手臂收縮壓比值（ankle-brachial index，ABI）篩檢周邊血管疾病（peripheral artery disease）。	低	強	
治療動脈硬化，包括戒菸、控制血糖、高血壓治療、對於有周邊血管疾病的病人使用 statin 類藥物及抗血小板藥物。	高	強	
為了保護足部，應指導有糖尿病足潰瘍高風險的糖尿病人，無論是在家裡還是戶外，都不可以赤腳，僅穿著襪子或穿著薄底拖鞋走路。	低	強	
指導有糖尿病足潰瘍高風險的糖尿病人，應穿著適當鞋具，以預防足底或非足底的足部潰瘍首次發生，或非足底的足部潰瘍一再發生。當足部變形或潰瘍前期徵象出現時，應考慮處方治療鞋（therapeutic shoe），客製化鞋墊（custom- made insole），或足趾裝具（toe orthosis)。	低	強	
當病患產生糖尿病足病變時，建議盡早就診以減少預後不良的狀況，以具跨領域合作的糖尿病足治療中心的醫療機構為首選。	中	中	有

更詳細資料請參考本糖尿病學會於 2017 年出版之糖尿病足照護指引，以及 IDF 2017 年出版之 Clinical Practice Recommendation

糖尿病足於國內外的流行病學與治療現況

在已開發國家中，每年約有 2% 糖尿病患者發生急性足部潰瘍，為非創傷性下肢截肢最大的原因 [736]，而據文獻，每年每 1000 位糖尿病患者中就約有 2 位患者須接受下肢截肢 [737]。依據近年的台灣健保資料庫統計，在約略 150 萬名的第 2 型糖尿病人口下，台灣每年亦約有 2% 的患者因糖尿病足病變需要接受治療，而住院率高達六成 [738]。台灣的醫療於 2007 年至 2014 年間，下肢截肢的盛行率從每年每 1000 位第 2 型糖尿病患者發生 2.85 次截肢下降至 2.06 次，即每年有千分之二糖尿病患者須接受大、小截肢手術 [738]，與美國國健局統計美國糖尿病病人的年截肢率為千分之三點七相比之下雖然略顯微優 [739]，但若以目前全國糖尿病病人總數估算，每年仍有將近有三萬多位病人將因糖尿病足病變而需治療，而其中大於三千位糖尿病患者將因而失去下肢完整性。尤有甚者，即使在台灣優良的醫療環境下，一旦病人發生需住院治療的糖尿病足潰瘍，其五年存活率僅剩 57%，而罹患大截肢的患者五年存活率甚至只有 39% [740]。可見國人糖尿病足對於病人本身及其家庭，與國家社會皆造成相當巨大的負擔。

糖尿病足的成因與治療建議

糖尿病病人足部潰瘍的風險因子包括糖尿病神經病變、周邊血管疾病、足部變形、足部受力改變、皮膚保護喪失、步行不穩或視力不佳增加跌倒風險碰撞機會等。潰瘍惡化、足部感染、及周邊血管疾病為截肢的主要因子。一旦病人發生糖尿病足潰瘍住院，治療常需整合內科代謝與感染的控制、血管科對於周邊血管的診斷與治療、傷口照護、外科系的清創、以及復健科的輔具與減壓處置。

一．內科治療

1. 臨床上診視每一個傷口需同時評估周邊血流、大小、深度、感染、神經病變，以進行分級 [741; 742]。在傷口已經進行清潔或清創之後取得細菌培養，且優先選擇使用組織檢體（tissue specimen）。如果棉棒拭子（swab）培養是唯一可用的方法，則必須在清創和清潔傷口後才能使用棉棒拭子培養。
2. 在所有初診斷糖尿病足部感染的病人，建議安排患部的 X 光檢查，以鑑定是否有骨骼異常（變形或被破壞），以及軟組織是否含有皮下氣腫或是有 X 光無法穿透的異物 [743]。
3. 可用探針觸骨（probe to bone test）檢查足部傷口深度及是否有骨頭侵犯。如臨床懷疑骨髓炎而 X 光片無法診斷的病人，磁振造影（magnetic resonance image，MRI）可做為進一步的影像學輔助診斷 [744]。
4. 在大部分的深處膿瘍，腔室症候群（compartment syndrome）和幾乎所有壞死性軟組織感染（necrotizing soft tissue infections）的情況下，執行緊急外科手術是必要的 [745]。
5. 在骨髓炎伴隨軟組織感染的擴散，或軟組織包膜被破壞，或X光片下骨頭漸進式被破壞，或骨頭已突出至潰瘍的情況下，通常建議進行手術介入。
6. 建議在糖尿病足感染合併有缺血性變化時，尤其是在有危急性肢體缺血（critical limb ischemia）的病人，心血管專科醫師能及早介入，儘早考慮血管成形術 [746]。
7. 所有臨床上評估有感染的糖尿病足部傷口皆需要使用抗生素治療。然而，不建議使用抗生素治療於臨床評估未感染的傷口 [747]。
8. 對於具有足部潰瘍和嚴重周邊動脈疾病的病人，抗生素在治療和預防感染的進一步擴散中仍然有重要作用。在某些情況

下，這些病人若進行成功的血管成形術，可能會暫時性增加細菌活性 [748]。

9. 對於糖尿病足骨髓炎，未進行手術切除感染骨頭的病人建議給予六週的抗生素治療，若所有感染的骨頭已被切除，則給予不超過一週的抗生素治療 [749]。

二 . 手術治療的時機

1. 當足部潰瘍產生大於 2 公分之蜂窩性組織炎、或發生腫脹疼痛、惡臭或分泌物流出等跡象，屬於中度以上的足部感染，而若是合併不穩定的生命跡象，包括高燒、低血壓、心律不整則更是達到重度程度的足部感染，面對這類中度至重度的足部感染時，需儘早會診外科專科醫師審視是否能手術介入治療 [741]。
2. 在大部分併有深度膿瘍、腔室症候群，或是有壞死性的組織感染時，儘早進行緊急手術是必要的。
3. 在骨髓炎伴隨軟組織感染的擴散，或軟組織包膜被破壞，或 X 光片下骨頭漸進式被破壞，或骨頭已突出至潰瘍的情況下，通常建議進行手術介入。

三 . 周邊血管疾病檢查與治療

1. 針對糖尿病足病人，檢測腳趾血壓或經皮氧分壓。當腳趾血壓低於 30 毫米汞柱或經皮氧分壓（Transcutaneous oxygen pressure，TCPO2）低於 25 毫米汞柱時，應考慮血管影像學檢查及血管重建 [750]。
2. 針對糖尿病足病人，當接受最佳保守治療而潰瘍仍未有改善時，應考慮血管影像學檢查及血管重建 [751]。
3. 針對未癒合之潰瘍，合併足踝血壓低於 50 毫米汞柱、或足踝及手臂收縮壓比值小於 0.5 時，應儘速安排血管影像學檢查及血管重建 [752-754]。
4. 評估血管重建手術時，彩色都卜勒超音波、電腦斷層血管攝影、核磁共振血管攝影或數位減影血管攝影皆能提供解剖學

上的資訊。

5. 血管重建的目標為提供直接的血流以供應至少一條足部動脈，尤以直接供應傷口血液循環的動脈為最佳。血管重建術後，如能使皮膚灌流壓力超過 40 毫米汞柱、腳趾血壓超過 30 毫米汞柱、或經皮氧分壓超過 25 毫米汞柱，將能增加傷口癒合的機會 [753; 755]。
6. 糖尿病足照顧中心應具備執行血管內導管治療及繞道手術之能力 [756]。
7. 執行血管重建手術治療前，需謹慎評估病患傷口感染情形，小心於感染嚴重情況下執行而產生併發症或不良預後 [756]。

四 . 減壓治療

糖尿病潰瘍治療，減少傷口因站立或行走造成的壓力，即減壓治療(offloading) 是治療成功的關鍵因素之一。

五 . 篩檢與預防

1. 糖尿病病人每年需進行末端神經病變篩檢。
2. 糖尿病人，建議每年至少進行一次周邊血管疾病的相關病史詢問和理學檢查 [755]。
3. 利用足踝及手臂收縮壓比值（ankle-brachial index，ABI）篩檢周邊血管疾病（peripheral artery disease）。
   a. 在病史或理學檢查中，若發現可能為周邊血管疾病的臨床表現時，建議安排足踝及手臂收縮壓比值檢查，並視情形安排節段性血壓（segmental pressures）及波型檢查，以確定診斷 [756; 757]。
   b. 當病人有周邊血管疾病的高風險時，即使病史或理學檢查未發現可能的周邊血管疾病表現，仍可以考慮安排足踝及手臂收縮壓比值的檢查 [756; 758]。
4. 治療動脈硬化，包括戒菸、控制血糖、高血壓治療、對於有周邊血管疾病的病人使用 statin 類藥物、抗血小板藥物 [759-761]。

5. 為了保護足部，應指導有糖尿病足潰瘍高風險的糖尿病人，無論是在家裡還是戶外，都不可以赤腳、僅穿著襪子或穿著薄底拖鞋走路 [762]。
6. 指導有糖尿病足潰瘍高風險的糖尿病人，應穿著適當鞋具，以預防足底或非足底的足部潰瘍首次發生，或非足底的足部潰瘍一再發生。當足部變形或潰瘍前期徵象出現時，應考慮處方治療鞋（therapeutic shoe），客製化鞋墊（custom-made insole），或足趾裝具（toe orthosis）[763-765]。

六 . 血糖控制

1. 血糖的控制良好與糖尿病足病變時的感染嚴重程度有相關，建議糖化血色素不應超過 8.5%，避免產生嚴重感染而影響預後 [766]。

結論

1. 面對糖尿病足問題，做好傷口分級以釐清病灶為感染、缺血或視神經病變，有利於後續的治療方向，減少下肢截肢的風險。
2. 足部感染問題是糖尿病足病變需治療甚至住院的主因，而一旦病患產生因糖尿病足感染而誘發系統性發炎徵兆，截肢風險立即上升甚至危及生命 [766]。
3. 當病患產生糖尿病足病變時，建議盡早就診以減少預後不良的狀況，尤以具跨領域合作的糖尿病足治療中心的醫療機構為佳，以利於處理各種糖尿病足病變的對應治療，包括急性內科併發症處理、手術清創介入、血管重建手術 [767]。
4. 定期的足部檢查，以及病患的足部保養衛教，以減少足部潰瘍的產生，此外，基本的血糖控制也是必要的。

第十六章 糖尿病的其他共病症

1. 骨質疏鬆

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
減少糖尿病患骨質流失以及避免骨折發生風險上升	高	強烈建議	有

骨質疏鬆定義及診斷

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於 1994 公佈成年人骨質疏鬆症的定義為『一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高』。美國國家衛生院 (National Institutes of Health，NIH) 則定義骨質疏鬆症為『一種因骨骼強度減弱致使個人增加骨折危險性的疾病』。

骨質疏鬆症的診斷可以依據臨床病史證實為低創傷性骨折 (low traumatic fracture)，或依據骨密度 T 值 (T-score) 小於或等於 -2.5 來判定。骨密度 (bone mineral density，BMD) 之測定，以中軸型的雙能量 X 光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry，DXA) 為黃金標準，且應測量腰椎、髖骨，至少二個部位，若兩處都因骨折而不能測定時，則可用非慣用側前臂橈骨 1/3 處之測定取代 (2019 年國際臨床骨密檢測學會，International Society for Clinical Densitometry，ISCD)。

男女骨質密度判讀時 T 值計算的參考皆以白種年輕女性 (20-29 歲之 The Third National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES III 資料庫) 平均參考值比較，當 T 值大於或等於 -1.0 時為正常骨量 (normal)；當 T 介於-1.0 及-2.5 之間為骨缺乏 (osteopenia)，亦稱之為低骨量 (low bone mass) 或低骨密 (low bone density)；當 T 值等於或小於 -2.5 時則診斷為骨質疏鬆症 (osteoporosis)。骨

折風險評估工具 (FRAX) 由國際骨質疏鬆症基金會和世界衛生組織推動，提供患者自己或醫護人員根據臨床資料及病史，估算每個人未來 10 年的骨質疏鬆症主要骨折風險率 (包含脊椎骨折、前臂骨折、髖骨骨折或肱骨骨折) 以及髖骨骨折風險率，以提供預防和治療上的參考。

糖尿病與骨質疏鬆和骨折風險

糖尿病和骨質疏鬆症在老年化社會中發生率逐年上升，彼此間有許多共通的致病因子。糖尿病患者發生骨質疏鬆性骨折的相對風險約 1.5，此一狀況日益嚴重卻常被忽視 [768]。

一項綜合分析顯示第 1 型糖尿病族群與沒有糖尿病族群比較骨折相對風險為 3.16，以部位區分：髖部骨折為 3.78，脊柱骨折為 2.88[769]。

儘管在第 2 型糖尿病患者因為體重較重而有較高的骨質密度 [770]，但其骨折風險卻有所增加 [771; 772]。大多數研究發現第 2 型糖尿病患比一般人有高達三倍的骨折風險，其中以髖部骨折為最大宗 [773; 774]。

雖然綜合分析中認為血糖控制情形與骨質密度及骨折風險是沒有相關的 [770]，然而台灣糖尿病照護網的研究報告發現 HbA1c 在 9.0~10% 以及 10% 以上的風險比起 HbA1c 在 6-7% 的病人分別相對會增加 24 以及 32% 的骨折風險 [775] 。

糖尿病也被證明可以預測增加髖部骨折患者的死亡風險 [772; 776]。最近的研究顯示，骨顯微結構的改變在患有小血管病變的糖尿病患者中更為顯著 [777]。

糖尿病用藥與骨質密度及骨折風險影響 (表一)

多項臨床試驗和長期觀察性研究評估了糖尿病患者長期使用 metformin 對骨質密度和骨折風險為中性或略微有益的影響 [778]。觀察性研究發現 sulfonylurea(SU) 對骨吸收的生物標記為中性影響 [779]; 儘管如此，應該考慮 SU 可能會增加低血糖的風險及伴隨

的跌倒與骨折 [780]。 綜合分析發現使用 thiazolidinedione(TZD) 與女性高骨折風險相關；ACCORD Bone 研究追蹤結果發現暫停使用 TZD 後骨折風險恢復正常 [775]。綜合分析顯示使用 DPP-4 抑制劑患者骨折風險較低 [781]。綜合分析發現使用 SGLT2 抑制劑骨折風險為 0.67 [782]，不同 SGLT2 抑制劑之間無差異。觀察性研究顯示使用胰島素治療患者骨折風險較高 [778]，而某些因素可能增加骨折的風險，例如更長的罹病時間、慢性併發症、和低血糖導致的跌倒 [778]。

表一

藥物	BMD	Risk of fracture
Metformin	不變	不變
SU	?	不變 / 增加
TZD	減少	增加 / 不變
DPP-4i	?	不變 / 減少
SGLT2i	?	不變
Insulin	增加	增加

參考文獻 [777-782]

糖尿病患者的骨質疏鬆症治療

糖尿病患者在治療骨質疏鬆症的策略與非糖尿病患者相同。根據 NOF (National Osteoporosis Foundation) 指引 [783]，骨質疏鬆症之預防與治療包括從生活型態上的改變，如適量攝取維生素 D (每日 800-1000 IU)、鈣劑 (每日 1000-1200 毫克)；從事足量日照與負重運動。

治療骨質疏鬆藥物，目的在減少骨質流失、增加骨密度和減低骨折或再次骨折發生率，依其作用機轉可分成 1. 抗骨質再吸收劑藥物 : 包含雌激素、選擇性雌激素調節劑、雙磷酸鹽、RANKL(Recep-

tor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) 單株抗體 (denosumab)。2. 造骨刺激藥物 : 副甲腺素及其活性片段 (teriparatide、abaloparatide) 與抑制 sclerostin 單株抗體 (romosozumab)。

年老患者更應在日常生活中預防跌倒，若經檢查診斷為骨質疏鬆症，或具有高骨折風險者，應及早使用骨質疏鬆藥物治療，必要的時候請轉給骨質疏鬆症相關專科醫師會診治療。

2、糖尿病人的口腔衛生

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
牙周病人的血糖控制較一般人差。	高	中等建議	有 [784-786]

牙周病為牙齒周圍組織的發炎疾病，其盛行率近年來有增加的趨勢 [787]，據 2017 年的統計，全球約有八億人口罹患牙周病 [788]。其致病成因主要為牙周致病菌分泌細胞毒素 (cytokine)，催化發炎與免疫反應，進而破壞牙周組織 [789]。除此之外，牙周病也與基因或其他系統性疾病有關 [790]。

若牙周病控制不佳，將影響病人的血糖控制，且會提高糖尿病併發症發生的風險。相對的，若糖尿病人血糖控制不佳，罹患牙周病的風險與後續缺牙的可能性也相對較高，因此牙周病與糖尿病為雙向互相影響的關係 (bi-directional relationship)[791]。過去的研究多聚焦於第 2 型糖尿病族群，關於第 1 型糖尿病族群的研究相對較少，因此在第 1 型糖尿病族群中，牙周病與血糖控制之間的關聯性目前尚無定論，這可能與第 1 型糖尿病人相對較年輕，因而患有牙周病的比率較低有關 [792]。

近期的系統性回顧研究 [793] 指出，在無糖尿病族群與第 2 型糖尿病族群中，罹患牙周病的患者其糖化血色素與胰島素阻抗 (HOMA-IR) 相較於沒有牙周病的人要來得為高。此外，亦有證據顯示患有牙周病的糖尿病人，後續發生心血管疾病、糖尿病腎病變、視網

膜病變與神經性糖尿病足潰瘍 (neuropathic foot ulceration) 等併發症的風險較高 [794; 795]，死亡率也會上升。因此，已有學者提出可以在牙科診所先篩檢出可能罹患糖尿病的病患，使病人能及早治療 [796; 797]。

然而，以台灣人為受試對象的本土報告顯示，牙周病與血糖之間的關聯性目前尚無定論。雖然在第 1 型糖尿病族群口腔培養出的牙周病致病菌的盛行率相較於非糖尿病族群要來的高，但兩組之間的牙周健康狀況未有顯著差異 [798]。另外，以台灣中年民眾（年齡介於 35 至 44 歲）為研究對象的 Population-based study 指出，在第 2 型糖尿病族群中，牙周病的盛行率比非糖尿病族群高了 10%[799]。同樣的，另一篇 Retrospective cohort study 亦指出糖尿病人罹患牙周病的風險較高 [800]。

綜合上述的研究，2018 年歐洲牙周學聯盟 (European Federation of Periodontology，EFP) 與國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation，IDF) 聯合發表的共識與指引 [801] 建議，控制糖尿病有賴於跨科的合作，牙醫師與內科醫師皆需告知病人糖尿病與牙周病的相關性，當內科醫師發現病人有糖尿病時，可轉診至牙科評估是否同時罹患牙周病，而牙醫師亦可建議牙周病人做糖尿病的篩檢，以達早期診斷、早期治療之效。

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
罹患牙周病的糖尿病人，在接受牙周病治療後可改善血糖控制。	中	中等建議	有 [802]

在 1998 年的 randomized controlled trial[803] 發現，嚴重糖尿病人接受有效的牙周治療後，糖化血色素會明顯下降。在其之後的系統性回顧研究 [804] 與 Cross-sectional study [805] 也發現類似的結果。然而，在台灣的本土研究 [806] 指出，第 2 型糖尿病人接受非手術性牙周治療後，糖化血色素雖有下降，但未達到統計學上

顯著的差異。

另一方面，芬蘭研究 [807] 指出，在糖尿病族群中，若具有較佳的口腔衛生觀念、刷牙頻率較高且牙菌斑較少的人，其糖化血色素控制較好。而日本研究 [802] 進一步提到，單純的口腔衛教就有機會改善第 2 型糖尿病人的血糖控制。

因此，對糖尿病人而言，選擇適當的飲食、妥善控制血糖外，還建議維持良好的口腔衛生，定期進行口腔檢查與治療。並且牙醫師在治療患有牙周病的糖尿病的人時，應告知以下幾點：

1. 糖尿病人得到牙周病的機會較高，並且牙周病較不易治療。相對的，若無接受適當的牙周治療，牙周病對血糖控制也會有負面的影響。
2. 需要患者高度配合維護口腔健康，若缺牙過多，進食功能會較差，配戴活動假牙時可能也較容易產生口腔潰瘍。

患者須定期回診牙科追蹤，回診頻率視病況與口腔清潔能力而有所不同，通常至少需每三至六個月回診一次。

糖尿病與牙周病的控制有賴於跨科的合作，若能雙管齊下，將有助於同時改善病人口腔健康與糖尿病的病況，以達成雙贏的正向循環。

3、糖尿病與癌症

除了攝護腺癌之外 [808; 809]，糖尿病會增加許多種癌症的發生，包括大腸直腸癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、乳癌、腎臟癌、膀胱癌、及子宮內膜癌等 [810-821][註一]*。糖尿病增加癌症發生的原因與年老、不活動、肥胖、胰島素阻抗、血糖控制不良、吸菸、發炎反應、感染 (如幽門桿菌、結核菌及人類乳突病毒等)、各種共病症及一些糖尿病用藥的潛在風險等有關。為了預防糖尿病患者的癌症發生，病人應該接受一些疫苗的接種、減輕過多的體重、適度運動、避開可能的致癌因子 (如吸菸、空污、致癌化學物等)、並積極合理地控制血糖及相關共病症。為了早期診斷與有效治療，病人也

應適時接受癌症篩檢。新發糖尿病病人如果沒有典型的危險因子 (如肥胖及家族史者) 需注意胰臟癌引起糖尿病的可能性。

註一：在台灣及其他亞洲人的研究指出，糖尿病也會增加攝護腺癌的發生 [822-825]。另外在國人的研究顯示糖尿病並未增加甲狀腺癌的發生風險 [826]。

4、糖尿病與 C 型肝炎

流行病學

根據早期台灣和國外，包括 meta-analysis 的研究顯示，C 型肝炎患者發展出糖尿病的風險，為沒有 C 型肝炎患者的 1.68-2.31 倍 [827-829]。反之，一篇研究收錄自台灣亞東醫院，比較 820 位糖尿病患者及 905 位對照組，發現 C 型肝炎抗體的盛行率在糖尿病患者約為 6.8%，相較於對照組的抗體盛行率 2.8% 同樣也高出約 2 倍多 [830]。在台灣彰化根除 C 肝計畫 (Changhua-Integrated Program to Stop Hepatitis C Infection，CHIPS-C) 中，亦指出彰化社區在 40 歲以上的 C 肝盛行率約為 3.4%，其中 10848 位糖尿病患者的 C 肝抗體陽性率約為 6.1% [831]。

C 肝引起之肝外病變

糖尿病患者若感染 C 肝，除了會影響到肝臟以外，也會增加罹患其他肝外病變的風險。台灣中研院的研究指出 C 肝抗體陽性相較於陰性的患者，許多疾病的死亡風險會顯著增加 (肝癌 :21 倍、食道癌 :4 倍、攝護腺癌 :4 倍、腎臟病 :2.8 倍、糖尿病 1.5 倍)[832]。另一透過台灣健保資料庫的研究，也指出慢性 C 肝患者若合併糖尿病相較於沒有糖尿病的患者，會有顯著 2.5 倍肝硬化及 3.6 倍失代償性肝硬化的風險上升 [833]。此外，根據高雄長庚醫院的研究，糖尿病也是 C 肝患者發生肝癌的危險因子之一 (2.03-2.31 倍) [834; 835]。因此，若糖尿病患者感染 C 肝，需要做積極處置及治療。

治癒 C 肝對肝外疾病的好處

已有相當多的研究證實若能治癒糖尿病患者的 C 肝，將穩定有

效控制血糖及降低肝外病變帶來的衝擊。已有 meta-analysis 分析指出在接受 C 型肝炎全口服新藥藥品 (Direct-acting antiviral agent，DAA)(註 1) 治療後病人，相較於治療前的病人，其 HbA1c (-0.45%) 和空腹血糖 (-22.03 mg/dL) 均能顯著改善 [836]；另一前瞻性研究長期追蹤 C 肝合併糖尿病患者，從開始治療到追蹤結束平均追蹤 44.5 個月，比較合併糖尿病病人在追蹤結束時與 C 肝治療前相比，其空腹血糖及 HbA1c 亦有顯著下降 [837]。更有研究指出，若能根除糖尿病患者的 C 肝達到 SVR (Sustained virologic response，在治療結束後 12 或 24 週偵測不到病人的 C 肝 RNA 病毒量)，相較於未治療者可有顯著較低的急性冠心症 (HR = 0.36)、缺血性腦中風 (HR = 0.34)、末期腎病 (HR = 0.46) 及視網膜病變風險 (HR = 0.24)[838]。許多篇 review 也都說明現行 C 肝首選的 DAA 治療有助於改善 C 肝合併糖尿病患者血糖及代謝相關的指標 [839; 840]。

篩檢與治療糖尿病患者的 C 肝，完成 C 肝根除目標

世界衛生組織 (World Health Organization，WHO) 在 2016 年宣布 2030 年要根除 C 型肝炎的目標，意即降低 90% 新發 C 肝的感染個數、降低 65% C 肝死亡率及增加 60% 的 C 肝治療人數 [841]，而台灣也發表國家消除政策綱領，誓言將提早到 2025 年 DAA 治療人數達到 25 萬人，以達到 WHO 根除 C 肝的標準 [842]。自 DAA 藥物問世以來，台灣健保署已逐步放寬 DAA 核准使用病人，更在 2021 年 10 月放寬非肝膽腸胃專科醫師可開立 DAA [843]，同時國健署於 2020 年 9 月開放 45 到 79 歲民眾 (40 到 79 歲原住民) 成人健檢可終身免費接受一次 BC 肝篩檢 [844]。為響應國家根除 C 肝的政策，對於高風險罹患 C 肝的糖尿病患者而言更是刻不容緩，因此建議全篩全治糖尿病患者 C 肝，以支持並加速台灣完成 2025 年根除 C 肝的目標。

註 1: C 型肝炎依病毒基因型可分為六型，在台灣，C 肝病人體內的病毒大多數是基因型第一型 1b 或第二型，其次是混合型基因型，其他基因型則較罕見。全基因型口服抗病毒藥，包括：艾

百樂 (Maviret) 及宜譜莎 (Epclusa)，是目前慢性 C 型肝炎治療的主流及現行健保給付的選擇。

第十七章　糖尿病人的體重管理

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
肥胖會增加糖尿病之罹病率。	高	強烈建議	有
體重減輕，有助於糖尿病的血糖、血脂及血壓控制。	高	強烈建議	
糖尿病合併肥胖者，可運用飲食、運動、行為改善、藥物及手術等綜合方式做為治療策略。	高	強烈建議	

臺灣肥胖的流行趨勢，由近三次的國民營養調查 (Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT)) 結果整理如下：

年度 / 身體質量指數 (BMI) 分類	1993-1996	2005-2008	2013-2016
BMI<18.5	8.7%	5.1%	5.4%
18.5 ≦ BMI<24	58.1%	51.5%	50%
24 ≦ BMI<27	21.5%	25.5%	22.4%
27 ≦ BMI	9.7%	17.9%	22.3%

不難發現肥胖的比例從 9.7%, 17.9%, 22.3% 逐次的升高，顯示臺灣肥胖的問題越來越嚴峻。

在 1980-2013 的全球資料中，臺灣過重或肥胖的盛行率，男性小於 20 歲過重的有 25.9%; 肥胖的有 7.7%，女性則分別為 17.4% 及 4.2%；男性大於 20 歲過重的有 33.8%；肥胖的有 4.3%，女性則分別為 30.9% 及 6.4%；全球的排名為 166 名 [845]。有關肥胖與糖尿病，在 3,540 位男性中，身體質量指數＜ 23 kg/m^2，得到第 2 型

糖尿病約 10.2%，當身體質量指數＞ 30 kg/m^2，則增為 23.9%；而在 2,778 位女性中，更由 6.0% 增加至 25.9%[846]。健保資料顯示，在 89,857 位成年的第 2 型糖尿病人，發現男性身體質量指數超過 25 kg/m^2 占 39.3%，女性則升至 41.7%；且男性身體質量指數 >30 kg/m^2，罹患高血壓的勝算比（odds ratio）是身體質量指數＜ 18.5 kg/m^2 的 6.6 倍，女性則為 4.4 倍 [847]。在中國大陸肥胖的盛行率亦有增加的趨勢；但與台灣地區不同的是，台灣多以低經濟和低教育的族群較胖，而中國大陸則反之 [848]。依據衛生福利部國民健康署民國 98 年的調查資料，形成所謂的台灣『肥胖地圖』，發現成人過重、肥胖比率低的縣市前三名，分別是新竹市、台中市、 台北市；而過重、肥胖比率高的縣市前三名，分別為台東縣、高雄 市、屏東縣。推測與都市人較早接受健康飲食資訊、較重視健康飲食有關。由以上台灣的相關研究，不難看出【1】肥胖的情況，逐年增加且年輕化，【2】越胖越易罹患糖尿病，【3】體重越高的糖尿病人，較易罹患高血壓。

由美國糖尿病預防研究 (DPP: diabetes prevention program) 和 Look AHEAD（Action for Health in Diabetes）研究得知，以體重減少 7-10% 為目標的治療性生活型態改善（therapeutic lifestyle modification）組，優於藥物治療組 [849]。此外，得到糖尿病時，會因【1】抗糖尿病藥（例如：磺醯脲類、thiazolidinedione 或胰島素）的使用，【2】為預防或處理低血糖伴隨的防衛性進食，和【3】老年人的日常活動減低，造成體重增加，以致胰島素阻抗上升，血糖更不容易控制。因此，糖尿病人的體重控制顯得格外重要。有個長達 12 年追蹤的研究發現，4,970 位糖尿病人經過積極體重的控制，其中 34% 的患者達到有意義的體重減少 (Intentional weight loss)，可降低總死亡率 25% 和降低心血管疾病死亡率 28%[850]。

本學會建議糖尿病人體重控制的目標為：身體質量指數介於 18.5~24 kg/m^2，男性腰圍 < 90 公分，女性腰圍 < 80 公分。糖尿病人的減重方法有：【1】飲食控制【2】規律運動【3】修正行為模

式 (細嚼慢嚥、爬樓梯代替坐電梯)【4】減重藥物 (身體質量指數 > 27 kg/m^2)【5】極低熱量飲食 (<800 Kcal/day) 和【6】外科手術。減重以每週下降 0.5-1.0 kg 的速度，持續到建議的目標體重，假如效果不彰，至少要保持體重不再增加。若想要改善血糖或血壓的控制，則至少需要減重 4 kg[851]。

世界衛生組對亞洲族群的治療建議如下表：

BMI (kg/m^2)	飲食控制	運動	修正行為模式	藥物	極低熱量	手術
23-25						
無危險因子	v	v	v			
腰圍較大	v	v	v			
二個危險因子	v	v	v	v		
25-30						
無危險因子	v	v	v	V (需評估)		
腰圍較大	v	v	v	V (需評估)		
二個危險因子	v	v	v	V		
>30						
無危險因子	v	v	v	V (需評估)	v	v
腰圍較大	v	v	v	v	v	v

而美國糖尿病學會 2021 年的治療指引中，針對過重或肥胖的第 2 型糖尿病人，治療策略建議如下：

治療策略	BMI 分級 (kg/m^2)		
	25-26.9 (或 23-24.9*)	27-29.9 (或 25-27.4*)	≥30.0 (或 ≥27.5*)
飲食、運動與行為調整	V	V	V
藥物治療		V	V
代謝手術 †			V

* 亞裔美國人的建議切點
† 除了 BMI 分級之外，還要考量血糖控制狀況

治療先由非藥物開始 (含飲食、運動與修正行為模式)，無明顯效果再加上藥物或極低熱量飲食治療，若減重效果仍舊不顯著時考慮手術。男性腰圍大於 90 公分；女性大於 80 公分，視為腰圍較大。危險因子計有高血壓、糖尿病、高血脂及冠心病等 [852]。

面對肥胖的糖尿病人時，抗糖尿病藥的使用，宜考慮有助於減重或不會增加體重的的藥物，例如：抑制鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (sodium-glucose co-transporters，SGLT2 inhibitor)、類升糖素肽 -1 受體的促效劑、雙胍類、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑、二肽基酶-4 抑制劑等。

目前美國藥物食品管理局允許上市的減重藥物如下：

1) 胰臟脂肪酵素分解抑制劑如 Orlistat(Xenical)，可減少腸道內脂肪分解酶作用且無中樞神經的作用，約可減少體重 2.5-3.4 公斤 [853]。
2) 擬交感神經作用藥如芬他命 (Phentermine) 可降低食慾，增加靜息時間的能量消耗，但有增加血壓、心跳等類似安非他命興奮劑的風險、另外芬他命及托必拉美(Phentermine-Topiramate) 的複方劑可抑制食慾產生飽足感，常見之副作用有感覺異常、頭暈、味覺障礙、失眠、便秘與口乾。
3) 鴉片拮抗劑 / 氨基酮抗抑鬱藥組合 (Opioid antagonist/

aminoketone antidepressant combination) : Bupropion 是非典型抗憂鬱劑，naltrexone 是單純鴉片類受體拮抗劑，bupropion/naltrexone 如 Contrave，藉由增加下視丘促黑素皮質素神經元（食慾調節中心）的放電速率來調節減少食物的攝取，可減 2-4 公斤。常見副作用有噁心、頭痛及便秘等 [854]。

4) 類升糖素胜肽 -1 受體的促效劑 (Acylated human glucagon-like peptide 1 receptor agonist) 如 liraglutide 3mg、semaglutide 2.4mg 相較於安慰劑組約可下降 6.2-16.0% 的體重。此類藥物可以減緩胃排空，增加飽足感以及降低食慾，進而減少個人糖類的攝取與吸收，同時達到控制血糖及減輕體重的效果 [855; 856] 。

第十八章 兒童青少年第 2 型糖尿病的照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
所有罹患第 2 型糖尿病的兒童和青少年及其家屬均應接受完整的糖尿病自我管理課程，且這些課程均應契合兒童青少年的需求。	中	強烈建議	
針對兒童青少年的營養衛教應著重於健康的飲食習慣，應多攝取高營養質量與高品質的食物，並減少高熱量與低營養品質的食物，尤其是含糖飲料。	中	強烈建議	
對於 HbA1c<8.5% 且無症狀的兒童青少年第 2 型糖尿病人，若腎功能正常，則建議使用 metformin 為第一線用藥。	高	強烈建議	
若病人有明顯高血糖 (≥250 mg/dl)、HbA1c≥8.5%、有明顯多喝、多尿、夜尿和 / 或體重減輕等症狀，但無酮酸血症的病人，除了調整 metformin 的劑量之外，應加上基礎胰島。	中	強烈建議	
若病人已出現酮酸血症，必須以靜脈注射胰島素以矯正高血糖與代謝異常，一旦酸血症獲得控制，可改為皮下注射胰島素，並開始給予 metformin。	高	強烈建議	
若病人出現嚴重高血糖 (≥600 mg/dl)，必須評估是否符合高血糖高滲透壓非酮體性昏迷的診斷，並給予靜脈注射胰島。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

10 歲以上的兒童青少年第 2 型糖尿病患者，若使用 metformin(不論有或無併用基礎胰島素) 治療，血糖控制仍未達標，且無甲狀腺髓質癌或第 2 型多發性內分泌腫瘤的過去病史或家族史，考慮加上 liraglutide。	高	強烈建議	
每次門診均應測量血壓。	高	強烈建議	
應盡可能地加強血壓控制，以減少糖尿病腎病變的風險或減緩其惡化。	高	強烈建議	
初診斷為第 2 型糖尿病時，應評估尿液白蛋白 / 肌酸酐的比值，之後每年檢查一次。若尿液白蛋白 / 肌酸酐的比值 >30mg/g，則應 3 次檢測中至少有 2 次都 >30 mg/g，才確定有蛋白尿。	中	強烈建議	
良好的血糖控制可降低視網膜病變的風險並減緩其惡化的速度。	中	強烈建議	
初診斷為第 2 型糖尿病時，應評估非酒精性脂肪肝 (檢測 AST 與 ALT)，之後每年檢查一次。	中	強烈建議	
持續性的肝指數 (AST 與 ALT) 上升或惡化，建議應轉介消化系內科。	中	強烈建議	
若有睡眠呼吸中止症的類似症狀時，每次回診應評估其症狀，必要時建議轉介至小兒睡眠專科醫師作進一步評估與進行睡眠多項生理檢查。若診斷為阻塞型睡眠呼吸中止症，則應進一步治療。	中	強烈建議	

(接續下一頁)

當女性青少年第 2 型糖尿病患者有多囊性卵巢的類似症狀時，應進行相關的實驗室檢查。	中	強烈建議	
當血糖得到初步的控制時，應檢測血脂肪，之後至少每年檢測一次。	中	強烈建議	
若血脂肪檢驗數值異常，起初先盡可能地加強血糖控制與醫學營養治療，以限制 25-30% 的熱量是來自於脂肪，<7% 來自於飽和脂肪，一天的膽固醇攝取量少於 200 毫克，避免反式脂肪酸，且若 LDL-C 過高，建議約 10% 的熱量要來自於單元不飽和脂肪酸。若三酸甘油脂過高時，醫學營養治療則應聚焦於減少食用單糖，並增加食物中的 n-3 脂肪酸。	高	強烈建議	
若飲食控制 6 個月後，LDL-C 仍大於 130 mg/dl，開始以 statin 治療，目標為 LDL-C<100 mg/dl。因為 statin 有造成畸胎的可能，所以要注意女性是否有懷孕，懷孕則不能服用 statin。	中	中等建議	
在無症狀的兒童青少年第 2 型糖尿病患者，不建議以心電圖、心臟超音波、或心臟壓力測試來做常規性的心臟病篩檢。	中	中等建議	
使用適合病人的標準化且有經過驗證的工具來評估兒童青少年第 2 型糖尿病患者相關的沮喪、心智與行為上的健康，且要特別注意憂鬱與飲食障礙症的相關症狀，必要時轉介到相關專科進一步診斷與治療。	中	中等建議	

流行病學

隨著孩童與青少年過重和肥胖程度的增加，罹患第 2 型糖尿病

的孩童與青少年也越來越多 [857-859]。2009 年美國的大規模兒童及青少年 (< 20 歲) 糖尿病盛行率調查 (SEARCH 研究) [860]，分析 3,458,974 人，糖尿病的盛行率為 2.22/1000，第 1 型糖尿病和第 2 型糖尿病盛行率分別為 1.93/1000 及 0.24/1000；此研究推測第 2 型糖尿病盛行率每年增加 2.3%，因此未來 40 年，兒童及青少年第 2 型糖尿病盛行率將增加四倍。台灣根據 1999 年調查發現孩童與青少年第 2 型糖尿病的發生率為每年每 10 萬人口數 6.5 人，約為當時第 1 型糖尿病發生率的 5.6 倍，第 2 型糖尿病發生的高峰期在進入青春期時的 13-15 歲 [651]。台灣糖尿病年鑑 (2019 第 2 型糖尿病) 根據台灣 2005~2014 台灣健保資料庫分析，發現小於 20 歲的第 2 型糖尿病粗發生率有逐年增加的趨勢，2014 年的粗盛行率約為 0.1% [861]。

遺傳因素在第 2 型糖尿病扮演重要角色，雙親或祖父母有糖尿病史，兒童或青少年罹患第 2 型糖尿病的機會比較高 [862]。出生時體重過重 (> 4000 g) 和過輕 (< 2600 g)，兒童或青少年時期得到第 2 型糖尿病機會也較高 [863]。母親肥胖與妊娠糖尿病也會增加兒童青少年期肥胖與第 2 型糖尿病的風險 [864; 865]。兒童青少年第 2 型糖尿病通常發生在青春期中期 (TODAY 研究 : 平均發病年齡 14 歲)[866]，大部分是因為青春期生理性的短暫性胰島素阻抗，加重原先因為肥胖而存在的代謝性異常。斷代研究與縱貫性研究顯示，從青春期前過渡到青春期，胰島素敏感度會下降 25-30% [867-869]。有正常 β 細胞功能的兒童青少年，可分泌較多胰島素以代償胰島素阻抗，還是可維持血糖恆定。而那些帶有第 2 型糖尿病高風險因子的兒童青少年，則無法分泌足夠的胰島素以代償較高的胰島素阻抗，最終導致高血糖的產生 [869; 870]。

高危險群的糖尿病篩檢與診斷

美國糖尿病學會建議在青春期開始或 10 歲以後，針對過重 (BMI≥85th percentile) 或肥胖 (BMI ≥95th percentile) 加上有 1 個或 1 個以上的危險因子者 (母親有糖尿病或妊娠糖尿病、一等或二

等親有第 2 型糖尿病家族史、少數族裔、有胰島素阻抗的表徵，如黑色棘皮症、高血壓、高血脂、多囊性卵巢、低出生體重) 進行糖尿病篩檢 [871]。若篩檢正常則 3 年後再做篩檢，若 BMI 持續增加，可能要增加篩檢的頻率 [871]。我國也針對 6-18 歲的學生 (1-12 年級) 進行尿液篩檢，一旦檢查有尿蛋白或葡萄糖陽性反應的學生，兩週內會再以尿液試紙檢測與尿液沉渣檢查，若是又呈陽性反應學生，則接受空腹八小時的抽血與尿液檢查 [651]。

兒童青少年診斷糖尿病的標準與成人相同，即 HbA1c≥6.5%，或空腹血糖 ≥126 mg/dl, 或口服葡萄糖耐受試驗兩小時血糖 ≥ 200 mg/dl，或病人有典型高血糖症狀併有隨機血糖 > 200mg/dl。根據 TODAY 研究，1206 位兒童青少年，臨床上診斷為第 2 型糖尿病，但有 9.8% GAD65 與 IA2 抗體陽性，且其臨床表徵與抗體陰性者有很多重疊之處，但抗體陽性者比較瘦，比較少合併代謝症候群，比較少有糖尿病家族史，與第 1 型糖尿病患者有較相似的特徵 [872]。此外，TODAY 研究也顯示 10-19 歲初診斷為第 2 型尿糖尿病的兒童青少年有 6% 以糖尿病酮酸血症來表現 [872]。因此美國糖尿病學會建議兒童青少年糖尿病患者都應檢測 GAD65 與 IA2 抗體 [871]。根據台灣的一個研究，兒童青少年初診斷為第 1 型糖尿病時有 92% 有至少一種胰臟自體免疫抗體 (GAD65，IA2, IAA) 為陽性 [873]。台灣 18 歲以下兒童青少年，進行升糖素試驗，若 C-peptide 基礎值 <0.5 ng/ml 或 6 分鐘 C-peptide<3.3 ng/ml，則可診斷為第 1 型糖尿病 [48]。因此建議診斷兒童青少年糖尿病時，均應進行升糖素試驗與檢驗胰臟自體免疫抗體，以區分第 1 型或第 2 型糖尿病。

共病症 (Comorbidity)

兒童及青少年 (6-18 歲)，越肥胖者，有較高機率同時有多個危險因子 (糖尿病，高血壓，高血脂)[96]；而兒童及青少年空腹血糖異常者 (FPG > 100 gm/dL)，同時伴隨有高血壓、高血脂的比率也上升 [874]。因此罹患第 2 型糖尿病的孩童與青少年，常伴有肥胖與高血壓 [140]，有些學童還有黑色棘皮症，此可做為與第 1 型糖

尿病區分的依據。

治療

首先要建立健康生活模式，包括減重、增加運動量和醫學營養治療。所有罹患第 2 型糖尿病的兒童和青少年及其家屬均應接受完整的糖尿病自我管理課程，且這些課程均應契合兒童青少年的需求。過重或肥胖且罹患第 2 型糖尿病的兒童和青少年及其家屬均應接受與其身心發展及文化相對應的生活型態調整課程，以達成糖尿病自我管理與減重 7-10% 的目標 [875]。

營養管理在童年和青少年期間至關重要，因熱量的攝取要滿足熱量的消耗、生長和青春期發育所需。在依年齡、性別、體重和活動量來估算兒童的營養需求時，還須考慮食物偏好，包括文化和種族偏好 [875]。針對兒童青少年的營養衛教應著重於健康的飲食習慣，應多攝取高營養質量與高品質的食物，並減少高熱量與低營養品質的食物，尤其是含糖飲料 [875]。

應鼓勵糖尿病前期與第 2 型糖尿病的兒童青少年每天至少進行 60 分鐘的中等至高強度的體能活動，並每週至少進行 3 次的肌肉與骨骼強化訓練，同時減少久坐的行為 [875]。

血糖控制的狀況必須至少每 3 個月評估一次。對大多數兒童青少年第 2 型糖尿病患者僅以口服藥控制者，合理的 HbA1c 是 < 7%。HbA1c 的標準須個別化考量。

對於某些只以生活型態調整或只服用 metformin 沒有發生低血糖或其他治療副作用的病人，可以訂定較嚴格的 HbA1c 標準 (<6.5%)。對於較易發生低血糖的病人，則建議訂定較寬鬆的 HbA1c 標準 (<7.5%) [875]。

跨專業的糖尿病治療團隊必須包括醫師、糖尿病衛教師、營養師、臨床心理師、或社工師 [875]。除了達到血糖控制目標與提供自我照顧衛教之外，還須包括肥胖、高血脂、高血壓等共病及與糖尿病相關的小血管併發症的治療 [875]。

若建立健康生活模式後仍未達標，或無法建立健康生活模式，則要給與藥物治療。Metformin、胰島素、與 liraglutide 是目前 FDA 核准可用於兒童和青少年的治療糖尿病用藥 [871]。其他種類如 sulfonylureas，glitinides，α-glucosidase inhibitors，thiazolidinedione，DPP-4 inhibitors 都僅曾或正被研究 [871]。如圖一所示，對於 HbA1c<8.5% 且無症狀的病人，若腎功能正常，則建議使用 metformin 為第一線用藥。若病人有明顯高血糖 (≥250 mg/dl)、HbA1c≥8.5%、有明顯多喝、多尿、夜尿和 / 或體重減輕等症狀，但無酸血症的病人，除了調整 metformin 的劑量之外，應加上基礎胰島素 [875]。若病人已出現酮酸血症，必須以靜脈注射胰島素以矯正高血糖與代謝異常，一旦酮酸血症獲得控制，可改為皮下注射胰島素，並開始給予 metformin[875]。若病人出現嚴重高血糖 (≥600 mg/dl)，必須評估是否符合高血糖高滲透壓非酮體性昏迷的診斷，並給予靜脈注射胰島素 [875]。若血糖在使用最大耐受劑量 metformin 之下 (不論有或無使用胰島素) 仍無法達標，在 10 歲以上的兒童青少年第 2 型糖尿病患者，可考慮加上 liraglutide[875]。此外，若已有使用基礎胰島素且增加劑量之後仍無法達標者，建議加上飯前短效或速效胰島素 [875]。TODAY 研究顯示大約有半數的兒童青少年第 2 型糖尿病只使用 metformin 即可達到持久的血糖控制 (A1C≤8% 達 6 個月)[876]。TODAY 研究也顯示結合生活型態的改變與使用 metformin 相較於只使用 metformin，兩者達到持久血糖控制 (HbA1c≤8% 達 6 個月) 的比例差不多 [876]。RISE Consortium 研究葡萄糖不耐症或新診斷第 2 型糖尿病的兒童青少年，發現使用 metformin 加上胰島素者與只用 metformin 者，其血糖與 β 細胞功能並無差異，但有使用胰島素者會增加較多體重 [877]。最近一個針對 10-17 歲第 2 型糖尿病人的隨機分配臨床試驗，顯示加入 liraglutide(1.8 mg daily) 與 metformin 一起使用 (不論有或無使用胰島素) 是安全的，並可有效降低 HbA1c (26 週降低 1.06%, 52 週降低 1.30%)，只是使用 liraglutide 這組病人有增加腸

胃副作用的機率 [878]。Liraglutide 已獲得 FDA 核准，若無甲狀腺髓質癌或第 2 型多發性內分泌腫瘤的過去病史或家族史，可用於治療 10 歲以上的兒童青少年第 2 型糖尿病患者 [879]。

生活型態改變在兒童青少年的減重效果令人失望，而且 FDA 也尚未核准任何可用於兒童青少年的減重藥物。近十年來美國肥胖青少年接受減重手術的比例不斷增高。根據 Teen-LongitudinalAssessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) 與 TODAY 研究的次分析，顯示極度肥胖且有第 2 型的青少年可改善血糖控制 [880]。但是至今尚未有隨機分配臨床試驗比較減重手術與傳統治療方式在青少年的安全性與有效性 [368]。台灣也尚未通過代謝性減重手術用於 20 歲以下病態性肥胖的兒童青少年。

預防與治療糖尿病併發症

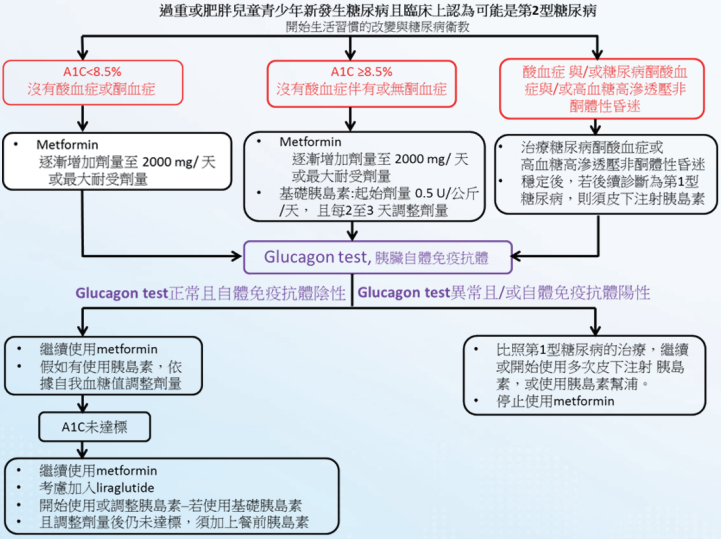
共病與併發症可能在兒童青少年第 2 型糖尿病被診斷時已產生 [866; 881]，因此測量血壓、空腹血脂肪、評估尿液白蛋白 / 肌酸酐的比值，與眼底檢查都是初診斷為第 2 型糖尿病必須做的檢查。其他例如多囊性卵巢、睡眠呼吸中止症、脂肪肝、骨科方面的併發症與心理層面的問題等也應被關注 [871]。

兒童青少年第 2 型糖尿病患者比起較晚罹病者，會顯著增加大小血管併發症的風險，也大幅增加心血管疾病的罹病率與死亡率 [882]。早發性第 2 型糖尿病有較高併發症的原因可能是因為暴露於高血糖的時間比晚發者長，並且伴有其他血管硬化的危險因子，包括胰島素阻抗、高血脂症、高血壓、與慢性發炎 [875]。兒童青少年第 2 型糖尿病患者血管病變的進展比同樣病齡的第 1 型糖尿病患者還要明顯，包括缺血性心臟病與中風 [34]。

由於孩童與青少年治療糖尿病，所需考量的心理與社會因素較成人為複雜，以致需要照護團隊、家庭和學校的密切配合，並運用同理心，考量其在控制血糖時，所遭遇的心理與社會問題。生活型態的改變，包括飲食和運動，是治療糖尿病最重要的事，飲食建議，

要同時考慮生長和發育情況，運動則要能讓孩童與青少年感興趣，並融入生活中。

圖一過重或肥胖兒童青少年新發生糖尿病且臨床上認為可能是第2型糖尿病的處置流程圖 [Modified from Figure 13.1 in Ref [875]]



第十九章　妊娠糖尿病與糖尿病人的孕期照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
建議所有診斷糖尿病的育齡婦女接受孕前諮詢。	高	強烈建議	
建議有危險因子且未診斷糖尿病的孕婦於初次產檢時，接受成人糖尿病篩檢，以得知是否有未診斷的糖尿病。	中	強烈建議	
建議所有從未診斷為糖尿病的孕婦，於妊娠 24-28 週時，接受妊娠糖尿病篩檢。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，建議接受飲食及運動衛教諮詢，並進行生活型態調整。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，在生活型態調整後，血糖控制仍無法達標時，建議使用藥物治療。	高	強烈建議	
胰島素為治療妊娠期糖尿病的優先選擇，包括妊娠糖尿病與孕前已罹患糖尿病的孕婦。	高	強烈建議	
針對妊娠糖尿病人，也可考慮使用 metformin 或 glyburide 治療，但目前仍沒有長期追蹤的安全性報告。	中	中等建議	
診斷為妊娠糖尿病或孕前已罹患糖尿病的孕婦建議於懷孕期間自我監測血糖。	中	強烈建議	
建議有妊娠糖尿病的婦女，於產後 6-12 週時，接受 75g 葡萄糖耐受試驗，以篩檢是否有糖尿病。	低	中等建議	
建議有妊娠糖尿病病史但產後篩檢未達糖尿病診斷標準的婦女，之後每 1-3 年篩檢一次是否有糖尿病。	中	強烈建議	

1. 妊娠期糖尿病的分類

妊娠期糖尿病 (diabetes in pregnancy，DIP) 包括兩種狀況，妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus，GDM) 以及懷孕前就已罹患的糖尿病 (preexisting diabetes mellitus，PDM)。

妊娠糖尿病 (GDM) 長久以來被定義為懷孕期間初次發生或是診斷出來的葡萄糖耐受不良 [883; 884]。但是近年來隨著肥胖及成人第 2 型糖尿病的發生率增加，婦女平均生育年齡延後，懷孕前就已罹患糖尿病 (PDM) 卻未被診斷出來的比例也隨之提高，其中大部分為第 2 型糖尿病，少部分為第 1 型糖尿病。然而，不同學會與組織，對於如何區分 GDM 與 PDM 的定義並不相同。

美國糖尿病學會建議於初次產檢時，若為糖尿病高危險族群 (請見第五章) 的孕婦須接受檢查以排除或診斷 PDM，若血糖符合非懷孕時糖尿病的診斷標準 (請參考第四章)，則診斷為 PDM；結果未達糖尿病診斷標準的孕婦，則於 24-28 週接受妊娠糖尿病篩檢，以排除或診斷 GDM[885]。值得注意的是，依照美國糖尿病學會的建議，24-28 週時的血糖結果即便符合非懷孕時糖尿病的診斷標準，仍會被歸類為 GDM，而非 PDM。

在 2013 年，世界衛生組織 (WHO) 修正妊娠期糖尿病 (DIP) 的診斷標準，利用 75g 葡萄糖耐受試驗，將懷孕時初次診斷之 PDM 與 GDM 做出區分 [886]。若懷孕婦女接受檢查時，血糖符合非懷孕時糖尿病的診斷標準，即診斷為 PDM；不符合糖尿病診斷標準，但符合表一 "one step" 妊娠糖尿病診斷標準者，則診斷為 GDM。然而，WHO 並沒有明確定義要在孕期何時進行篩檢。

比較區分 PDM 與 GDM 的定義，美國糖尿病學會的建議是以篩檢與診斷時的懷孕週數區分，世界衛生組織則是以血糖數值的高低區分。在執行面上的現況，目前台灣大部份醫療院所，採用的是美國糖尿病學會的區分方式，也就是在懷孕第一孕期診斷 PDM，懷孕第二或第三孕期診斷 GDM。

2. 妊娠期糖尿病的不良影響：

GDM 的孕婦，由於懷孕期間過高的血糖會通過胎盤影響胎兒，將會增加巨嬰症、新生兒黃疸、新生兒低血糖、早產的比例及新生兒加護病房住院率 [887]。巨嬰症亦會增加生產困難，提高剖腹產率、出生創傷及肩難產風險。此外，出生體重越重，小孩未來發生肥胖及第 2 型糖尿病的風險也會增加 [863]。對於孕婦本身來講，除了增加剖腹產的機會以外，罹患妊娠糖尿病也和妊娠高血壓與子癲前症的風險提高有關。長遠來看，比起沒有妊娠糖尿病的女性，這些罹患過妊娠糖尿病的女性未來罹患第 2 型糖尿病的風險會增加八到十倍 [888; 889]；整體來說，依種族及追蹤時間長短不同，最多高達 70% 的人會演變成第 2 型糖尿病 [889; 890]。至於 PDM 的孕婦，由於懷孕初期就可能會有過高的血糖，因此相較於 GDM 的孕婦，不論胎兒及孕婦本身發生不良影響的風險都較高，並且胎兒會有較高的風險發生先天發育異常。

3. 孕前諮詢與照護

由於懷孕初期的高血糖容易有胎兒先天發育異常等不良預後 [891; 892]，將糖化血色素控制到接近正常 (例如 6.5% 以下)，可減少發生先天發育異常、早產、死產等不良後果的機會 [893; 894]。因此針對糖尿病育齡女性，建議接受孕前諮詢與照護。諮詢重點包括衛教懷孕期高血糖的不良後果、強調準備懷孕前及懷孕時期嚴格控制血糖的重要性、擬定血糖控制目標、並建議在尚未準備妥善前執行有效避孕以避免未經計畫的懷孕。照護重點包括懷孕常規建議 (如葉酸補充、戒菸等)、團隊照護 (包括醫師、營養師、糖尿病衛教師等)、生活型態處置 (包括運動及營養治療)、生活型態處置後血糖未達目標者開始使用胰島素控制、已在使用口服降血糖藥者在懷孕前轉換成胰島素治療、停用容易造成畸胎的藥物，包括 ACE inhibitors、angiotensin receptor blockers、statins 等。此外，建議篩檢共病 (如慢性高血壓) 與併發症 (如視網膜病變、腎病變) [895]。由於懷孕容易導致糖尿病視網膜病變惡化 [896]，建議孕前

或懷孕初期進行視網膜病變篩檢，如果有病變者建議轉診眼科進行治療，並於孕期及產後規律追蹤。

4. 妊娠糖尿病的篩檢與診斷：

只針對有危險因子的孕婦做篩檢，會錯失約一半的妊娠糖尿病婦女 [897]。因此，建議只要是未被診斷出糖尿病的孕婦皆要接受妊娠糖尿病篩檢 [898; 899]，篩檢時間建議在孕期 24 到 28 週，目前沒有證據支持更早時間的篩檢會帶來好處 [899]。

常用來診斷妊娠糖尿病的方法有兩種 (表一)：在 HAPO study 發表前，妊娠糖尿病的診斷標準是根據婦女日後發生第 2 型糖尿病的風險所制定，因為有兩個步驟，美國糖尿病學會稱為二階段 (two-step) 診斷標準。實際作法是在妊娠 24-28 週先接受 50g glucose load test (不須空腹)，若一小時血糖 ≥ 130 mg/dl (敏感性 88-99%) 或 ≥140 mg/dl (敏感性 70-88%)，再進行三小時 100g 葡萄糖耐受試驗。100g 葡萄糖耐受試驗的結果，若四項中有兩項超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病 [883; 900]。此方法最早由 Dr. O'Sullivan 提出 [901]，但當時是用全血，且測定方法也不是現行的酵素法，後來 National Diabetes Data Group[883] 以及 Dr. Carpenter 與 Dr. Coustan[900] 分別提出兩個不同的轉換公式，把數值轉換成血漿檢體用酵素法測定的結果。由於 Dr. Carpenter 與 Dr. Coustan 的數值較多人使用，因此表中所示的切點為他們兩人提出的版本 [900]。

另外一個診斷方法則是根據周產期預後所制定，使用與非懷孕時相同的 75g 葡萄糖耐受試驗。該方法源於 2008 年所發表的多國多中心觀察性研究 HAPO study [887]，HAPO study 共收錄 25505 位孕婦，在孕期 24 到 32 週進行 75g 葡萄糖耐受試驗，是第一個建立孕期血糖濃度與周產期預後關係的大規模研究，發現孕期血糖愈高，發生不良預後的機會愈高，呈連續正相關。IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups)

於 2010 年根據 HAPO study 的結果，訂立一套新的標準 [902]。由於此方法不需要先接受 50g glucose load test，美國糖尿病學會稱為一階段 (one-step) 診斷標準，並且針對 IADPSG 的建議稍做修正 [885]。作法如下：孕婦於懷孕後第一次產檢，若為糖尿病高危險群，需檢查空腹血糖或糖化血色素，以診斷 PDM。之後在妊娠 24-28 週，所有未診斷糖尿病的孕婦都須接受二小時 75g 葡萄糖耐受試驗。三項檢驗值中，只要任一項結果超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病 (表一)[903]。值得注意的是，由於證據力不足，美國糖尿病學會的指引並沒有採用 IADPSG 利用第一次產檢空腹血糖診斷妊娠糖尿病的建議。基於美國糖尿病學會的建議較為簡明，於第一次產檢診斷 PDM，於 24-28 週診斷 GDM，因此本指引採用美國糖尿病學會的建議。

表一：妊娠糖尿病診斷標準

靜脈血漿葡萄糖值標準 mg/dl (mmol/L)	75g OGTT* “one-step”	100g OGTT† “two-step”
空腹	≥ 92（5.1）	≥ 95（5.3）
OGTT 第 1 小時	≥ 180（10.0）	≥ 180（10.0）
OGTT 第 2 小時	≥ 153（8.5）	≥ 155（8.6）
OGTT 第 3 小時		≥ 140 (7.8）

* 孕婦於懷孕後第一次產檢，若為糖尿病高危險群，需檢查空腹血糖或糖化血色素，以診斷潛在的糖尿病 (空腹血糖 ≥ 126 mg/dl、或糖化血色素 ≥ 6.5%)。之後所有未診斷糖尿病的孕婦於妊娠 24-28 週時進行 75g OGTT，若任一數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。此方式美國糖尿病學會稱為“one-step”方法。

† 建議於妊娠 24-28 週時進行。先以 50g glucose load test 篩檢 (不用空腹)，若 1 小時血糖 ≥ 130 mg/dl (敏感性 88-99%) 或 ≥ 140 mg/dl (敏感性 70-88%) 時，再進行 100 g OGTT。若 100 g OGTT 檢查結果中，任兩數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。美國糖尿病學會稱此方式為“two-step”方法。

比起二階段篩檢，一階段篩檢的優點包括：所有孕婦都須接受 OGTT，較不會錯失診斷妊娠糖尿病；由於不用進行 50g glucose load test，因此可提早 3-4 週診斷並可更早給與治療，生產時孕婦需要接受剖腹產的機會較低，胎兒的預後也較佳 [904-906]。此外，一階段妊娠糖尿病篩檢和非懷孕成人診斷糖尿病的方法相同，皆使用 75g 葡萄糖水，方便日後和第 2 型糖尿病篩檢的結果比較。然而，

根據本土的資料顯示，一階段篩檢會使妊娠糖尿病的盛行率由原本的 2-5% 增加為 12-14% [905; 906]，因而增加醫療院所人力的需求。在成本效益分析上顯示，一階段篩檢相較於二階段是能節省成本或是具成本效益的 [904; 905]。近期比較兩種篩檢方法的兩個隨機分派試驗顯示，一階段與二階段篩檢兩者的懷孕結果無顯著差異 [907; 908]，然而，這兩個臨床試驗分別有執行面 non-adherence 比例太高與統計檢力不足的問題，因此目前各國各學會並無統一的建議 (表二)。此外，一階段篩檢建議每位孕婦都須接受 OGTT，對孕婦而言較不方便，因此文獻中也有提出利用空腹血糖 [909-911] 或是空腹血糖與年紀 [912; 913] 來篩檢的方法。而這些方法，也可用於疫情期間來減少孕婦接受 OGTT 的比例。

表二：各學會建議的妊娠糖尿病篩檢方法

篩檢方法	75g OGTT “one-step”	100g OGTT “two-step”
建議使用的學會	ADA[885] ENDO[914] WHO[886]	ADA[885] ACOG[915] NIH[916]

ADA：美國糖尿病學會，ACOG：美國婦產科學會，ENDO：美國內分泌學會，NIH：美國國衛院，WHO：世界衛生組織

5. 妊娠期糖尿病的血糖監測與控制目標

針對 PDM，建議在打算懷孕時，就開始嚴格控制血糖，理想上是在不發生低血糖前提下，讓糖化血色素 < 6.5%。觀察性研究的結果顯示，當懷孕初期糖化血色素低於 6-6.5% 時，發生胎兒異常的機會較低 [892; 893; 917; 918]；在懷孕第二及第三孕期時，糖化血色素低於 6%，發生 large for gestational age (LGA)、早產、子癲前症的風險最低 [919; 920]。因此美國糖尿病學會建議，以糖化血色素低於 6% 做為 PDM 的治療目標，並根據低血糖風險，考慮較嚴格 (< 6%) 或是稍寬鬆 (< 7%) 的目標。

在懷孕過程中，無論是 PDM 或 GDM，都建議孕婦利用血糖機

自我監測血糖 (self-monitoring of blood glucose，SMBG)，一開始每日至少四次以上 (例如一次空腹加上三餐餐後一小時或兩小時)。建議目標為空腹 ≤ 95 mg/dl；餐後一小時 ≤ 140 mg/dl；餐後兩小時 ≤ 120 mg/dl [921]。針對使用胰島素控制的 PDM，血糖控制目標 [922] 為空腹 70-95 mg/dl；餐後一小時 110-140 mg/dl；餐後兩小時 100-120 mg/dl，如果為了達標會發生明顯低血糖，可放寬控制目標。若控制穩定則可適度減少自我監測次數。臨床上，接近九成的 GDM 病人可以藉由生活型態調整達到良好的控制 [905; 914; 922]。

值得注意的是，懷孕期間糖化血色素會下降 [923; 924]，因此在訂定目標時要考量到這一點，或是可以測定糖化白蛋白。在健康的孕婦，整個孕期糖化血色素的範圍介於 4.5%- 5.7%，糖化白蛋白的範圍介於 11.5%- 15.7% 之間 [925]。懷孕期糖化白蛋白的目標值，目前相關的研究不多，有一篇研究發現，當糖化白蛋白高於上述的範圍 (≥ 15.8%) 時，胎兒發生巨嬰、低血糖、呼吸疾病、低血鈣等問題的機會顯著增加 [926]。後續的研究指出，糖化白蛋白的目標應該更低，介於 13.6-14.7% 之間 [927]。然而，最近一篇橫斷性研究指出糖化白蛋白也會隨孕期下降，且 GDM 孕婦第三孕期的糖化白蛋白濃度與 LGA、早產、子癲前症無顯著相關 [928]。由於文獻結果缺乏一致性，目前對糖化白蛋白的控制目標尚無具證據力的建議。

近年來，愈來愈多研究指出針對 PDM 孕婦使用連續血糖監測 (Continuous glucose monitoring，CGM) 的好處，收錄 325 位第 1 型糖尿病人的多中心隨機分派試驗 (CONCEPTT) [929] 顯示，在孕期 SMBG 加上使用 real-time CGM 組比起只有 SMBG 而沒有使用 real-time CGM 組，孕期糖化血色素有小幅度顯著改善、血糖在控制範圍內的時間 (time in range，TIR) 有顯著增加、顯著較少高血糖的時間且兩組低血糖發生次數及時間是相當的。在預後部分，使用 CGM 組的 LGA 發生率和新生兒低血糖發生率顯著較少，入住加

護病房超過 24 小時的比率顯著較少以及住院天數顯著較短。目前證據支持第 1 型糖尿病孕婦在有 SMBG 的前提下，使用 CGM 作為血糖監測及改善預後的工具。針對 GDM 的病人使用 CGM，有小規模的隨機分派試驗 [930] 顯示，相較於 SMBG 組，使用 CGM 組對於孕期體重管理有幫助，但兩組的孕婦及其胎兒的預後無差異。目前仍缺乏大型隨機分派試驗的證據支持在第 2 型糖尿病或 GDM 孕婦使用 CGM。根據 2019 年 Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) 的共識會議 [931]，建議第 1 型糖尿病孕婦使用 CGM 的血糖控制目標包括：time in range (target range: 63-140 mg/dL) > 70%，time below target (< 63 mg/dL) < 4%，time below target (< 54 mg/dL) < 1%，time above target (>140 mg/dL) < 25%。針對第 2 型糖尿病或 GDM 孕婦使用 CGM 的控制目標，目前仍缺乏證據給予建議。

6. 妊娠期糖尿病的非藥物治療：

研究顯示，利用飲食、運動衛教諮詢及生活型態調整來治療妊娠糖尿病有助於孕期體重控制並改善周產期預後 [932-934]。因此，所有診斷妊娠期糖尿病的孕婦皆建議接受飲食及運動衛教諮詢，進行生活型態調整，並依孕前體位擬定孕期體重增加範圍以及不同孕期每日應攝取總熱量 [935]，強調足夠卡路里及適當醣類攝取以避免低血糖及酮酸堆積。一天熱量的攝取建議調整為醣類 40%，脂肪 40%，蛋白質 20%，醣類攝取建議調整成低升糖指數，高膳食纖維為主要來源，在三餐之間可添加二至三次的點心，使醣類分配到多餐中攝取，有助於減少餐後血糖波動 [915]。針對 PDM(主要是第 1 型糖尿病者)，可每日清晨測定尿酮，藉此調整胰島素與醣類攝取量，並衛教酮酸中毒的處理。針對使用胰島素者，建議每天三餐攝取固定份量的醣類，並學習計算胰島素對醣類比值 (insulin to carbohydrate ratio，ICR) 來調整胰島素劑量，避免血糖起伏。此外，建議孕婦在無早產跡象下從事非負重的體能活動，例如散步，游泳，瑜珈，餐後運動有助於下降餐後血糖，運動時間原則上不超過 1 小

時，避免發生低血糖。

7. 妊娠期糖尿病的藥物治療：

針對 PDM，有藥物治療需要時，建議使用胰島素控制孕期血糖。另外針對子癲前症高危險族群，包括 PDM，美國糖尿病學會指引建議在妊娠第 12-16 週開始給予低劑量 aspirin(100-150 mg/day) 做預防 [922]，由於目前缺乏對胎兒長期安全性研究及本土族群資料，在仔細評估有無合併其他子癲前症危險因子以及進行相關檢查後 (例如 uterine artery doppler 等)，可考慮使用。至於診斷為 GDM 的孕婦，在非藥物治療未達理想時，胰島素可做為安全有效的第一線藥物治療。口服降血糖藥包括 metformin 與 glyburide 也可用於治療妊娠糖尿病，但由於會通過胎盤且有潛在風險，不建議第一線使用，可作為胰島素的替代方案。

藥物的細節如下：

(1) 胰島素：所有市面上流通的胰島素都不會通過胎盤，相關藥物懷孕分級請見表三 [936]。不論是使用胰島素幫浦或每天多次施打都是適合的治療方法 [937]，在基礎胰島素使用選擇上，可選擇 NPH 或 insulin detemir；兩者比較起來，insulin detemir 有較少的低血糖發生率。針對餐後血糖的控制，可選用 RI、insulin aspart 或 insulin lispro。比較起來，速效胰島素 insulin lispro 與 insulin aspart 在控制餐後血糖與減少低血糖的表現，比短效胰島素 RI 為佳 [914; 938]。針對 PDM，由於懷孕初期胰島素敏感性增加，因此胰島素的劑量在懷孕初期需要減量 [939]，從孕期 16 週開始胎盤分泌多種賀爾蒙造成胰島素阻抗，胰島素的需要量也會隨孕期逐漸提高 [940]，產後由於胎盤已分娩，胰島素的需要量會快速減少。原則上，如果是孕期開始使用胰島素治療，倘若幾乎每餐餐前與餐後都有高血糖，不論 PDM 或是 GDM 孕婦，國外文獻建議可以從 0.7-1.0U/kg/day 開始估算一整天胰島素需要劑量，然而，實際臨床經驗顯示，相較於 PDM，GDM 的孕婦通常需要的胰

島素劑量較少，可以考慮從更少的劑量 (如 0.3-0.5U/kg/day) 開始，再分成短效 / 速效胰島素及中長效 / 基礎型胰島素多次施打。倘若只有特定時間的高血糖，可以單用特定胰島素來控制，比如空腹高血糖用基礎胰島素控制，某餐餐後高血糖用餐前速效胰島素控制 [915; 936]。

(2) Metformin：此藥物會通過胎盤 [941]，因此不建議在 PDM 使用。如果是因為多囊性卵巢症候群導致的不孕症，在使用 metformin 後順利懷孕，因為對於減少流產與預防妊娠糖尿病沒有好處，因此受孕後沒有必要繼續使用 metformin [942]。Metformin 用於治療妊娠糖尿病時，對於孕婦體重以及餐後血糖的控制較胰島素為佳、發生新生兒低血糖的機會也稍低，但是使用 metformin 會使早產的風險增加 [943; 944]。此外，目前並沒有長期追蹤的結果，所以 metformin 對胎兒的長期安全性，還有賴更多的研究來證實 [915]。

(3) Glyburide：此藥物也會通過胎盤 [945]，因此也不建議用於 PDM。文獻中指出，glyburide 用於控制體重與血糖的效果，跟胰島素相當，但是有較高的機率發生新生兒低血糖及巨嬰症，因此在安全性上不如胰島素 [944; 946-948]。同樣地，glyburide 也缺乏對胎兒的長期安全性研究資料。

表三：胰島素用藥懷孕分級

	Prandial insulin	Basal insulin
Human	Regular insulin (RI) [B]	Neutral protamine Hagedorn (NPH) [B]
Analogue	Insulin aspart [B] Insulin lispro [B] Insulin glulisine [C]	Insulin detemir [B] Insulin glargine [C] Insulin degludec [C]

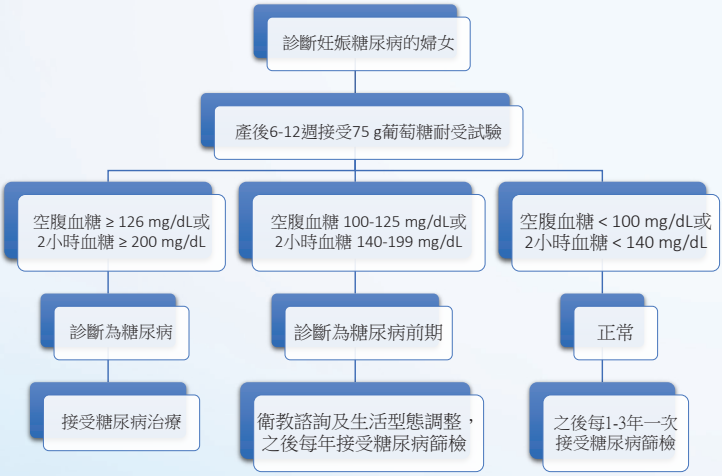
8. 生產及哺乳：

控制良好的 GDM 孕婦，不需提前催生或接受計劃性剖腹產。針對有合併症或控制不佳的妊娠期糖尿病孕婦，需考慮提早引產或計畫性剖腹產 [895; 915]。在待產及分娩時，血糖變化可能較大，除連續性監測胎兒心跳外，也要注意維持產婦血糖在目標範圍 (72-126 mg/dl)，以減少相關併發症 [935; 949]。生產之後，大部分 GDM 產婦，血糖會恢復正常。因此原本有使用胰島素或口服藥物的產婦，此時會建議停用藥物並監測血糖，再依據血糖變化來處理。至於 PDM 產婦，通常產後胰島素阻抗改善，因此胰島素的需要量會大幅減少，大約只需要產前劑量的三分之一到一半 [895]。此外，由於哺乳本身可加速產後體重減輕及減少媽媽與小孩長遠罹患糖尿病的風險 [950; 951]，且母乳對於新生兒而言有許多好處，因此鼓勵婦女產後哺育母乳。但須小心低血糖的風險，針對有在使用胰島素的哺乳者，如有需要宜減少胰島素劑量。

9. 產後的預防與追蹤：

隨著懷孕的結束，血糖代謝的變化及升高的胰島素阻抗通常會回復正常。但是診斷為妊娠糖尿病的婦女，日後仍有較高的比例發展成糖尿病前期或糖尿病 (大部分為第 2 型)。因此建議產後持續追蹤血糖，以早期篩檢出糖尿病前期或第 2 型糖尿病 [915; 922]。實際做法是，於產後 6-12 週時接受糖尿病篩檢。由於糖化血色素容易受到孕期生理變化以及生產時出血影響，因此產後第一次糖尿病篩檢建議使用 75 g 葡萄糖耐受試驗，測定空腹與兩小時血糖即可，不建議使用糖化血色素來進行篩檢。若產後首次的篩檢結果未達糖尿病診斷標準，建議有妊娠糖尿病病史的婦女，依據其糖尿病的風險 (見第五章)，之後每 1-3 年篩檢一次是否有糖尿病 (圖一)。

圖一：妊娠糖尿病婦女產後糖尿病篩檢追蹤流程圖



第二十章 老年人的糖尿病照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
高齡糖尿病患相對於高齡非糖尿病患，會有較高血管併發症發生風險，而且死亡風險也較高。	高	強烈建議	有 [952]
高齡糖尿病患發生老年症候群機率會增加，而且與糖尿病人預後有關。	高	強烈建議	有 [953; 954]
高齡糖尿病患建議依其共病、認知功能與身體功能等狀態，做個別血糖控制目標設定。	低	中等建議	無
合併高血壓之高齡糖尿病病患應接受血壓控制，建議收縮壓控制於 140mmHg 以下，舒張壓控制於 90mmHg 以下，如病患合併有認知功能與身體功能障礙等狀態，治療目標可做個別調整。	中	強烈建議	無
合併血脂異常之高齡糖尿病患建議應接受 statins 類藥物治療，尤其已合併心血管疾病者。	中	強烈建議	無

隨著高齡人口逐漸增加，許多慢性疾病盛行也將隨之提升，糖尿病即是其中之一。依據國際糖尿病聯盟統計，2019 年全球 65 歲至 99 歲老年人口，其中 19.3% (約 1 億三千五百六十萬人) 有糖尿病，預估至 2030 年時將有 1 億九千五百二十萬老年糖尿病人口，至 2045 年時將有 2 億七千六百二十萬老年糖尿病人口 [955]。臺

灣的糖尿病人口亦逐年增加，根據 2005–2014 年臺灣之健保資料庫調查，糖尿病人數由 2005 年的 132 萬人 (女性 65 萬人、男性 67 萬人)，增加至 2014 年的 220 萬人 (女性 107 萬人，男性 113 萬人)，標準化盛行率 (standardized prevalence) 也從 4.57% 上升至 6.45%。以 2014 年為例，年齡 65 歲以上國人糖尿病盛行率為 39.9%；男性為 39.2%，女性為 40.6%。又 65 歲以上糖尿病人佔所有病人數 50.3%；男性 44.6%，女性為 56.3% [11]。老年糖尿病者 (指超過 65 歲以上) 其大血管與小血管併發症發生比率均較同年齡層但沒有糖尿病者高約 2-4 倍，而且隨著年紀越大罹病時間越久，併發症比率越高，尤其是心血管與腦血管併發症 [956; 957]。另外，高齡糖尿病患者死亡率也較非糖尿病患者增加約 1 成左右 [958]。為減少這些併發症的發生與增長高齡糖尿病患者壽命，血糖、血脂與血壓的控制藥物的使用，便成為首要的目標 [959]。一項國內健保資料庫 10 年追蹤研究發現，65 歲以上新發病 (new-onset) 糖尿病病人，於男性族群之死亡相對風險 (relative risk) 為非糖尿病患者的 1.23 倍 (95% CI，1.16–1.30)；於女性族群則為 1.27 倍 (95% CI，1.19–1.35)[952]。此外，糖尿病患者中，10 年內發生心血管併發症相對風險也高於非糖尿病患者 (8.9% vs. 5.8%)，而男性和女性的相對風險分別為 1.54 (95% CI，1.36–1.75) 及 1.70 (95% CI，1.43–2.02)。

糖尿病與多重共病與老年症候群

糖尿病少以單一疾病形式存在，常合併有各種不同的健康不良狀態或慢性疾病。國外統計資料顯示，近 6 成的老年糖尿病患同時合併有一種以上的慢性疾病 [960]。常見於老年糖尿病患的共病症包括心血管疾病 (如高血壓、心衰竭、中風)、排尿障礙、憂鬱、骨關節炎、肥胖、內分泌疾病等。而這些共病皆會顯著影響糖尿病控制成效，且隨年齡增長而更加顯著。此外，多種共病症需要同時使用多種藥物治療，易使老年糖尿病患暴露於多重用藥 (polypharmacy) 的風險之中。此外高齡糖尿病患者常伴有日常功能下降、認知功能

障礙、憂鬱、跌倒、尿失禁、失眠、視力障礙、衰弱、肌肉質量與骨關節肌力退化，即所謂老年症候群 [961-964]，其中也包含台灣的本土研究 [953]。而且這些老年症候群，例如衰弱症也都與病人預後有密切關係 [954; 965]。因此老年糖尿病除了以減少併發症與延長生命為考量外，也需同時考量老年症候群對於病患影響，並也設定為治療目標，例如日常活動功與認知功能均會影響血糖控制 [966]。據此專業人員在治療老年糖尿病患前應進行周全性老年醫學評估 (Comprehensive Geriatric Assessment，CGA)，該評估可以全面性評估老年人的健康狀態、醫療與家庭照護以及經濟與社會支持需求、日常生活功能及生活品質，並為病人打造個人化照護計畫 [967; 968]。執行 CGA 評估的團隊通常由不同背景的健康照護專業人員組成，包含醫師、護理師、社工師、復健師、營養師、藥師、心理師等；可依評估單位的可行性和被評估對象的需求而有所不同。對老年糖尿病患進行評估時，建議以周全性老年醫學評估為基礎，搭配以病人為中心的個別化照顧思維。除了對病人所有疾病做整體回顧，考量疾病治療的臨床證據外，也應了解病患本人及家屬主要關注事項，訂定各類疾病處置優先次序，並從最大利益及最小傷害的角度選擇合適治療模式，最後與病患和家屬討論後共同決定，並持續追蹤修正 [969]。

糖尿病與神經認知功能

老年糖尿病患者會有較高的認知功能障礙風險。與無糖尿病患者相比，糖尿病病人具有更高的阿茲海默病和血管性失智症發生率，其中糖尿病會增加阿爾茲海默氏型失智症風險約 2.5 倍與血管性失智症 1.5 倍 [966; 970]。雖然研究顯示不良血糖控制與糖尿病病史時間與認知功能惡化有關，但是降血糖藥物種類選擇與積極血糖控制並未被證明能減緩認知功能減退 [970; 971]。此外嚴重低血糖因與失智風險增加有關。所以應定期篩查老年人認知功能，並與其照顧者討論以期儘早診斷。當糖尿病患者被發現有認知功能障礙時，需根據血糖控制的益處與低血糖的風險來設定適當的血糖指

標，並儘可能使用不會產生低血糖的藥物來做控制，並考慮如何簡化藥物治療方案。此外糖尿病低血糖也會影響患者的腦部，而造成認知功能下降 (cognitive decline) 及失智症風險增加 [971; 972]。一項針對臺灣 45 歲以上、原本沒有失智症、未曾發生過低血糖事件的第 2 型糖尿病患者之健保資料庫研究分析發現，7 年追蹤期間整體患者發生低血糖的比率為 2%，但隨著年齡增加比例也升高。一旦發生過低血糖事件，之後罹患失智症的風險會增加將近 3 倍；低血糖事件次數越多，發生失智症的風險有升高趨勢 [402]。ACCORD 研究及 ADVANCE 事後分析則顯示，認知功能障礙會增加低血糖事件發生率 [973; 974]。這些研究顯示低血糖與認知功能障礙互為惡化因子，認知功能障礙會影響病人自我處置血糖能力，而增加低血糖發生風險；另一方面低血糖則會進一步的損害認知功能。

糖尿病與衰弱症與肌少症

衰弱是指個人遇到外在壓力時易受傷害，導致生理、心理或社會機能發生障礙的狀態。而肌少症則是指骨骼肌肉質量、強度及功能隨著年齡增加而減退。老年人肌少症常被認為是衰弱的前驅表徵之一，兩者臨床表現和定義相當類似，且都與老年人日常生活功能退化、活動受限、複雜醫療需求及死亡風險相關 [975]。報告顯示糖尿病與骨骼肌肉減少和衰弱有關，在一項研究中，糖尿病患者具有三倍以上的骨骼肌肉質量減少的風險。另據估計，老年糖尿病患者的衰弱症比率約為 32-48%，高於非糖尿病老年受試者的 5-10% [976-978]。此外老年糖尿病患之衰弱可能比年齡或共病症，更能作為預測老年糖尿病患者發生併發症或死亡的指標 [976-978]。到目前為止，糖尿病與肌肉質量減少 / 衰弱症共存的原因還沒有完全闡明，有證據顯示骨骼肌肉質量減少 / 衰弱症的機制與胰島素抵抗可能有關。另外如高血糖與低血糖，糖尿病併發症與其共病症，多重藥物使用與低體能活動也可能與糖尿病與骨骼肌肉減少症 / 衰弱症發生有關 [977]。當發生骨骼肌肉質量減少與衰弱症時也會增加如跌倒、憂鬱與認知功能退化與低血糖風險等 [977; 978]。老年糖尿

病患合併有肌少症或衰弱時，有較高的功能障礙、跌倒、住院、入住機構和死亡風險，且會使糖尿病生活模式改變的治療效益顯著減低。但是肌少症和衰弱是一種可逆的動態平衡現象；透過及時介入與治療，如改善營養狀態和加強運動，老年糖尿病患可能在衰弱、衰弱前期 (prefrail) 及非衰弱 (non-frail) 狀態之間轉換，有效改善肌少症和衰弱狀態，提升生活品質、疾病控制及預後 [979]。

老年人血糖過度控制治療與低血糖風險

研究顯示，老年糖尿病人如過度接受降血糖藥物治療，會增加低血糖和相關不良事件的風險，包括跌倒和心血管系統和神經認知系統事件等 [961; 962]。在一項研究中發現大於 > 50%的健康中等或較差的高齡糖尿病患者，其糖化血色素皆小於 7% [980]。另一研究發現，2006 至 2103 期間美國老年糖尿病患者的嚴重低血糖發生率略有降低（每 100 人年 2.9 降至 2.3），但是合併有兩項共病者的高齡病患發生嚴重低血糖發機率仍然偏高 (3.5 / 100 人年)[981]。這項研究結果顯示具有多重共病的老年糖尿病人，應特別注意發生嚴重低血糖事件的風險。 營養不良、進食不定時、認知功能障礙、憂鬱症、衰弱、肝腎功能缺損影響到藥物代謝與葡萄糖新生，以及使用胰島素和 sulfonylurea 藥物等，都是老年糖尿病患者低血糖事件的風險因子 [982]。 據此糖尿病的藥物治療策略應整體考量患者的健康，依患者個人狀態進行設定及調整，對於健康狀態良好，沒有認知功能障礙或身體功能障礙問題，且希望嚴謹控制血糖的老年患者，可以依循目前一般糖尿病患者所制定的臨床指引進行治療。但若是衰弱、功能喪失、或嚴重共病的患者，應調整血糖控制標，選擇較不會造成低血糖的藥物，與避免過度治療 [982]。

低血糖與心血管疾病風險

ACCORD 三個大型研究針對積極控制血糖與心血管風險之間的關係進行探討，研究發現糖尿病積極治療會增加低血糖的風險 [404; 961]。ACCORD 研究中，加強治療組的全因死亡率增加；而

且不論是哪個治療組別，發生過嚴重低血糖的患者死亡率都較不曾發生過的患者高；在 VADT 研究中，嚴重低血糖事件是 90 天死亡事件的獨立預測因子；ADVANCE 事後研究分析 則發現，嚴重低血糖會顯著增加之後發生主要大血管事件、心血管事件相關死亡、及全因死亡風險。

高齡糖尿病人血糖控制實證研究

由於特別針對老年糖尿病患者之血糖控制臨床試驗較少，目前有關高齡糖尿病患者血糖控制目標，主要多根據於較年輕糖尿病族群之研究結果 [961; 962]。但有鑑於老年人共病複雜性與常合併身體功能和認知功能障礙，抑鬱症，飲食營養狀況等問題，對於具有老年症候群者其血糖控制目標應該是個別化。例如糖尿病老年人血糖的治療目標應根據年齡，預期餘命，患者偏好和老年綜合徵的存在與否 (如抑鬱症，疼痛，跌倒，失禁，多藥和認知障礙) 來訂定。對於有老年症候群的糖尿病患者，糖化血色素的治療目標應該達到什麼程度，目前並無前瞻隨機研究。曾有研究顯示在 60-80 歲的糖尿病患者中，積極血糖控制（糖化血色素控制數值為 7.0%）相對與一般血糖控制（糖化血色素控制數值為 7.9%），60-64 歲患者從健康狀況良好者到合併疾病嚴重度愈高者，積極血糖控制對於增進良好生活品質之預期餘命效果是會遞減的 [983]。另依據英國一項於平均年齡 64 歲的第 2 型糖尿病患者的觀察研究顯示，單一口服藥物加入其他口服藥物或胰島素後，糖化血色素與死亡率之間存在 U 形關聯，死亡危險比最低，糖化血色素約為 7.5%。較低和較高之糖化血色素數值會增加全死因死亡率和心臟事件 [984]。一個於 80 歲以上老年糖尿病人的 2 年觀察研究顯示，當糖化血色素介於 7.0-7.4% 時，其死亡率最低，而糖化血色素低於 6% 與高於 8.5% 與介於 8.0-8.4% 三群病人之死亡率則相類似 [985]。另一個於 70 歲以上老年糖尿病人的 5 年觀察研究顯示，糖化血色素與死亡率之間存在 U 形關聯，糖化血色素小於 6% 或大於 8% 時，會增加全死因死亡率 [986]。美國的全民健康與營養調查 (National Health and

Nutrition Examination Survey) 也針對 65 歲以上糖尿病族群經 8.9 年追蹤，顯示糖化血色素大於 8.0% 以上者，才會伴隨全死因和心臟事件死亡率增加 [987]。另一追蹤觀察性研究顯示，當糖化血色素 ≤6.5 或 <7%時，有較多共病的病患（平均年齡 64.3 歲），相較於低中度共病患者（平均年齡 61.7 歲），積極血糖控制並無法顯現改善心血管併發事件之益處 [988]。另一研究也報告，年齡 65 歲以上糖病患者，當糖尿病史小於 5 年時，積極糖化血色素控制 <7% 有助於降低全死因死亡率，但糖尿病史大於等於 5 年者，糖化血色素與死亡率之間存在 U 形關聯，死亡危險比最低，糖化血色素約為 6.5-7.9% 之間 [989]。

高齡糖尿病人血糖建議控制目標

因為目前並無完全針對老年糖尿病人血糖控制目標的臨床試驗研究，以及老年糖尿病患者血糖控制，受到糖尿病罹病時間、併發症，認知功能、自我照護能力、接受程度、與日常生活活動、預期餘命與家庭社會支持系統，低血糖等因素的影響，美國糖尿學病會與老年醫學會，國際糖尿病聯盟與歐洲老年糖尿病工作小組所提出高齡糖尿病血糖控制指引，均依據病患健康狀態與身體功能與共病程度與預期餘命等多面向，去制訂個人化血糖控制目標 [404; 961; 990; 991]。此外也要衡量治療本身所帶來的益處與副作用，病患接受程度與家庭社會支持度等因素。此外年齡較大的病人可能已有許多糖尿病併發症，自我照護能力與健康習慣認知與預期餘命也均不一，這些也都是臨床醫生在設定治療目標時都需優先考慮的。任何高齡糖尿病人的治療目標應以避免高血糖和低血糖症狀，儘量減少急性和慢性糖尿病相關併發症風險，並增進健康相關生活品質為主要目標 [404; 961; 990; 991]。

目前各國際各糖尿病相關學會組織多建議老年糖尿病血糖控制目標應依個別狀態調整，例如 HbA1c 範圍可從仍維持於 7.0% 以下到低於 8.5% 即可不等。中華民國糖尿病學會所建議老年糖尿病血糖控制目標 (請參閱第九章第 2 型糖尿病的血糖治療目標)，主要

參考美國糖尿病學會建議 [961]。目前美國糖尿病學會建議將患者依健康狀況分成三類，並對此三類不同族群老年病人進行不同血糖控制目標設定 [961]。1. 具有良好健康狀態與身體功能，此類患者具較少共病而且可預期餘命仍長。2. 身體健康與功能狀態降低的患者，指有 3 種或已上共存慢性疾病，而且兩種或多種工具性日常活動功能 (Instrumental activity of daily living; IADL) 障礙，或認知功能有輕度至中度障礙。3. 身體狀況不良或健康不佳病患，這類患者包括需要長期護理或患有終末期慢性疾病 (如第 3 或期的心衰竭、洗腎、嚴重需仰賴氧氣的肺疾病與癌症末期)，中度至嚴重認知障礙或兩種或多種日常生活功能 (Activity of daily living; ADL) 依賴者。

身體健康與功能狀態良好者

雖在老年人中幾乎沒有長期的研究證明積極血糖控制的益處，但仍可預期於此類高齡糖尿病族群，因其仍具有良好身體功能與健康狀態，且預期餘命仍長，所以血糖控制措施和目標建議應與較年輕的糖尿病患者一樣。根據 2021 美國糖尿病學會建議這類患者糖化血色素可控制於 7-7.5% 之間。

身體健康與功能狀態降低的患者

對於患有較嚴重糖尿病併發症，多重共病，或認知或功能障礙的患者，因其是否能從積極血糖控制降獲益，較不確定，而且反有可能發生低血糖與相關不良反應，如跌倒等，所以建議設定較寬鬆的血糖控制目標。根據美國糖尿病學會與老年醫學會建議這類病患之糖化血色素控制於 8% 以下。但仍需注意其血糖目標至少應避免糖尿病急性併發症，包括脫水，傷口癒合不良和高血糖高滲性昏迷。

身體狀況不良或健康不佳病患

對於接受姑息治療和末期安寧照護的患者，治療重點應注重避免因血糖控制所導致的副作用。根據美國糖尿病學會與老年醫學會建議避免高或低血糖急性症狀即可，而較不仰賴 HbA1c 當成血糖控制目標。當患者身體器官功能逐漸衰竭時，糖尿病降血糖藥物甚

至可以考慮停止，例如對於垂死的患者，大多數第 2 型糖尿病的藥物可能會被停掉。儘管對於高齡糖尿病患者的血糖控制目標會隨著患者個人狀況做調整，但我們應仍需注意未適當控制的高血糖的風險，包括導致脫水，眩暈和跌倒的症狀。而且老年人如曾發生急性高血糖併發症者，其長期死亡率明顯升高。入住照護機構老年人，由於生理活動及自我照護能力較低、認知功能較差，而且使用鼻胃管灌食、無法適切表達需求及潛在不適當用藥的比率也較高，所以他們的糖尿病控制目標應同時考慮長期好處及潛在傷害，降低藥物引起低血糖等副作用，避免對老年糖尿病患造成額外的生理壓力。至於已接受緩和照護 (palliative care) 或臨終照護 (end-of-life care) 的病人，血糖控制的重心在於避免症狀及併發症的發生。當病人瀕臨死亡時，多數第 2 型糖尿病治療藥物可停用 [961]。

高齡糖尿病人降血糖藥物治療策略

目前臨床上缺乏治療老年成人糖尿病藥物的比較研究，各類降血糖藥物選擇與使用原則仍多以較年輕族群試驗研究結果為依據。因為老年糖尿病的病人常伴隨活動功能障礙、衰弱 / 肌少症、多重用藥、認知功能障礙、尿失禁、跌倒、疼痛等老年症候群，降血糖藥物選擇時需考量對老年症候群所帶來影響或是這些因素是否影響老年糖尿病人對於藥物接受與使用的能力。此外年齡增加會影響肝腎功能，而使藥物動力學（特別是減少的腎臟藥物代謝能力）和藥效學（對某些藥物的敏感性增加）發生變化，進而增加藥物不良反應風險，例如低血糖與其他副作用等。 所以對於高齡糖尿病治療藥物選擇，除需針第 2 型糖尿病發病特徵外，也需考量老年患者相關代謝與共病問題，同時兼顧治療效果和安全兩個面項。[961; 982; 992]。雙胍類製劑二甲雙胍（dimethyl biguanide，metformin）目前建議可以是高齡第 2 型糖尿病患的第一線用藥，但對於年齡大於 80 歲的人或慢性腎臟病患者，如其估算腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) 為 45-30 mL / min 時，應減量使用。當估算腎絲球過濾率低於 30 mL / min 者則不建議使用。針對

老年糖尿病患者，使用促胰島素分泌劑（insulin secretagogues）需留意低血糖風險，特別是那些腎功能受損的患者，如果使用，應優先選擇較短時間的 sulfonylureas。對老年人使用 thiazolidinediones 的需考量體重增加，水腫，心臟功能衰竭，骨密度降低和骨折風險增加等因素。α-glucosidase inhibitors 在老年患者使用需注意胃腸道不耐受是可能的限制。DPP-4 inhibitors 可用於餐後高血糖症，低血糖風險低，耐受性好，對於腎功能障礙者需要減少劑量。此外 DPP-4 inhibitors 對於心血管疾病發生風險是中性的。GLP-1 RA 可降低血糖而且低血糖風險低。注射 GLP-1 RA 已於臨床試驗顯示對於心血管疾病有所助益。這些試驗中也顯示 GLP-1 RA 用於老年糖尿病人 (年齡 ≥60 或 ≥65 或 ≥75 歲) 也同樣具有降低心血管事件之效果 [992]。雖老年人沒有特異性禁忌症，但是相關的噁心和體重減輕等作用對於衰弱的老年患者較不合適的。此外因其為注射劑，其需要考量患者視覺，運動和認知技能。SGLT2 抑制劑為口服降血糖藥物，美國糖尿病學會及歐洲糖尿病學會均指出，SGLT2 抑制劑能降低心血管事件的發生，也可降低心衰竭住院，或減緩糖尿病慢性腎病進展 [991]。次族群分析顯示在老年糖尿病人 (年齡 ≥65 歲) 也具有同樣的心血管事件預防效果，與延緩腎臟功能惡化。至於 SGLT2 抑制劑對年齡 75 歲或以上老年糖尿病人相較於年齡 75 歲以下者，仍具有相似降血糖效果 [993]。需注意 SGLT2 抑制劑於高齡糖尿病人使用需注意如泌尿道及生殖器感染、血容量不足，姿勢性低血壓、體重減輕等副作用。在使用胰島素治療時，除需考慮低血糖風險，胰島素治療患者也應具有良好視覺和活動技能和認知能力等。每日一次的基礎胰島素注射治療應是老年糖尿病患者合理首選，初始治療應該使用較低劑量。每日多次注射胰島素對於老年人會較過複雜，而且胰島素會導致體重增加，或需要更多的血糖監測因而增加治療上之負擔。總之，對於高齡糖尿病患口服或注射糖尿病藥物選擇，除考量藥物禁忌症外，建議應優先選使用低血糖風險小的降糖藥物。此外有鑑於老年人的健康狀態之異質性，仍需注意

各類降血糖藥物對於心血管疾病安全性與其他副作用等。另也需考量病患本身對於藥物接受程度，生活與家庭支持情況，因為這些因素都可能會影響患者之自我管理成效。

有關老年糖尿病血糖用藥使用選擇，雖部分國外老年糖尿病指引有建議 [961; 991; 994]，但多屬於專家建議，所以本手冊仍根據中華民國糖尿病學會糖尿病臨床照護指引建議 [995]，處理程序如一般成人第 2 型糖尿病的治療流程，在以健康的生活型態作為治療的基礎下，同時考量病人個別情況制定治療目標與藥物選擇，但應注意老年糖尿病人血糖控制除搭配營養、運動及生活型態等非藥物治療方式介入外，藥物治療選擇，應整體考量降血糖效果、低血糖風險、副作用、病人接受程度、簡化使用模式與提高病人遵囑性等因素，之後定時評估血糖改善程度與控制目標，並避免過度治療。

老年糖尿病與血管併發症

老年人因比其他年齡糖尿病患者更容易有下肢循環障礙、心肌梗塞、視覺障礙、末期腎病、急性高血糖等情形，所以當高齡者診斷糖尿病時，亦應同時評估可能的糖尿病併發症及其他醫療狀況 [961]。一項 65 歲以上糖尿病患者與非糖尿病患者所做的分析研究，經過 11 年的追蹤發現，不論是小血管併發症或是大血管併發症，90% 以上都已發生併發症。老年糖尿病人的心血管併發症主要隨著糖尿病人年齡而增加，至於腎病變、視網膜病變則與糖尿病史時間有關 [957; 958]。

高齡糖尿病人血脂控制

依目前美國心臟學院與心臟學會指引建議 65–75 歲糖尿病人至少服用中等強度 statins 類藥物，但如已有心血管疾病者則服用高強度 statins 類藥物 [996]。針對年齡 75 歲或以上的老年糖尿病人，雖美國心臟學院與心臟學會指引建議服用中等強度 statins 類藥物，但此類族群之臨床試驗證據較有限。近來有篇關於老年糖尿病人研究顯示於 75-84 歲族群，statins 類藥物可以降低沒有心血管

疾病史的老年糖尿病人發生心管疾病的機會與降低總死亡率 [996; 997]。但於年齡高於 85 歲的糖尿病人則無此效果。值得提醒的是老年糖尿病人使用 statins 類藥物時，需考量身體功能、認知功能狀態、衰弱症、共病症、預期餘命，或藥物副作用等因素，調整 statins 類藥物強度或劑量。依 2021 年美國糖尿病學會指引建議根據健康狀況將老年糖尿病人，分成三類，並對此三類不同族群老年人進行血脂目標設定。其中少有共病和認知和身體功能正常者；具有 3 種或以上共病，兩種或多種工具性日常生活活動功能障礙或輕中度認知功能障礙者，除非病人有禁忌症或無法耐受，否則一般會建議使用 statins 類藥物做次級預防治療 [961]，尤其是已有心血管疾病者 [961; 990; 991]。至於已處於長期機構照護或患有末期慢性疾病的病人，嚴重認知障礙或兩種以上日常生活功能依賴者，則需衡量 statins 類藥物是否能給病人帶來益處。在與 statins 類藥物治療併用的藥物上，IMPROVE-IT 研究分析顯示在急性冠心症病人，相較於單用中效 statins 治療加上 ezetimibe 併用，對於於糖尿病人同樣可以減少主要心血管事件相對風險 [998]。另外年齡大於 75 歲以上病人不管有無糖尿病，也能降低其心血管事件發生風險。至於併用 PCSK9 抑制劑，根據最近一篇綜合分析顯示，不管是年齡大於或小於 75 歲，皆可顯著降低心血管死亡事件、心肌梗塞、中風、因心絞痛而住院、及血管重建 (revascularization) 之風險約 [999]。但 IMPROVE-IT 與 FOURFIER 研究中所收錄的高齡糖尿病患者仍較有限，尤其是 75 歲以上族群，所以高齡糖尿病病人合併使用 statins 類藥物與 ezetimibe 或 PCSK9 抑制劑之長期效益與安全性仍有待後續研究。

高齡糖尿病人之血壓控制

目前美國糖尿病學會與老年醫學會和第八屆聯合國家委員會 (Eighth Joint National Committee; JNC 8），已針對高齡糖尿病患高血壓治療提出建議，其中特別強調目標應依病人特性做調整，以盡量減少高血壓治療所帶來風險 [1000]。因為更積極的血壓控制

可能會導致更多的醫源性副作用，特別是於那些健康狀態不好或衰弱的老年人，會導致跌倒、暈厥、尿失禁、疲勞和生活品質降低等問題。目前根據美國糖尿病學會建議，可按照健康狀況對老年糖尿病患者進行適度的血壓控制調整，具有良好功能狀態的健康患者，或身體健康與功能狀態略降低者，血壓控制目標建議為收縮壓控制於 140mmHg 以下，舒張壓控制於 90mmHg 以下。對於至於已處於長期機構照護或患有末期慢性疾病的病人，嚴重認知障礙或兩種以上日常生活功能依賴者，血壓控制目標建議收縮壓控制於 150mmHg 以下，舒張壓控制於 90mmHg 以下。至於 JNC8 指引建議高齡族群 (年紀大於 60 歲以上者) 血壓控制目標應為收縮壓控制於 150mmHg 以下，舒張壓控制於 90mmHg 以下 [1000]。雖然 2018 年美國心臟醫學會與心臟學學院指引建議所有成年人包含糖尿病人的收縮壓應控在 130mmHg 以下，舒張壓控制於 80mmHg 以下 [1001] 。其主要依據來源是 2105 年所發表的 SPRINT 研究 [1002]，雖然該研究並非針對糖尿病人。SPRINT 研究包含對象的平均年紀為 68.2 歲，其中有 28% 以上病人年紀大於 75 歲。研究結果顯示更積極的收縮壓控制到 120mmHg 以下 比起控制在 140mmHg 以下者，會降低心血管事件 25% 與總死亡率 27%。2021 年發表的 STEP 研究顯示年齡 60 至 80 歲 (平均 66 歲) 的高血壓老年人，積極控制收縮壓至 110-130mmHg 間，相較於收縮壓控制在 130-150mmHg，能明顯降低心血管事件與死亡風險。而此研究收案族群中有約 20% 為糖尿病患者，Framingham 風險風數大於 15% 之病人比例為 65%[1003]。

結論

高齡糖尿病人伴有更高的心血管疾病風險，身體健康功能狀態狀良好者，其血糖與血脂與血壓糖控制目標建議可與一般糖尿病患者之研究結果為依據。但老年糖尿病人血糖、血壓與血脂控制目標制定，藥物的選擇，照顧與衛教計畫擬訂，要同時考量患者有哪些共有慢性疾病或併發症、糖尿病罹病時間、認知功能、自我照護

能力、接受程度、與日常生活活動、預期餘命與家庭社會支持系統等因素，經與病人與照顧者共同討論決定後，訂定個別化控制目標與策略，並依病人病情變化適時調整，並避免過度治療的發生。例如身體健康功能狀態如已降低或變差者，應根據整體治療風險與利益，來考量血脂，血壓或血糖的治療目標。整體而言，照顧老年糖尿病人除考量減緩併發症進展與延長壽命外，更需同時兼顧老年病人日常功能與生活品質維持，尤其許多高齡糖尿病人可能都已住於養護機構或接受長照服務等時，尤其需將病人生活功能與品質維持列為優先考量點。

第二十一章 住院病人的糖尿病照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
對所有糖尿病或高血糖 (>140 mg/dL) 的住院患者，若最近 3 個月內沒有測過糖化血色素，建議檢測糖化血色素。	中	中等	無
當住院患者的血糖持續 ≥180 mg/dL 時，建議開始使用胰島素。針對大多數重症和非重症患者，血糖目標值建議為 140-180 mg/dL。	高	強烈	無
部分患者可考慮更嚴格的血糖控制目標 (如 110-140 mg/dL)，但要在儘量減少低血糖的前提下安全達標。	低	中等	無
入院前未曾使用 CGM 的患者若因高度傳染力疾病須隔離 (如 COVID-19) 應考慮使用 CGM，以減少降低醫護人員因檢測血糖密集接觸患者而被傳染的風險，以及節省防護裝備的使用。	低	強烈	無
在非重症的住院患者，若由口進食，胃口正常，建議的胰島素組合為基礎胰島素加上三餐餐前胰島素和校正胰島素。	高	強烈	無
在非重症的住院患者，若胃口不佳或禁食，建議的胰島素治療為基礎胰島素加上三餐前根據患者測得的血糖值給予校正胰島素。	高	強烈	無
住院患者的血糖控制，不建議長期單用 sliding scale insulin。	高	強烈	無
當住院患者血糖 < 70mg/dL 時，建議重新檢視患者的血糖控制處方，以避免患者發生更嚴重的低血糖。	低	中等	無
對於住院的糖尿病病患，建議針對病患的個別需求，制定結構化的出院計畫。	高	中等	無

一、住院血糖管控

高品質的糖尿病住院照護，立基於制訂標準作業流程與風險管理，以提供全院一致性的照護，並定期實施醫療品質與效益分析，以提供持續進步的品質。追求血糖達標之策略，需彈性處理，美國糖尿病學會建議各醫院應量身訂做自己的照護指引和臨床路徑，設計電腦醫囑系統 (computerized physician order entry，CPOE)。許多研究顯示，透過資訊系統及臨床決策支援系統 (clinical decision support system) 的輔助，可有效改善住院患者的血糖控制，又不會增加低血糖的風險 [1004-1006]。因此，美國糖尿病學會建議住院期間胰島素的使用應藉由預設的書面或電腦醫令巨集，根據血糖數值予以調整劑量 [1007]。

美國糖尿病學會建議住院期間應照會糖尿病專科醫師或住院血糖管控小組，以改善血糖控制和預後，縮短住院天數，減少出院後再入院的風險。照護團隊應於住院期間評估患者對糖尿病的認知並提供合適的衛教 (diabetes self-management education，DSME)，衛教內容應包括如何正確施打胰島素或服用口服降血糖藥物、自我血糖監測、低血糖的處理。因此，美國糖尿病衛教學會 (American Association of Diabetes Educators (AADE)) 建議糖尿病住院照護應循跨領域團隊模式，以患者及家屬為中心。糖尿病衛教師應扮演居中策應的角色，一面增加患者及家屬其對糖尿病的認識及自我照顧能力，一面整合醫師、護理師、營養師、社工師的資源。從住院、出院、居家照護到返診，提供糖尿病連續性醫療與照護，提昇糖尿病照護品質 [1008]。有關住院血糖管理系統的說明可至 the Society of Hospital Medicine 網站查詢 [1009]。

美國糖尿病學會建議住院病歷應註明患者為第 1、2 型糖尿病人或是沒有糖尿病病史。對於所有糖尿病或高血糖的住院患者，若最近 3 個月內沒有測過糖化血色素，應該在入院時檢測，以作為開立住院胰島素和出院降血糖藥物的參考依據。入院時測得的 HbA1c 若 ≥6.5% 代表糖尿病在住院前即已發生。

二、住院病患血糖控制目標

Van den Berghe 等人針對外科加護病房的急重症患者的研究顯示，使用胰島素嚴格控制血糖組 (血糖目標 80-110 mg/dL) 的病患，與傳統控制組 (血糖目標 180-215mg/dL) 比較起來，可以降低整體住院死亡率達 40%[1010]。NICE-SUGAR (the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) trial 顯示，加護病房的病患，嚴格控制血糖 (血糖目標 80-110 mg/dL)，其 90 天內死亡率明顯高於傳統控制組 (血糖目標 140-180 mg/dL) 的病患 (27.5% vs. 25%，p=0.02)。嚴格控制血糖組的低血糖比例也比傳統控制組高出甚多 (6.8% vs 0.5%，p<0.001) [1011]。針對 2001-2010 年嚴格控制血糖的大型研究之文獻回顧，顯示嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 對於急重症患者好處並不明顯，反而容易產生嚴重低血糖 (<40 mg/dL) 的併發症 [1012]。

美國糖尿病學會將住院患者的高血糖定義為血糖＞ 140 mg/dL。當住院患者血糖持續高於 140 mg/dL 時，應調整飲食並檢視是否有引起高血糖的用藥。當住院患者的血糖持續超過 180 mg/dL 以上時應開始使用胰島素。大多數重症和非重症的患者，血糖目標值建議為 140 ～ 180 mg/dL，少數患者可考慮更嚴格的控制血糖 (如 100-140 mg/dL)，但須在不發生低血糖的前提下安全達標 [1007]。相反的，較寬鬆的血糖目標，可應用在合併嚴重共病的患者或是無法密集監測血糖或護理照顧的機構 (180 ～ 250 mg/dL)，病危的患者 (>250mg/dL)，以減少尿糖、脫水或電解質不平衡。胰島素劑量的調整應取決於患者的臨床狀況，舉凡血糖高低趨勢、疾病嚴重度、營養狀態、是否使用會影響血糖的藥物 (如類固醇) 等等…都應列入考慮。

三、床邊血糖監測

若患者可以由口進食，建議於用餐前測量血糖。禁食的患者血糖建議每 4-6 小時測量一次。使用靜脈胰島素幫浦的患者，建議增

加測血糖頻率至每 30 分鐘到每 2 小時測量一次。研究顯示，藉由床邊即時血糖監測上傳，結合電子病歷資訊為基礎的管理系統，有助於追蹤住院病患血糖控制狀況 [1013]。應建立血糖監測標準流程，禁止共用採血針和胰島素注射針頭，以確保病人安全。

床邊血糖機檢測指尖血 (point-of-care meters，POC meters) 是醫院最常用的血糖監測工具。相較於醫院中央實驗室 (測試的是靜脈血漿血)，血糖機 (測試的是微血管全血) 檢測的正確性會被許多因素影響。紅血球是影響葡萄糖在血糖機試片上化學反應中釋出電子往 sensor 端擴散的物理屏障，因此，血球容積比 (hematocrit) 的高低，會使葡萄糖釋出之電子，在試片中的擴散，受到一定程度的影響。脫水導致的血球容積偏高，會減慢葡萄糖電子的擴散，導致反應速率降低，而使血糖機測得的數值偏低。貧血時，血球容積偏低，會加速葡萄糖電子的擴散，導致血糖機測得的數值偏高。當病患處於低血壓或休克時，由於組織對血糖攝取增加，使得微血管血糖濃度與動脈或中央靜脈之落差變明顯，此時從指尖 (微血管) 採血所測得的數值會偏低，而誤判為低血糖。可能影響血糖機檢測的藥物有 ascorbic acid、acetaminophen、dopamine、mannitol 、maltose 以及洗腎病患使用的 icodextrin 腹膜透析液 [1014]。當血糖機測得的數值與臨床不符時，應抽血送中央實驗室進一步確認。藉由選擇符合最新國際規範的血糖機，並避免相關干擾因素的影響，才能正確的進行血糖監測。

即時性連續血糖監測系統 (real-time continuous glucose monitoring，rt-CGM) 能提供大量且連續性的檢驗值，協助患者與醫療團隊掌握血糖的動態變化，預測血糖升降趨勢，高低血糖值警報可以讓患者與醫療團隊即時處理血糖的極端值，並重新檢視飲食內容與藥物處方對血糖值的影響。相較於傳統指尖採血，rt-CGM 可以偵測到更多的低血糖 (尤其是夜間低血糖和無症狀低血糖)。然而，大多數住院患者的研究僅關注 rt-CGM 準確性，樣本數小，所以，FDA 尚未建議例行性使用在住院病人的血糖管理 [1015]。

在新冠病毒 (COVID-19) 疫情肆虐下，2020 年 4 月，美國食物暨藥物管理局 (FDA) 宣布暫時允許醫院使用 CGM 來遠端監測住院患者血糖。相較於在加護病房接受靜脈注射胰島素的患者需每 1 到 2 小時檢測指尖血以及在一般病房對接受皮下注射胰島素的患者需頻繁檢測血糖的傳統方法，CGM 可以降低醫護人員因密集接觸患者而被傳染的風險，減少檢測血糖的次數，減少穿脫防護裝備的不便以及節省防護裝備的使用。2020 年的醫院共識指南小組會議 (Continuous Glucose Monitor and Automated Insulin Dosing Systems in the Hospital Consensus Guideline Panel) 對 CGM 的使用提出若干具體建議 [1016]。對於入院前已在使用 CGM 的患者，住院期間可繼續使用 CGM，藉由辨識血糖模式並使用趨勢箭頭和變化率預測血糖走向，從而提高患者滿意度和血糖監測效果，並可預防嚴重的低血糖和高血糖事件。入院前未曾使用 CGM 的患者若因高度傳染力疾病須隔離 (如 COVID-19) 應考慮使用 CGM，以減少降低醫護人員因檢測血糖密集接觸患者而被傳染的風險，以及節省防護裝備的使用。此外，使用連續靜脈胰島素幫浦或是一天施打多次胰島素 (multiple daily injection)、類固醇治療、腸道營養或全靜脈營養、血糖變異度大、曾發生嚴重低血糖 / 夜間低血糖 / 不自覺低血糖者亦可考慮使用 CGM[1017]。

由於 rt-CGM 所感應的是人體組織間液的葡萄糖，臨床上要注意測量值與實際血糖值之間因時間延遲 (blood-interstitial glucose lag) 而產生的誤差，以下狀況不建議使用 CGM 來當作血糖管理的依據：(1) 嚴重低血糖 (< 40 mg/dL) 或高血糖 (> 500 mg/dL) (2) 糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 或是血糖快速改變合併液體 / 電解質變化 (3) 感應器注射的部位附近有皮膚感染或明顯水腫 (4) 接受血管活性劑治療或組織灌注不良的患者。在醫院中，可能因儀器使用而影響 CGM 正常功能 (如 X 光、電腦斷層 (CT)、磁振造影 (MRI)、透熱療法、放射治療或其他類型的輻射)，在這些過程中，建議暫時移除或用鉛屏蔽罩覆蓋。手術或侵入性檢查後也應測量指尖血以確認 CGM

運作正常。可能影響 CGM 的藥物有大劑量 paracetamol (>4 g per day)、salicylic acid、ascorbic acid[1017]。

四、住院患者的降血糖藥物

住院患者的降血糖藥物首選為胰島素。然而，在某些情況下，住院患者可繼續使用門診開立的口服降血糖藥物。如果住院期間暫停使用口服降血糖藥物，出院前 1-2 天可考慮恢復使用。

重症患者

連續靜脈胰島素幫浦是加護病房患者最好的降血糖方式。美國糖尿病學會建議，開立醫囑時應依據醫院制定的醫令巨集，調整胰島素的劑量。連續靜脈胰島素幫浦轉換至皮下胰島素的時機包括：血糖穩定至少 4-6 小時、糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis，DKA) 酮酸矯正合併 anion gap 正常、生命徵象穩定沒有使用升壓劑。建議針對從靜脈胰島素幫浦轉換至皮下胰島素注射的患者，應制訂醫令巨集或臨床路徑，以減少併發症和醫療開支。第 1 型或第 2 型糖尿病人，應在施打皮下基礎胰島素後 2 小時，再停止靜脈胰島素幫浦。可用最近 6 小時之胰島素流速或將靜脈胰島素幫浦一天總劑量的 60–80%，當作皮下胰島素的一天的起始總劑量。若轉換至皮下胰島素為長效型高濃度胰島素 Toujeo® (insulin glargine 300 IU / mL) 應使用原廠附帶之筆型注射器注射，勿以傳統的胰島素空針抽取 Toujeo®，以免造成嚴重的劑量錯誤！ FDA 鄭重警告 " 絕對 " 不要共用胰島素筆型注射器，以避免感染經血液傳染疾病。

非重症患者

非重症患者建議使用常規胰島素處方 (scheduled insulin regimens) 控制血糖。胰島素類似物 (insulin analogs) 或人體胰島素 (human insulin)，兩者降血糖的效果類似，但胰島素類似物的低血糖風險較低 [1018]。美國糖尿病學會建議，由口進食，胃口很好的患者，建議的胰島素組合為基礎胰島素 (basal insulin) 加上三餐餐前胰島素 (nutritional components) 和校正劑量 (correction

components)，在患者準備進食前測血糖和注射胰島素。一般而言，基礎胰島素劑量的估算是根據體重，但腎功能不好的患者應考慮減量。由口進食，胃口不好的患者，建議的胰島素治療為基礎胰島素 (basal insulin) 加上三餐前根據患者測得的血糖值，給予校正劑量 (皮下注射短效或速效胰島素)，利用醣類計算 (carbohydrate counting)，推算出每一餐需要的胰島素劑量，在患者進食後立即施打速效胰島素 [1019]。若患者禁食 (taking nothing by mouth，NPO)、使用連續管灌或全靜脈營養 (total parenteral nutrition，TPN)，建議的胰島素治療為基礎胰島素加上每 4-6 小時根據患者測得的血糖值，給予校正劑量。研究顯示，與 sliding scale insulin 相比，basal-bolus insulin regimen 更能改善住院血糖控制和減少住院併發症 [1020; 1021]。美國糖尿病學會不建議住院患者的血糖控制長期單用 sliding scale insulin[1022]。

	Basal-bolus	Basal-plus	Sliding scale
Basal 基礎胰島素 (long acting insulin)	一天一次	一天一次	無
Bolus 餐前胰島素 (short or rapid acting insulin)	有	無	無
Correction 校正胰島素 (short or rapid acting insulin)	與餐前胰島素一起給	有進食者餐前給，禁食者 Q6H 給	有進食者餐前給，禁食者 Q6H 給
起始總劑量 (total daily dose)	0.3-0.5 U/kg/day*	0.1-0.25 U/kg/day	
胰島素分配	50% 總劑量作為基礎，50% 總劑量作為餐前 (需再均分成 3 等分)。		

* 低血糖風險較高者 (如年齡大於 65 歲、腎功能不全、胃口不好) 宜減量。

研究顯示，預混型胰島素 (70/30 NPH/regular) 與 basal-bolus therapy 兩者血糖控制的效果相當，但使用預混型胰島素的患者，發生低血糖的風險顯著增加 [1023]。因此，住院患者的血糖控制，不建議常規使用預混型胰島素。

第二代基礎胰島素 Toujeo®、Tresiba® (Insulin degludec 100 IU /mL) 作用時間比第一代基礎胰島素 [Lantus®(insulin glargine 100 IU /mL)、Levemir®(insulin detemir 100 IU /mL)] 更長、穩定性更好且沒有高峰期，研究顯示可以減少血糖變異度和低血糖的發生。然而，由於半衰期長，表示第二代基礎胰島素 Toujeo®、Tresiba® 需要比第一代基礎胰島素 (Lantus®、Levemir®) 更長的時間才能達到血中濃度穩定，仿單建議每 3-4 天調整一次劑量。所以，第二代基礎胰島素是否適合用於需要頻繁調整血糖的住院患者，仍需更多研究來證實 [1024]。

對第 1 型糖尿病人而言，只根據餐前血糖值而給予胰島素劑量 (亦即使用 sliding scale insulin)，不足以提供基礎胰島素的需求及因攝取卡路里所需的胰島素，且會增加血糖波動甚至酮酸中毒的風險。一般會根據體重估算基礎胰島素劑量，腎功能不好的患者應減量。第 1 型糖尿病住院患者的胰島素組合一定要有基礎胰島素 (basal insulin) 和校正劑量 (correction components)，有進食者則要加上三餐餐前胰島素 (nutritional components)。

COVID-19 疫情也加速了連續皮下胰島素幫浦 (continuous subcutaneous insulin infusion，CSII) 在住院患者的使用。下列情況不建議使用 CSII，應轉為 basal-bolus 胰島素：患者意識障礙、患者無法自行調整幫浦、高血糖危症 (hyperglycaemic crises)、缺乏幫浦耗材、醫護人員對幫浦操作不熟悉。其他注意事項請參閱 2020 年的醫院共識指南小組會議 (Continuous Glucose Monitor and Automated Insulin Dosing Systems in the Hospital Consensus Guideline Panel)[1016]。

非胰島素降血糖藥治療

雖然胰島素向來被視為住院血糖治療的主流，但關於非胰島素降血糖藥在住院患者的效果和安全性的研究仍蓬勃發展 [1025]。

1. 雙胍類 (metformin)

肝、腎或心臟功能不全、併發感染症和接受顯影劑檢查的住院病人，都不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30ml/min/1.73m^2 時，禁用 metformin；eGFR 介於 30-45 ml/min/1.73m^2 時，metformin 應減量使用。80 歲以上的第 2 型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。

2. 磺醯脲類 (sulfonylureas)

磺醯脲類的不良反應以低血糖最為常見，老年人、併用胰島素、肝、腎功能不全或胃口不好者，風險更高，所以不建議在住院使用磺醯脲類。

3.TZD (Thiazolidinediones)

使用 TZD，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險，併用胰島素和 TZD 時更要留意上述副作用。患者肝功能不全 (血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍)，或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟協會 (New York Heart Association，NYHA) 功能分類第 III 級和第 IV 級時，不建議使用 TZD。再加上降血糖的起始效果慢，使得 TZD 不適合在住院中作為降血糖藥物的考慮。

4. 鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors，SGLT2 inhibitors)

SGLT2 inhibitors 是第 2 型糖尿病人合併心臟衰竭或糖尿病腎臟疾病的降血糖藥物首選，可減少因心臟衰竭住院的風險。關於 SGLT2 inhibitors 使用在急性心臟衰竭的住院患者之研究正在進行中 [1026; 1027]。住院期間使用 SGLT2 inhibitors 要留意正常血糖之糖

尿病酮酸中毒 (euglycaemic diabetic ketoacidosis)，尤其是胃口不佳的患者；泌尿道及生殖器感染 (尤其是黴菌感染) 的風險也會增加。美國糖尿病學會建議，急重症住院患者、酮血症 (ketonemia) 或尿酮陽性者 (ketonuria)、長期禁食或預備手術者應避免使用 SGLT2 inhibitors。FDA 建議手術前 3 天應停用 SGLT2 inhibitors (ertugliflozin 建議手術前 4 天停藥)。在安全和效益確定前，美國糖尿病學會不建議常規在住院患者使用 SGLT2 inhibitors。

5. 二肽基酶 -4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor，DPP-4 inhibitors)

研究顯示，單用飲食控制或是併用口服降血糖藥物、胰島素總劑量小於 0.6 U/kg per day 的輕度高血糖患者 (入院隨機血糖 <180 mg/dL)，住院期間使用 sitagliptin 併用基礎胰島素，其血糖管控的效果與 basal-bolus regimen 相似，同時還有減少胰島素施打劑量和次數的好處 [1028]。在內外科住院病人的研究顯示，輕中度高血糖患者 (入院隨機血糖 <200 mg/dL，HbA1c < 8%)，linagliptin 併用基礎胰島素，其血糖管控的效果與 basal-bolus regimen 相似，低血糖風險更低 [1029; 1030]。對於輕中度高血糖患者，DPP-4 inhibitors 併用基礎胰島素，其控糖效果與 basal-bolus regimen 相似，加上耐受性良好，低血糖風險低，可考慮作為簡化胰島素治療的輔助藥物 [1031]。美國 FDA 公告心衰竭的病患應考慮停用 saxagliptin 和 alogliptin [1032]。

6. 類升糖素肽 -1 受體促效劑 (Glucagonlike peptide 1 receptor agonists，GLP-1 RA)

研究顯示，GLP-1 RA 併用基礎胰島素對住院患者的血糖控制是有益的 [1033]，但 GLP-1 RA 造成的腸胃不適，也是應用在住院患者時，必須面對的問題。

五、低血糖

住院患者的低血糖分為 3 級：第 1 級為血糖介於 54–70 mg/dL；第 2 級為血糖＜ 54mg/dL (發生中樞神經葡萄糖缺乏症狀的臨

界值，the threshold for neuroglycopenic symptoms)；第 3 級為嚴重認知障礙，需要他人協助。第 2 級和第 3 級低血糖都需要立即矯正。

低血糖與住院患者的死亡率有關聯，但低血糖應該是患者疾病嚴重度的表現之一，而非造成死亡率增加的原因。大多數的院內低血糖是可避免的，住院血糖管控，應盡可能地避免低血糖。各醫院應制訂低血糖標準處理流程並公告全院，住院期間低血糖，應在病歷記錄中清楚地呈現。

胰島素是最常導致低血糖的藥物，舉凡劑量錯誤、注射時間與進食時間不一致都是常見的原因。其他醫源性低血糖的原因包括：不當服用其他降血糖藥物、沒有妥善處立第一次低血糖、類固醇突然減量、患者食量減少、嘔吐、禁食、葡萄糖輸液減量、未預期中斷進食 / 管灌 (如鼻胃管自拔) 或靜脈營養、患者表達低血糖不適的能力變差 (如中風)。

住院低血糖的處理要有時效性，當護理師測得患者的血糖 < 70 mg/dL 時應立即啟動。另一方面，住院低血糖的預防和處理，也應以病人為中心，權宜處理。研究發現，住院期間發生至少一次嚴重低血糖 (< 40 mg/dL) 的患者，84% 在同次住院曾先經歷低血糖 (< 70 mg/dL) [1034]。另一項研究指出，低血糖 (< 50 mg/dL) 的患者有 78% 是使用基礎胰島素，發生低血糖的高峰期為半夜到 6AM。即使發生低血糖，仍有 75% 的患者，沒有在下次施打胰島素前，調整基礎胰島素劑量 [1035]。美國糖尿病學會建議，當住院患者血糖< 70mg/dL 時，應重新檢視患者的降血糖治療，以免患者發生更嚴重的低血糖 (第三級低血糖)。

六、營養治療

住院病人的營養治療，主要目標是提供足夠的熱量，因應代謝需求，保持適當的血糖控制，並且要強調個人的飲食偏好，以加速出院計畫的完成。美國糖尿病學會並沒有為任何一種飲食計畫或營

養比例背書。關於營養的建議，須根據患者的血糖治療目標、身體狀況、使用藥物而制定，也應參考患者平常在家的碳水化合物之估算 (carbohydrate counting)。一般仍建議以固定碳水化合物攝取量，以方便餐前胰島素劑量的搭配。進食時間應與餐前胰島素注射時間力求一致，以避免高低血糖的發生 [1036]。

七、住院中執行糖尿病自我照護

住院病人糖尿病自我照護，適用於平日在家能成功執行自我照護者、有能力執行胰島素注射者及有能力執行自我血糖監測者。此外，這些人必須能正常飲食，熟悉碳水化合物之估算，熟稔多次皮下胰島素注射 (multiple daily injection，MDI) 或連續皮下胰島素幫浦 (continuous subcutaneous insulin infusion，CSII) 治療及了解生病日的自我處理方式。若要執行自我照護，其流程必須病人與醫療團隊都覺得合適才可執行。若是住院期間要使用皮下胰島素幫浦治療者，醫院必須制定符合治療指引的政策。

八、特殊狀況的治療準則

腸道營養或全靜脈營養

腸道營養或全靜脈營養的病人之血糖管理可從三方面著手：(1) 使用糖尿病配方，藉由調整營養素比例降低升糖指數 (glycemic index，GI)。(2) 使用胰島素必須分成基礎、餐前及校正胰島素。特別是第 1 型糖尿病人，必須確定飲食中斷時，仍持續給予基礎胰島素。(3) 根據管灌配方的醣類含量，估算餐前胰島素劑量，注射時間應與灌食時間一致 [1037; 1038]。

針對使用間歇營養管灌的病人，基礎胰島素可以依照入院前的基礎胰島素劑量，餐前胰島素則根據管灌配方的醣類含量計算所需劑量 (每 10-15 克碳水化合物必須給予 1 單位的速效或短效胰島素)。每次注射餐前胰島素時，須根據餐前血糖值給予適當的校正胰島素。連續管灌建議使用 NPH 每天 2-3 次 (每 8 小時或每 12 小時)，搭配血糖監控來調整劑量。校正胰島素需每 6 小時使用短效胰島素

或 4 小時使用速效胰島素皮下注射。如果管灌飲食中斷時，須立即給予 10% 葡萄糖水 (Dextrose 10) 注射以預防低血糖並調整胰島素劑量。針對使用周邊或中央靜脈營養的病人，可將胰島素注入靜脈輸液中，尤其是一天校正量超過 20 單位者。起始劑量為每 10 克葡萄糖需要 1 單位短效胰島素，之後根據血糖值每天調整劑量。校正胰島素需每 6 小時 (使用短效胰島素時) 或 4 小時 (使用速效胰島素時) 皮下注射。由於使用周邊或中央靜脈營養的病人是長期處在餐後的狀態，當血糖小於 140 mg/dL 時低血糖風險會顯著增加。

營養狀況	基礎及餐前胰島素	校正胰島素
連續管灌	**基礎胰島素**：續用平日的基礎胰島素劑量，或由每日胰島素總劑量換算 (如佔總劑量的 30-50%)。 **餐前胰島素**：每 6 小時給予短效或每 4 小時給予速效胰島素。起始劑量為每 10-15g 碳水化合物給予 1 單位胰島素。每天根據血糖值調整劑量。	短效胰島素每 6 小時或速效胰島素每 4 小時皮下注射，以校正高血糖。
間歇管灌	**基礎胰島素**：方法同連續管灌。 **餐前胰島素**：於每次灌時前給予短效或速效胰島素。起始劑量為每 10-15g 碳水化合物給予 1 單位胰島素。每天根據血糖值調整劑量。	方法同上。
全靜脈營養	將短效胰島素加入全靜脈營養的溶液中，起始劑量為每 10 克葡萄糖給予 1 單位短效胰島素。每天調整劑量。	方法同上。

類固醇治療

針對這類病人使用胰島素治療時，需考慮類固醇的種類及頻率。短效類固醇 (prednisone) 最大作用時間為使用後 4-6 小時，若是一天一次早上使用，會讓白天的血糖上升，午夜後血糖會逐

漸回復正常。類固醇的劑量或頻率越高，下午和傍晚的高血糖越明顯。對於沒有糖尿病史的住院患者，建議至少一天測一次血糖 (午餐前、午餐後 1-2 小時或晚餐前)，糖尿病的住院患者，建議至少一天測四次血糖 (餐前或餐後 1-2 小時、睡前)[1039]。一天一次或兩次類固醇可在既有的胰島素或口服降血糖藥物再加上中效胰島素 NPH 減緩類固醇造成的高血糖作用。由於 NPH 最大作用時間為使用後 4-6 小時，所以最好與類固醇同時給予。若使用長效類固醇 (dexamethasone)、一天多次類固醇或使用連續性靜脈類固醇輸注，可使用長效胰島素控制空腹血糖。若使用較高的類固醇劑量，必須用更大劑量的餐前胰島素及校正胰島素 (i.e. 增加餐前胰島素的比例，減少基礎胰島素的比例)。無論用了那些胰島素，必須根據類固醇劑量的增減及血糖值高低，調整胰島素劑量 (如：當類固醇劑量增減 50%，胰島素劑量隨之增減 25%) [1040]。

手術期間之照護

美國糖尿病學會建議以下的原則 [1007]：

1. 血糖目標值控制在 80-180 mg/dL。
2. 針對缺血性心臟病、自主神經病變及腎衰竭的病人進行開刀前危險評估。
3. 開刀前 24 小時停用 metformin，手術前 3 天停用 SGLT2 inhibitors，其他口服降血糖藥物則於開刀當天早上停用。手術前晚 NPH 使用原本的一半劑量，長效胰島素或固定輸注劑量的靜脈幫浦使用原劑量的 75-80%。
4. NPO 時至少每 2-4 小時監測一次血糖，若血糖超過目標值須使用短效或速效胰島素。

研究指出，手術期間將血糖值控制於 80mg/dL 以下，並不會改善預後，且會增加低血糖事件的發生，所以，一般情況下並不建議過度嚴格的血糖控制。對於接受非心臟的一般外科手術病人而言，使用基礎、餐前及校正胰島素與 sliding scale insulin 相比，可改善血糖控制及降低手術期間的併發症。

糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis) 及高滲透壓高血糖狀態 (hyperosmolar hyperglycemic state)

糖尿病酮酸中毒及高滲透壓高血糖狀態臨床表現變化多端，從血糖正常、輕微高血糖和酸中毒到嚴重高血糖、脫水和昏迷。因此，根據臨床和檢驗評估而量身打造的治療是必須的。治療目標是恢復循環體積量及組織灌流，解除或校正高血糖、電解質不平衡及酮酸狀態，並治療導致酮酸中毒的原因 (如敗血症、心肌梗塞、腦中風)。對於重症或是意識不清的病人，併有糖尿病酮酸中毒或高滲透壓高血糖狀態時，連續靜脈胰島素幫浦是標準的治療方式。當病人的血糖穩定時可以考量從連續靜脈胰島素幫浦轉換成皮下胰島素注射。施打基礎胰島素後 2-4 小時才可停止連續靜脈胰島素幫浦，以免酮酸中毒復發或反彈性高血糖。輕微或中度的酮酸中毒，皮下注射速效胰島素 (rapid-acting analog)，其預後不會比靜脈注射短效胰島素 (human regular insulin) 來得差，所以，沒有併發症的酮酸中毒患者，在急診或非加護病房單位，可考慮使用皮下胰島素注射方式，但必須給予足夠的水分、密集的血糖監測、正確的治療感染及適當的追蹤，以避免酮酸中毒再度發生。治療酮酸中毒過程中，一般不建議使用 bicarbonate 治療 [1041]。

九、從急性病房轉出

對於住院病患，應針對病患的個別需求，制定結構性的出院計畫，可縮短住院天數、減少再住院率及提升病患滿意度。此出院計畫應該在住院時就進行，並在出院前，根據病患需求隨時更新。出院後一個月內，所有住院時曾發生高血糖的病人應該回診，若出院時的治療處方，與住院時不同，或出院時血糖值並未達標，應該安排提早回診 (出院後 1-2 星期內)，以避免高低血糖發生。一個針對糖尿病病人的研究顯示，以住院時個案的 HbA1c 值高低，調整其出院時的血糖治療處方，可以改善出院後的 HbA1c 平均值 [1042]。所以，住院病人若是近三個月內沒有 HbA1c 值，就應該檢驗。

藉由直接溝通或出院摘要，與門診照顧的醫師聯繫，可讓出院的後續照護更完善。須提供的資訊包括：住院高血糖的原因、相關的併發症或共病症及建議的治療方式。The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 建議基本的出院治療計畫如下 [1043]：

藥物持續性照護

- 個案的藥物必須通盤檢視，以確保持續使用的慢性病用藥及新開立用藥的安全性。
- 新開立的或變更的藥物，必須在出院前充分告知病人及家屬。

結構化的出院訊息傳遞

- 用藥的改變、尚未有報告的檢驗或檢查，及後續需要的追蹤等，必須正確且立即地與門診照護的醫師溝通。
- 出院摘要必須在出院後盡速給予門診照護的醫師。
- 住院治療團隊預約出院後的門診，可確保出院後的後續照護。

出院前建議對病人強調下列資訊及知識：

- 出院後門診照護的醫師。
- 糖尿病的診斷、自我監測血糖、出院後的血糖目標值及何時與門診醫師聯絡。
- 高血糖及低血糖的定義、確認、治療及預防。
- 保持固定三餐餐量的習慣。
- 降血糖藥物的使用時間及方法，包括胰島素的注射。
- 生病日的處理。
- 胰島素針頭及針筒的使用與丟棄。

十、預防住院及再住院

糖尿病病人的再住院率為 14%-20%，大約是沒有糖尿病病人的 2 倍。超過一半的住院次數是由約 30% 的病人因住院 2 次或 2 次以上所構成。再住院的危險因子包括男性、前次住院天數長、前次住院的次數、共病的數目和種類、低社經地位或教育程度。出院前一天的血糖越高、血糖變異度越大，30 天在入院的風險越高 [1044;

1045]。按時門診追蹤和居家照護可減少再住院率。針對減少再住院，研究提出可能辦法如，第 1 型糖尿病且易發生酮酸的族群之介入計畫、出院病人住院時 HbA1c>9% 者，一律使用胰島素治療、及過渡性照護模式。對於糖尿病腎病變的病人，以病人為中心的養護之家，可減少再住院率 [1046]。

第二十二章 與糖尿病相關的特殊情況

1. 精神疾病患者

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
某些抗精神藥物可能誘發體重增加進而引起糖尿病，建議定期監測代謝指標。	中	中等建議	有 [1047; 1048]

思覺失調症或情感障礙患者的糖尿病和肥胖患病率約為一般人群的 1.5~2 倍 [1047-1049]，可發生於任何年齡層。兒童及青少年使用抗精神病藥物產生第 2 型糖尿病的風險可上升高達 3 倍以上，且累積藥物劑量愈高風險也愈高 [1050]。另外，相對於第一代典型抗精神病藥物，某些第二代非典型抗精神病藥物較容易導致新陳代謝異常，例如體重增加、血脂及血糖異常、及糖尿病 [1051; 1052]。而體重增加進而導致許多疾病的出現，包括糖尿病、心臟血管疾病、腦血管疾病，甚至於增加死亡率。同時患者也可能因體重增加而產生生活品質下降、自尊心受損、進而影響藥物順從性。不同的抗精神病藥物，誘發糖尿病、體重增加和血脂異常的風險性，因藥物特性的不同而有所差異 (表一)[1049; 1053]。因此，服用第二代抗精神病藥物的患者建議定期監測代謝指標 (表二)[1049]。抗精神病藥物導致高血糖的可能機轉是胰島素阻抗，藥物引起的胰島素阻抗可能是由於體重增加、體內脂肪分布變化、或是藥物對於胰島素敏感性標的組織的直接作用所引起的 (表三) [1053]。

表一：第二代抗精神藥物與新陳代謝異常之間的關聯性

藥物	體重增加	糖尿病風險	血脂惡化
Clozapine	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
Olanzapine	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
Risperidone	＋＋	＋＋／＋	＋
Quetiapine	＋＋	＋＋	＋＋／＋
Aripiprazole*	＋／－	＋／－	＋
Ziprasidone*	＋／－	＋	＋
Amisulpride*	＋／－	－	－
Paliperidone*	＋	＋	＋
Asenapine*	＋＋／＋	＋	結果不一致
Iloperidone*	＋＋／＋	＋	結果不一致
Bifeprunox	＋／－	＋／－	結果不一致
＋增加；－無影響；* 新藥，無長期數據			

表二：針對服用第二代抗精神病藥物患者監測代謝指標之建議 *

	基礎	四週	八週	12 週	每季	每年	每五年
體重 /BMI	V	V	V	V	V		
腰圍	V					V	
血壓	V			V		V	
空腹血糖	V			V		V	
血脂	V			V			V
個人病史 / 家族史	V					V	
* 根據臨床狀況可能需要進行更頻繁的評估							

表三：抗精神病藥物導致代謝異常之可能機轉

代謝異常	可能機轉
體重增加	• Histamine receptor blockade • Blockade of the serotonin receptor 5-HT2C • Aberrant folate metabolism and hyperhomocysteinemia • Genetic markers, such as 5-HT2C receptors • Brain-derived neurotrophic factor levels
糖尿病 / 高血脂	• Weight gain • Disruption of hypothalamic regulation of glucose serum levels • Potent anticholinergic activity • Hyperprolactinemia • Others: ◆ 5-HT2A / 5-HT2C antagonism ◆ Weight gain ◆ Leptin resistance
5-HT = 5-hydroxytryptamine	

2、類固醇治療和其它藥物

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
類固醇使用可能引發高血糖或糖尿病。	中	強烈建議	無

藥物引起的高血糖症和糖尿病是一個全球性問題。這是個嚴重的問題，因為它增加小血管與大血管併發症、感染、代謝性昏迷、甚至死亡。藥物可能通過多種機制誘發高血糖症，包括胰島素分泌與敏感性的改變、對胰島細胞的直接細胞毒性作用以及葡萄糖生成的增加。臨床醫師應注意可能會改變血糖的藥物，且密切監測患者的血糖值。也應教育高風險患者接受可能改變血糖的藥物治療時，應定期追蹤與監測血糖值 [1054]。

(1)、類固醇治療

類固醇是藥物導致高血糖症或糖尿病中最常見的藥物。類固醇具有抗發炎與免疫抑制作用，被廣泛用於治療許多發炎性與自體免

疫疾病。但類固醇可能引發許多副作用，包括沒有糖尿病病史的患者產生新發糖尿病、或已有糖尿病病史的患者失控高血糖症，兩種狀況都會導致動脈硬化和其併發症 [1055; 1056]。可以發生在長期使用類固醇的患者，也可以發生在單次類固醇給予 (如：關節內注射) 的患者，並非所有接受類固醇治療的患者都會出現糖尿病或高血糖症，表示這種血糖的改變只發生於易感受性族群 [1057]。在非糖尿病患者中，類固醇誘發的高血糖症或糖尿病的發生率分別為 32.3% 和 18.6% [1058]。類固醇治療增加約 1.5-2.5 倍新生糖尿病的風險，其危險因素包括：類固醇的劑量與時間、年齡、體重、身體質量指數、過去有葡萄糖耐受不良病史以及糖尿病家族史等 (表一) [1055; 1056]。對於無糖尿患者，儘管預期在停止類固醇治療後血糖值會回到未使用類固醇前的狀態，但並非所有人皆如此，考量這些患者未來發展成糖尿病的風險，建議要定期監測血糖 [1057]。對於需長期使用類固醇者，血糖值有可能無法回到原來的狀況。

表一：糖皮質素誘發糖尿病的風險因素

高劑量糖皮質素治療 (prednisolone >20 毫克、hydrocortisone >50 毫克、dexamethasone >4 毫克)
較長的糖皮質素治療時間
高齡
高身體質量指數
葡萄糖耐受不良的病史
妊娠糖尿病或糖皮質素誘發高血糖症的病史
糖尿病家族史
糖化血色素 ≥ 6%

類固醇對於體內葡萄糖平衡的影響是複雜的，尚未完全了解。目前認為類固醇誘發高血糖症或新生糖尿病的主要機制包括：降低

胰島素敏感度、刺激肝臟葡萄糖的產生並抑制肌肉和脂肪組織葡萄糖的攝取，從而導致胰島素抗性；抑制胰島 β 細胞功能，導致胰島素產生減少 (表二) [1056; 1057]。健康受試者每日服用 30 毫克 prednisone 會減少 60% 胰島素敏感度 [1059]。且胰島素敏感度下降程度與類固醇的劑量呈正相關 [1060]。

表二：類固醇誘發糖尿病的機制

降低周邊組織胰島素敏感度和 / 或促進體重增加
通過促進肝臟糖質新生和 / 或肝糖分解來增加葡萄糖產生
破壞胰島細胞，導致 β 細胞損傷 (發炎反應)
導致 β 細胞功能障礙
阻礙胰島素的釋放
抑制甘油生成
增加脂肪酸

類固醇誘發的高血糖症或糖尿病在臨床上很重要。原因如下：一、類固醇誘發高血糖症或糖尿病的盛行率高，且可能會導致住院、延長住院時間或增加至急診求診的頻次；二、類固醇的使用與類固醇誘發的持續性高血糖症皆會增加感染的風險，對預後有不利影響；三、住院期間，控制類固醇誘發的高血糖症可以降低相關死亡率和併發症的發生率 [1057]。儘管類固醇誘發的高血糖症與糖尿病是臨床上重要的問題，但缺乏相關影響與後果的科學證據，以及缺乏其預防與治療策略的臨床研究 [1056; 1057]。

糖皮質素誘發糖尿病的診斷，同現行糖尿病的診斷標準。考量糖皮質素引起高血糖的病理生理學和模式，現行標準對糖皮質素誘發糖尿病患者的診斷敏感度較低。空腹血糖的測定可能低估糖皮質素誘發高血糖症，尤其是在使用單次早晨劑量的中效類固醇治療的

情況下。口服葡萄糖耐受試驗除執行不便外，也可能低估糖皮質素誘發高血糖症常主要發生在晚上。HbA1c 對於接受類固醇治療超過 2 個月患者的合適診斷方法，但對於剛剛始接受類固醇治療患者的診斷則較無幫助。對於大多數診斷糖皮質素誘發糖尿病最敏感的標準是一天中任何時間的血糖值 >200 mg/dL。午餐後的餐後血糖提供最大的診斷敏感度，尤其是在使用早上單次中效糖皮質素的患者。晚餐的餐前血糖敏感度較低，但比較容易標準化。因此，有學者建議，對於原本無糖尿患者開始使用類固醇治療前，先篩檢血糖情況；對於開始接受中、高劑量類固醇治療的患者，應定時進行血糖監測，而且單監測空腹血糖是不夠的，尤其是接受早晨單一劑量中效類固醇治療的患者，還應監測午餐餐後或晚餐餐前血糖值。對於已有糖尿病或第 2 型糖尿病危險因素的患者，即使接受低劑量類固醇治療，也應進行較密集地血糖監測 [1057]。

與糖皮質素誘發糖尿病診斷的情況類似，目前沒有明確的研究與證據建立糖皮質素誘發高血糖症或糖尿病的控制目標，因此比照其他暫時性高血糖症的治療目標是合理的，例如：住院期間非危急患者的高血糖症。對於糖皮質素誘發高血糖症患者，建議當餐前血糖值 ≥140 mg/dL 或餐後血糖值 ≥200 mg/ dL 時，建議考慮開始治療。對於需長期使用穩定劑量類固醇治療 的患者，控制目標和藥物治療可比照第 2 型糖尿病人的控制目標，例如：餐前血糖 <130 mg/dL、餐後血糖 <180 mg/dL 和 HbA1c <7% [1057]。

治療糖皮質素誘發糖尿病的挑戰源於餐後高血糖的大幅波動以及缺乏科學證據與研究證實哪些降糖藥物和治療方案能有效地控制糖皮質素誘發高血糖患者的血糖值且降低其併發症的發生率。以下建議是專家學者基於糖皮質素誘發糖尿病的病生理機轉、不同降糖藥物的作用機制以及臨床經驗所提供。首先，評估開始類固醇治療前存在的葡萄糖耐受不良程度、患者臨床狀況和高血糖程度；其次，考慮類固醇的類型、劑量和給藥頻率；最後，認識不同降糖藥物的作用機制、藥物動力學和藥效學。另外，要區分類固醇治療是短期

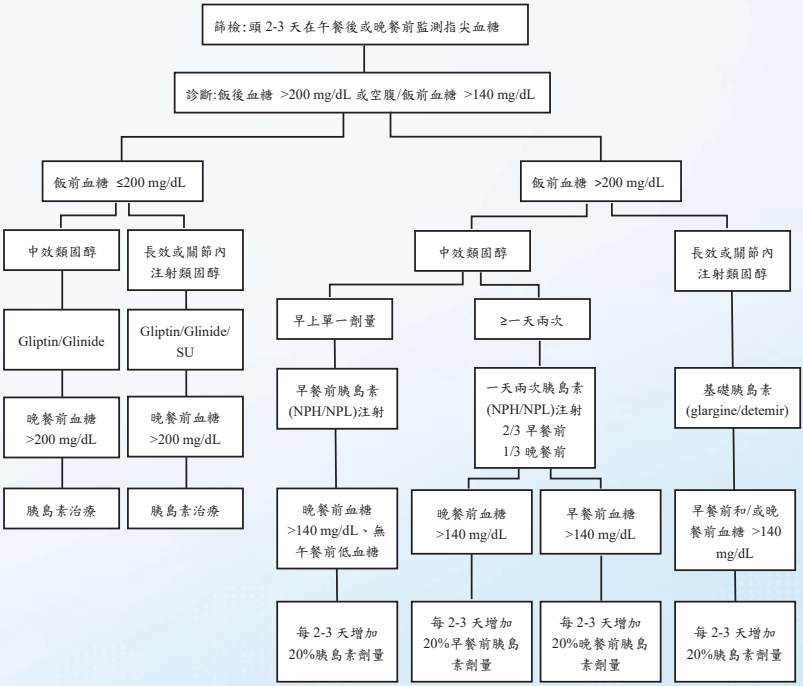
或長期，這些面向都將決定降糖措施的選擇和時間表，以及血糖控制的設定目標 [1057]。

暫時性糖皮質素誘發高血糖症的治療

短暫性使用類固醇治療在臨床上十分常見，特點是初始類固醇劑量高，隨著潛在疾病的改善類固醇劑量逐漸減少。這些類型的類固醇治療可導致初始中度至重度高血糖症，隨著類固醇劑量的變化而血糖值跟著迅速變化。 根據類固醇治療的持續時間，這類高血糖症通常是暫時的。因此，理想降糖藥物應選擇較強效、立即作用、並具有無限降糖作用來控制這種快速發作的高血糖症。其劑量應具可調整、具足夠靈活性的降糖效果以適應隨類固醇劑量而變化的高血糖模式。

一般而言，口服降糖藥物的降血糖能力有限，在許多情況下無法快速控制高血糖；大多數口服降糖藥物起效緩慢、無法或有限的劑量調整，使其降糖作用難以配合類固醇誘發高血糖值的快速變化；全天口服降糖藥的作用特徵通常與糖皮質素誘導的高血糖模式不一致。在治療新發糖皮質素誘發高血糖症的效果有限的。基於上述原因，口服降糖藥僅用於治療無已知糖尿病或以改變生活型態或口服降糖藥物可充分控制的糖尿病患者的輕度糖皮質素誘發的高血糖症（血糖 <200 mg/dL）。在所有其他情況下，考量有效性和安全性，胰島素通常是首選的治療方法。它可以立即作用、發揮降糖效果、具有無限制的降糖能力、且可以靈活地調整劑量。臨床醫師可選擇不同類型的胰島素與給藥時間表來治療不同類型、劑量和給藥頻率的類固醇治療誘發的高血糖症。圖一為糖皮質素誘發高血糖症的建議處理流程 [1057]。使用胰島素控制糖皮質素誘導高血糖症的起始劑量可根據使用的類固醇種類與劑量以及體重來調整 (表三) [1056; 1057]。對於原本已在使用胰島素注射治療的糖尿病人，胰島素可根據原本使用胰島素注射療程與類固醇治療療程來調整 (表四)[1057]。

圖一：糖皮質素誘發高血糖症的建議處理流程



表三：治療糖皮質素誘發高血糖使用胰島素建議的種類與起始劑量

Prednisone 劑量 (mg/day)	每日胰島素 NPH/NPL 劑量 (U/ 公斤)	Dexamethasone 劑量 (mg/day)	每日胰島素 glargine/detemir 劑量 (U/ 公斤)
≥40	0.4	≥8	0.4
30	0.3	6	0.3
20	0.2	4	0.2
10	0.1	2	0.1
NPH = Neutral Protamine Hagedorn; NPL = Neutral Protamine Lispro			

表四：對原本已在使用胰島素注射治療的糖尿病人，建議的治療調整

原本胰島素治療時間	早晨單劑中效類固醇治療	一天兩次中效類固醇治療	長效或關節內注射類固醇治療
晚餐或睡前使用 NPH/NPL 或 biphasic	將估計胰島素增加量添加為早餐前的胰島素劑量 (NPH/NPL 或 biphasic)	將估計胰島素增加量 (NPH/NPL 或 biphasic) 2/3 早餐前 1/3 晚餐前	將估計胰島素增加量 (NPH/NPL 或 biphasic) 2/3 早餐前 1/3 晚餐前
基礎胰島素 (glargine/detemir)	將估計胰島素增加量添加為早餐前的胰島素劑量 (NPH/NPL 或 biphasic)	將估計胰島素增加量 2/3 早餐前用 NPH/NPL 1/3 晚餐前用 glargine/detemir	將估計胰島素增加量添加到原本的基礎胰島素 (glargine/detemir)
一天兩次 NPH/NPL 或 biphasic	將估計胰島素增加量添加為早餐前的胰島素劑量 (NPH/NPL 或 biphasic)	將估計胰島素增加量 (NPH/NPL 或 biphasic) 2/3 早餐前 1/3 晚餐前	將估計胰島素增加量 (NPH/NPL 或 biphasic) 2/3 早餐 1/3 晚餐前
Basal bolus	將估計胰島素增加量添加在 bolus 劑量 20% 早餐前 40% 午餐前 40% 晚餐前	將估計胰島素增加量 25% 基礎 75% 餐前 (每餐各佔 1/3)	將估計胰島素增加量 25% 基礎 75% 餐前 (每餐各佔 1/3)
NPH = Neutral Protamine Hagedorn; NPL = Neutral Protamine Lispro			

長期使用類固醇治療所誘發的高血糖症的治療

需要無限期或長時間使用類固醇治療的適應症通常是自體免疫疾病、腎臟疾病和神經系統疾病，以及器官移植的免疫抑制治療。最常見的類固醇治療方式是在早上單次服用中效類固醇，通常是低劑量和穩定劑量，且常與其他免疫抑製藥物合併使用，這些藥物也可能會影響血糖。在這種情況下，高血糖症比較不嚴重、而且穩定和持久。這種高血糖模式需要不同的治療方法和不同的治療目標。控制目標如同多數糖尿病患者，即餐前血糖 <130 mg/dL、餐後血糖 <180 mg/dL 和 HbA1c <7%。降糖藥物的選擇策略應優先考慮那些具有符合糖皮質素誘發高血糖症病生理學和高血糖模式的作用機制的藥物。除了改變生活型態，metformin，或是在對 metformin 耐受不良或有禁忌症的情況下，pioglitazone，可以做為早晨使用低劑量中效類固醇慢性治療患者首選藥物。考慮 metformin 和 pioglitazone 的特性包括它們的胰島素增敏作用、避免低血糖風險，以及 metformin 的低成本。它們的的劑量和使用方法如同一般第 2 型糖尿病。其他口服降糖藥或胰島素療法也可做為第二種選擇。當高血糖症是由類固醇誘導的胰島素抗性合併其他免疫抑製劑（如 cyclosporin 和 tacrolimus）誘導的胰島素合成和釋放抑制作用所產生的結果時，胰島素治療通常無法避免 [1054; 1057]。

(2)、其他藥物

部分降血壓藥物 (如 : thiazide 利尿劑、乙型阻斷劑等)、降血脂藥物 (如 : statins、nicotinic acid 等)、抗感染藥物 (如 : fluoroquinolones、protease inhibitors、nucleoside reverse transcriptase inhibitors、Pentamidine 等)、抗癲癇藥物 (如 : phenytoin、valproic acid)、第二代抗精神病藥物、抗憂鬱藥物、呼吸系統疾病藥物 (如 : beta-adrenergic stimulants、theophylline)、抗癌藥物、抗排斥藥物 / 免疫抑制劑 (如 : calcineurin inhibitor)，以及賀爾蒙 (如 : 口服避孕藥、生長素、生長抑素類似物等)，也可能誘發高血糖症或新生糖尿病。下表為藥物誘導高血糖症的可能機制 (表五) [1054]。

表五：藥物誘導高血糖症的主要機制與可能的藥物

主要機制	可能的藥物
減少胰島素分泌和 / 或胰島素產生。	乙型阻斷劑 * 鈣離子阻斷劑 利尿劑 (與低鉀血症相關) 抗心律不整藥物 * Diazoxide (對鉀離子通道的直接影響) Phenytoin Pentamidine* L-asparaginase 免疫抑制劑 (tacrolimus、cyclosporine)
降低周邊組織胰島素敏感度和 / 或促進體重增加。	非典型抗精神病藥物 糖皮質素 * 乙型促效劑 * 賀爾蒙 (口服避孕藥、生長素) 抗病毒藥物 (Protease inhibitors、Nucleoside reverse transcriptase inhibitors [except didanosine]) 降血脂藥物 (statins*、nicotinic acid*) 利尿劑 * 干擾素 *
通過促進肝臟糖質新生 和 / 或肝糖分解來增加葡萄糖產生。	糖皮質素 * Nicotinic acid* 乙型促效劑 * 利尿劑 * 乙型阻斷劑 *
破壞胰島細胞，導致 β 細胞受損。	Didanosine 干擾素 * Pentamidine* Statins* 類固醇 *
* 涉及多種機制	

臨床醫師應注意可能會改變血糖的藥物，並開始對其使用這些藥物的患者進行血糖監測與追蹤。也應該對接受可能誘發高血糖症相關藥物治療的患者進行血糖監測與血糖控制的重要性相關衛教。

3、人類免疫缺乏病毒感染者

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
某些治療人類免疫缺乏病毒藥物可能誘發糖尿病前期及糖尿病。	中	中等建議	有 [1061-1063]

根據幾個大規模世代研究顯示，在人類免疫缺乏病毒感染者當中，糖尿病發生率為每一千人年 4 到 47 人；其中服用治療人類免疫缺乏病毒藥物雞尾酒療法的感染者，出現糖尿病的發生率，是未服藥感染者的 2.5 倍左右 [1064; 1065]。台灣的研究顯示，糖尿病發生率是每一千人年 13.1 人，是台灣一般人口糖尿病發生率的 6 倍左右 [1061; 1062]。人類免疫缺乏病毒感染者發生糖尿病的致病機轉，主要與胰島素抗性、引起血糖耐受不佳有關。人類免疫缺乏病毒感染者發生糖尿病的危險因子包括：年齡 (年紀越大，40 歲以上應該要格外留意)、性別 (男性比女性感染者高)、家族史 (父母或兄弟姊妹有人罹患糖尿病)、肥胖 (身體質量指數超過 24)、C 型肝炎病毒感染、內分泌異常 (例生長素分泌不足)、脂肪移位（包括脂肪萎縮、脂肪囤積）、人類免疫缺乏病毒狀況 (6 個月當中人類免疫缺乏病毒量增加為原本的 3 倍、CD4 較低、人類免疫缺乏病毒感染時間越久) 等 (表三)[1066]。依據多項研究結果，不同的治療人類免疫缺乏病毒藥物，可能誘發糖尿病、增加體重和血脂異常的風險性，也會因藥物特性的不同而機轉有所差異 (表四)[1063; 1067-1069]。

表三 人類免疫缺乏病毒感染引起糖尿病相關因子

疾病所引起	醫療因素所引起
危險因子 (高齡、男性、高 BMI)	使用抗逆轉錄病毒藥物 (導致胰島素阻抗、減少胰島素分泌、脂肪代謝障礙、藥物導致 Beta 細胞毒性傷害、增加促炎因子如 CRP、TNF-α、IL-6 等)
自主免疫破壞	
感染 C 型肝炎	
內分泌異常	
病毒因素 (病毒量、低 CD4 數目、病毒感染時間長短)	

表四 抗逆轉錄病毒藥引起糖尿病的致病機轉

Class	Examples	Risk of insulin resistance/ diabetes	Dyslipidemia
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	Nevirapine Etravirine Rilpivirine Doravirine	NO	NO
	Efavirenz	NO	YES
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	Zidovudine	YES	YES
	Lamivudine Abacavir Emtricitabine Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	NO	NO
	Tenofovir alafenamide (TAF)	NO	YES

(接續下一頁)

Protease inhibitors (PIs)	Atazanavir	LESS LIKELY	NO
	Atazanavir/ ritonavir	LESS LIKELY	YES
	Lopinavir/ ritonavir Darunavir/ ritonavir Darunavir/ cobicistat	YES	YES
Fusion inhibitors	Enfuvirtide	NO	NO
CCR5 antagonists	Maraviroc	NO	NO
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)	Raltegravir Dolutegravir Bictegravir	NO	NO
	Elvitegravir/ cobicistat	NO	YES
Entry inhibitors (CD4 post-attachment inhibitors)/ gp120 Attachment inhibitors	Ibalizumab Fostemsavir	NO	NO

歐美及臺灣的人類免疫缺乏病毒治療指引指出人類免疫缺乏病毒感染者，服用抗逆轉錄病毒藥物代謝指數篩檢臨床建議策略見表五 [1063; 1067-1070]。人類免疫缺乏病毒感染者發生糖尿病的治療策略見表六 [1067]。

表五 人類免疫缺乏病毒感染者血糖篩檢臨床建議

血糖檢測	• 列為服用雞尾酒療法前後應例行篩檢的項目。 • 使用口服葡萄糖耐受試驗（OGTT）可能提升糖尿病的偵測率。 • 糖化血色素（HbA1c）可用來評估血糖控制情形，但是在人類免疫缺乏病毒感染者可能受到藥物（如表四）或其他感染的影響，導致紅血球壽命縮短，使糖化血色素偏低。 • 若血糖值正常建議每年篩檢一次。
血糖值正常	• 每年篩檢一次。

（接續下一頁）

血糖值 為糖尿病前期	• 每 3-6 個月篩檢一次。 • 建議生活型態治療。
血糖值 為糖尿病	• 治療並且注意大小血管併發症之篩檢及治療。

表六 人類免疫缺乏病毒感染者發生糖尿病的治療策略

調整生活方式	包括飲食控制、適度運動、戒煙等。
控制其他危險因子	以藥物或非藥物方式，妥善控制其他心血管疾病危險因子，例如高血壓、高血脂症。
糖尿病藥物治療	依據糖尿病指引。 (對於人類免疫缺乏病毒感染者開立口服糖尿病藥物，應格外謹慎，特別要留意合併症與副作用)
預防糖尿病	雞尾酒療法不宜中斷，但可檢視藥物內容是否有容易引起糖尿病的藥物，例如 AZT、Lopinavir、Ritonavir，考慮調整。

4、COVID-19 與糖尿病

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病與新冠病毒關係密切，兩者互相影響，並有加乘的協同作用，增加重症及死亡率。	中	中等建議	無
維持良好血糖管理 (預防感染)。	高	高等建議	無
維持良好血糖管理 (已感染)。	高	高等建議	無

前言

糖尿病與新冠病毒關係密切，兩者的發病率和死亡率互相影響，並有加乘的協同作用，在感染新冠病毒肺炎的病患中，有 7%-50% 患者有糖尿病 [1071; 1072]。糖尿病人感染新冠病毒後，出現併發症的風險較高，也可能出現免疫力受損、炎症反應失調、 凝血異常、血栓形成、身體組織或器官受損等情況 [1071-1073]。新

冠病毒可能影響胰島素分泌的功能和身體對胰島素的反應 [1073; 1074]，不僅會令糖尿病人的代謝控制變差，也可能誘發糖尿病 [1074]。感染新冠病毒病患中，糖尿病人出現嚴重病情或死亡的風險約為沒有糖尿病者的 2 至 3 倍 [1075; 1076]。糖尿病人如有其他長期慢性共病，尤其是高血壓、心血管疾病和腎病，康復情況可能更差 [1071; 1077]。此外，新冠病毒和糖尿病有共通的危險因子，包括身體質量指數 <20 或 >35kg/m^2、腎臟疾病 (eGFR < 60 ml/min/1.73m^2)、腦中風、心衰竭、以及糖化血色素 > 7.5% [1078]。然而，在症狀表現上，糖尿病人初期症狀可能較輕微，發燒較不常見，病情的惡化往往在疾病進程的後期迅速發生 [1079]。在罹病過程中，也可能出現血糖控制的惡化，或是高血糖的急性問題，例如第 1 型糖尿病患者可能會出現糖尿病酮酸血症（Diabetes ketoacidosis，DKA）等問題 [1079]。

糖尿病照護管理

門診病人糖尿病管理原則

- 當醫療機構符合疫情管理的準則時，定期門診追蹤仍可進行。
- 當親自就診的風險大於益處時、或是約診延期並不會造成醫療照護上的負面影響時，可考慮由家人代為就診、約診延期或以視訊方式進行 (得視視訊法令規定)。

(1) 血糖控制

- 積極進行血糖控制。
- 血糖用藥的考量，與目前糖尿病臨床照護指引之第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程、兒童及青少年第 1 型糖尿病治療建議並無不同。
- 衛教病人良好血糖控制的重要性。
- 病人可能因疫情而減少至醫院做例行性的血液檢查，因此加強自我血糖監測、並維持健康生活型態，是疫情時進行血糖控制的重要方法。

(2) 血糖控制目標

- 與目前糖尿病臨床照護指引之血糖控制目標並無不同。
- 若有使用連續血糖監測：建議 Time in range (血糖在理想範圍內 70-180 mg/dl 的時間佔比) 大於 70% (若在虛弱及老年人，目標大於 50%)，低血糖 (小於 70 mg/dl) 時間佔比小於 4%(若在虛弱及老年人，目標小於 1%)。

(3) 共病症治療

- 高血壓：目前無證據顯示需停用或更改降血壓用藥，可持續使用目前之降血壓用藥，並加強自我血壓測量的頻率。
- 高血脂：目前無證據顯示需停用或更改降血脂用藥，可持續使用目前之降血脂用藥。
- 抽菸：建議戒菸。
- 心血管與腦血管用藥：目前無證據顯示需停用或更改用藥，可持續使用目前之用藥。

(4) 檢查

- 病人可能因疫情而減少至醫院做例行性的血液檢查，血糖控制良好者可考慮延期進行，並加強自我血糖監測。
- 眼底攝影檢查：準則中並未審視眼科篩檢，但多數受疫情影響的國家是停止這項醫療服務的。
- 足部檢查：建議病患執行每日足部檢查。具有急性問題或會對肢體造成傷害的足部病變，如果需要藉由理學檢查來診斷與訂定治療計畫，則建議就診。

(5) 衛教

- 結構化團體教育課程可延期進行、穩定之病患衛教課程或門診可延期進行。
- 可能需要面對面衛教的狀況為：教導胰島素注射技巧、新診斷之第 1 型糖尿病人。
- 其他可考慮以視訊方式衛教。

(6) 預防新冠病毒的感染

- 評估疫苗施打情形，如流感、肺炎鏈球菌、新冠病毒(COVID-19)疫苗等。
- 維持良好個人衛生習慣，落實正確勤洗手、呼吸道衛生及咳嗽禮節 (如：咳嗽時以面紙或手帕遮口鼻，沒辦法時可用衣袖代替)，避免觸摸眼睛、鼻子、嘴部，如不得已需碰觸，則一定要事先確實清潔手部，以減少感染與傳播疾病的機會。最好儘量避免參加可能密集接觸的聚會或活動，也要避免前往人潮聚集或密閉空間的公共場所。保持健康飲食、室內活動步行，園藝和固定式高強度活動可能是維持積極生活方式的合適選擇。

(7) 善用遠距醫療聯結健康模式

- 如使用血糖管理網路平台，讓病人維持最佳的自我控制。
- 依照衛福部使用規範可以遠距醫療診察或治療，尤其針對照護居家檢疫及隔離民眾。

確診新冠病毒 (COVID-19) 之住院或加護病房糖尿病病人

(1) 評估風險，包括共病及實驗數據 (如圖 1、2)。

- 血清葡萄糖監測、電解質、酸鹼值、血酮或 β - 羥基丁酸在嚴重疾病 (如急性呼吸窘迫症候群、高度發炎狀態)。
- 在感染病人注意監測新生糖尿病的可能 (住院病人)。

圖 1 [1080]

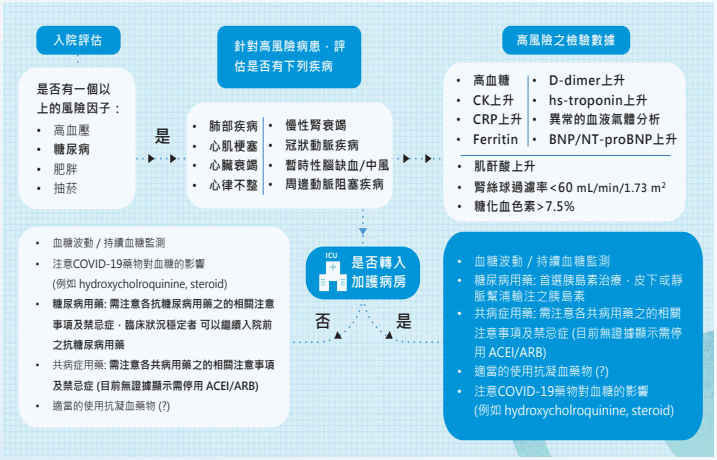
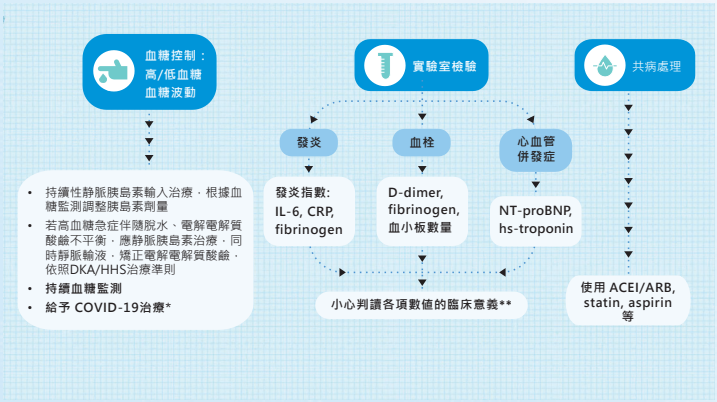


圖 2[1081]



(2) 評估使用新冠病毒 (COVID-19) 藥物對血糖的影響 (例如 hydroxycholroquinine、steroid 等) (如表 1)。

表 1 使用 COVID-19 藥物對血糖的影響

使用的藥物	注意事項
Chloroquine/ hydroxychloroquine	可能增加低血糖風險，尤其有使用胰島素及 insulin secretagoues 類藥物需特別注意低血糖的風險。 引發 QT 延長，增加致命的心室心律不整的風險。
Lopinavir/ritonavir	可能影響血糖穩定，導致高血糖風險顯增加。 與 statin 類的藥物產生藥物交互作用：增加肝和肌肉毒性的風險。
Glucocorticoids	可能影響血糖穩定，導致高血糖風險顯增加。 繼發細菌感染的易感性。
Remdesivir	有肝毒性的風險：合併使用 statin 類的藥物需注意脂肪肝變化；病毒性肝炎患者使用時，需要注意肝功能變化。

(3) 評估糖尿病共病用藥 (如表 2)

表 2 糖尿病共病用藥注意事項

使用的藥物	注意事項	建議
ACEI/ARBs	是否增加易感性風險，目前尚無證據。	建議應繼續使用，除非具體禁忌症出現（如低血壓，急性高鉀血症，腎損傷）。
Aspirin	統計學上，在感染新冠病毒期間，心血管疾病風險明顯增高。	除非禁忌症出現，建議可繼續使用 aspirin 心血管疾病預防。
Statins	可能增加肌炎的風險。	建議可繼續使用。 監測可能之副作用。 個別化考量其風險與效益。

(4) 評估糖尿病用藥 (如表 3)

表 3 糖尿病用藥注意事項

使用的藥物	注意事項
Metformin	• 若病患處於脫水狀態，可能會造成更嚴重的脫水或乳酸中毒，因此建議停止使用本藥物並遵守生病日的守則 (sick day rules)。 • 由於在患病期間，有較高的急性腎損傷或慢性腎衰竭風險，建議密切地追蹤病患之腎功能。
SGLT2 inhibitors	• 包括 canagliflozin，dapagliflozin，empagliflozin 與 ertugliflozin。 • 有脫水及乳酸中毒之風險，因此在患病期間建議停止使用本類藥物並遵守生病日的守則 (sick day rules)。 • 在有呼吸相關疾患的期間，避免開始使用本類藥物。 • 建議密切地追蹤病患之腎功能，以避免急性腎損傷之發生。
GLP-1 receptor agonists	• 包括 dulaglutide，liraglutide，semaglutide 及 lixisenatide。 • 注意其腸胃道的副作用。 • 建議叮囑病患補充充足的水分以及規則的飲食。
DPP-4 inhibitors	• 包括 sitagliptin，saxagliptin，linagliptin，alogliptin 與 vildagliptin。 • 此類藥物通常耐受性良好因此可持續使用。
Insulin	• 胰島素需持續使用。 • 叮囑病患每 2 – 4 小時施行自我血糖監測或使用持續血糖監測。 • 謹慎地調整劑量，根據病患之糖尿病種類、共病症以及健康狀況來達到治療目標。
SU	• 注意低血糖風險。 • 肝腎藥物劑量調整。
Acarbose	• 注意腸胃副作用。
TZD	• 注意心衰竭風險 (Class II-IV 之病患，不宜使用)。

(5) 血糖控制

- 中重度新冠病毒 (COVID-19) 的患者盡可能積極優化血糖控制。
- COVID-19 住院患者的糖尿病管理與其他住院的糖尿病患者的血糖管理是相似的。不同之處在於 COVID-19 感染似乎加劇了糖尿病的嚴重表現，包括糖尿病酮酸血症（DKA），高血糖高

滲透壓狀態（HHS）和嚴重的胰島素抵抗。

- 胰島素的使用：雖然有些研究顯示胰島素的使用會增加死亡風險，但目前尚無定論 [1082; 1083]。然而，目前對中重度 COVID-19 住院的患者，胰島素仍是高血糖症的首選治療方。
- 輕度新冠病毒 (COVID-19) 的患者，通常可以考慮維持原糖尿病的藥物治療，並遵守生病日的守則 “sick day rules” 包括維持適當水分補充、如果食慾降低，鼓勵多食用輕淡飲食，例如：湯、牛奶、果汁、吐司等、進行血糖監測。

(6) 血糖監測

- 由於感染患者需要加強血糖控制，因此建議增加監測頻率，尤其是在血糖值超出目標範圍時。一旦血糖值穩定並處於目標範圍內，就可以降低監測頻率。
- 即時型的連續血糖監測儀 (RT-CGMS) 的血糖監測模式可以提供更多的血糖監測訊息，而且還減少了醫護人員與患者之間反復接觸的需求。

(7) 出院前準備

- 若有任何藥物上的糖尿病治療改變，則建議進行糖尿病自我照護管理衛教 (可考慮採視訊衛教方式)。
- 可能需要面對面衛教的情況包括教導胰島素注射技巧，與新診斷之第 1 型糖尿病人的衛教。

居家隔離期間 / 防疫旅館隔離期間

(1) 糖尿病人：

- 預備足夠的藥物與醫療耗材，如血糖試紙、電池、酒精棉片等。
- 維持良好血糖控制。
- 不任意中斷或停止原藥物治療。
- 生活型態調整。
- 自我血糖監測。
- 有使用 SU，insulin 者，須注意低血糖風險。

- 第 1 型糖尿病患需特別注意 DKA 風險。
- 有急性高糖症狀：建議依照台灣衛生福利部疾病管制署規定就醫規範，協助就醫。

(2) 疑似新診斷之第 2 型糖尿病人：

- 無急性高糖症狀：建議先進行生活型態調整與自我血糖監測，等隔離結束後就醫檢查治療。
- 若有急性高糖症狀：建議依照台灣衛生福利部疾病管制署規定就醫規範，協助就醫。

(3) 疑似新診斷之第 1 型糖尿病患：

- 建議依照台灣衛生福利部疾病管制署規定就醫規範，協助就醫。

在疫情大流行時 (三級警戒)，糖尿病的照護考量

基本準則：輕症慢簽常規維持、急重症檢傷再分流、遠距非接觸優先、醫護做好隔離防護。

(1) 穩定慢性病患：依台灣衛生福利部疾病管制署準則規定執行，按時服藥 (按醫囑吃藥或打胰島素，藥用完，依台灣衛生福利部疾病管制署規定領慢性處方慢箋)。

(2) 不穩定病患：考慮當下醫療量能，依台灣衛生福利部疾病管制署規定就醫協助，善用視訊遠距醫療。

(3) 併發嚴重低血糖或高血糖急症 (HHS/DKA) 的病患：視當時當地醫療能量動態，依台灣衛生福利部疾病管制署規定就醫協助。

5、感染與疫苗注射

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病人較容易發生感染。	高		有
糖尿病人每年應注射流感疫苗。	中	中等建議	有
糖尿病人應注射肺炎鏈球菌疫苗。	中	中等建議	有

糖尿病人較容易發生感染

糖尿病患者較容易發生感染的主要原因為血糖控制不佳高血糖導致免疫功能低下（immunocompromised），高血糖使得 T 細胞與嗜中性顆粒白血球功能下降，與細胞激素分泌減少。與糖尿病相關的感染如表一 [1084]。

表一：

糖尿病患者較常發生的感染：

- 呼吸道感染：肺炎鏈球菌（Streptococcus pneumoniae）、流感病毒（Influenza）、結核（Tuberculosis）
- 皮膚與軟組織感染
- 泌尿道感染
- 牙周感染
- 念珠菌（Candida spp.）感染
- 手術後感染

與糖尿病有關的感染：

- 惡性外耳道炎（malignant external otitis）
- 鼻腔腦白黴菌病（rhinocerebral mucormycosis）
- 壞死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）、佛尼爾氏壞死症（Fournier's gangrene）
- 糖尿病足感染（Diabetic foot infections）
- 產氣性感染（emphysematous infection）
- 類鼻疽（melioidosis）

糖尿病患者不僅容易罹患尿路感染，也較容易產生複雜性泌尿道感染，它會導致腎盂腎炎和敗血症 [1085]，其中大腸桿菌（Escherichia coli）和克雷白氏菌（Klebsiella spp.）是最常見的菌種 [1086]，國內研究發現，控制不佳的血糖（糖化血色素大於 11%）

是產氣性腎盂腎炎最重要的臨床風險因子（Odds ratio 4.9）[1087]。此外，患者使用 SGLT2 inhibitor 應教育適度補充水分及注意清潔否則可能會增加泌尿道感染之機率 [1088]。

肺炎在糖尿病患者，也是常見的感染，常見的菌種有肺炎鏈球菌（Streptococcus pneumoniae）、葡萄球菌（Staphylococcus spp.）和格蘭氏陰性桿菌；在呼吸道麴菌病（Aspergillosis）和白黴菌病（Mucormycosis）等黴菌的感染，在糖尿病人也是可能的肺炎病原 [1089]。

糖尿病患者得到結核菌感染的機會在世代研究分析的研究中發現約為非糖尿病人的 3.1 倍，在病例對照分析研究為 1.2-7.8 倍 [1090]，而國內健保資料庫分析為 1.3 倍 [1091]。在血糖較高及較多糖尿病併發症的患者其肺結核風險更高 [1092; 1093]，而且伴隨較高的死亡率及復發率，也可能有較高機率出現多發抗藥性結核，因此當糖尿病人咳嗽超過 2 週時，建議轉診至胸腔科或感染科，進一步篩檢結核菌感染 [1094; 1095]。

在其它部位的感染包括皮膚，特別是在下肢，感染的足部潰瘍常為多種菌種所致，最常見的是葡萄球菌、鏈球菌、格蘭氏陰性桿菌和厭氧菌；Fournier 氏壞疽常和陰部感染同時發生，而且容易致命。惡性外耳道炎，在糖尿病人是經常被忽略的感染，其最常見的致病菌為 Pseudomonas aeruginosa（>90%），臨床上會出現耳朵痛，頭痛，甚至顏面神經麻痺 [1096]。牙周病會造成牙齒鬆動，在糖尿病人出現的機會也愈來愈高，良好的口腔衛生是必要的。此外糖尿病患者有較高的風險得到細菌性肝膿瘍 [1097]。

糖尿病患者預防注射的建議

根據大型觀察性的研究得知慢性病人（含糖尿病人）會增加流感住院和併發症的機會 [1098]，近年台灣健保資料庫研究顯示糖尿病人施打流感疫苗可以減少住院率及死亡率 [1099]，在病例對照研究中顯示流感疫苗可降低 79% 糖尿病人流感的住院率 [1100]。

糖尿病人也較易感染肺炎鏈球菌，如果是侵襲性肺炎鏈球菌感染症(invasive pneumococcal disease) 的死亡率，可高達 5 成，肺炎鏈球菌疫苗可以降低感染的嚴重度和住院率 [1101]。以下為美國疾病管制局針對糖尿病患在流感疫苗與肺炎鏈球菌疫苗之建議，衛生福利部疾病管制署在各個年齡層也有相關接種建議 [1102]。

- 流感疫苗：建議每年須接受流感疫苗注射，此建議不包含 6 個月以下的嬰幼兒病人 [968]。
- 肺炎鏈球菌疫苗：目前有兩種肺炎鏈球菌疫苗 : 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗（PPV23）與 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗（PCV13）。建議 18 歲以上未滿 65 歲至少接種一劑 PPV23; 大於 65 歲的病人，若前一劑為 PCV13，1 年後再接種 PPV23，若前一劑為 PPV23 且 65 歲前接種，建議隔 5 年後再接種一次 PPV23[968]。

6、器官移植後

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
器官移植後使用免疫抑制劑易誘發新生糖尿病。	中		
器官移植後患者應篩檢是否有糖尿病。	中	強烈建議	

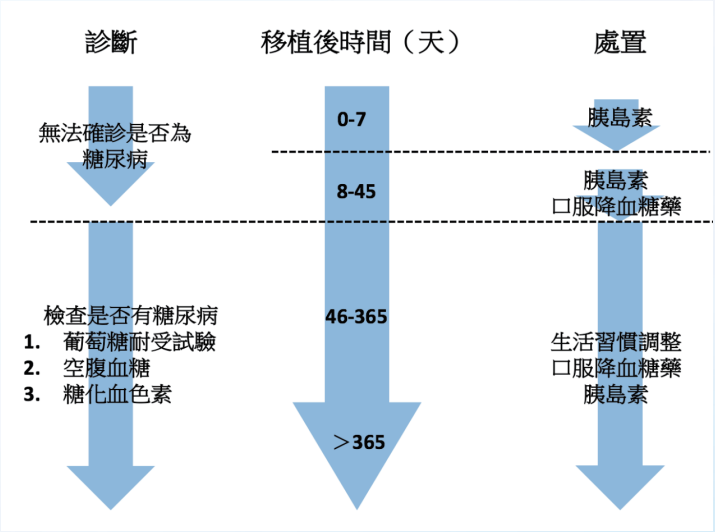
移植後高血糖相當常見，所謂「移植後糖尿病」（posttransplantation diabetes mellitus，PTDM）泛指在移植後任一時間發現有糖尿病，而另一名稱「新發生的移植後糖尿病」（New onset diabetes after transplantation，NODAT）則排除急性期及移植前有未診斷糖尿病的患者。移植後糖尿病的確診應為急性期過後且病人穩定免疫抑制劑下，以葡萄糖耐受試驗為黃金準則，也可利用空腹血糖及糖化血色素篩檢，但在移植後受到貧血及腎功能影響下，糖化血色素若在正常範圍仍無法排除有糖尿病 [1103]。

器官移植後新發生的糖尿病會因不同的器官而有所不同，腎臟移植 4-25%，肝臟移植 2.5-25%，心臟移植 4-40%，肺部移植 30-35%。然而發生率的差異也與糖尿病的定義不同，追踪時間長短不一，以及是否存在可變不可變危險因子有關 [1104]。

從大型流行病學研究得知，腎臟移植後的第 1 年，糖尿病發生率大幅增加，移植前糖尿病的發生率約為 6.0%，移植後、腹膜透析者，上升至 13.3%，而血液透析者，上升至 14.9%，且比一般糖尿病人，更容易罹患糖尿病併發症，平均只需 1.8 年，即會得到第 1 個併發症，不但增加醫療花費，且影響移植後的成果 [1105] 。例如：增加 60% 移植物的失敗率，增加 90% 病人的死亡率 [1106]。很多風險因子會增加器官移植後糖尿病的發生，統合分析顯示年紀，肥胖、家族遺傳、高血壓、合併 B 型或 C 型肝炎病毒與腎移植後糖尿病有關 [1107]，然而影響最大的是移植後使用免疫抑制劑所致（約占 74%），使用 corticosteroid、calcineurin inhibitors 和 sirolimus 較易引發糖尿病，使用 azathioprine、mycophenolate mafetil 的影響則較小 [1105]。因無研究證據需換別種的免疫抑制劑預防或改善糖尿病，建議依患者移植排斥的風險選擇最合適藥物而非糖尿病風險。

移植後糖尿病的診斷及治療可參考圖一 [1103] ，一開始移植後因使用高劑量類固醇高血糖，可使用胰島素治療，在 6 週後建議至少檢測指尖血，3 個月臨床穩定的情況下檢測葡萄糖耐受試驗與糖化血色素以確診。在治療上，目前對移植後糖尿病患者第一線降血糖藥仍有待研究，建議依患者個別化考量 [1108]。

圖一：


診斷
移植後時間（天）
處置
無法確診是否為糖尿病
0-7
胰島素
8-45
胰島素
口服降血糖藥
檢查是否有糖尿病
1. 葡萄糖耐受試驗
2. 空腹血糖
3. 糖化血色素
46-365
生活習慣調整
口服降血糖藥
胰島素
＞365

第二十三章 糖尿病人的臨床監測

1. 糖尿病人的臨床監測建議

糖尿病病患的照護，依據相關文獻指出若要讓患者能夠得到真正良好的治療好處與改善相關預後，除了監測血糖外，更需同時注意血壓及血脂是否達到其所對應個人化的治療目標 [562]。此外影響到糖尿病患者生命最相關的大血管併發症（如心血管疾病、腦血管病變、周邊血管疾病）以及主要影響到糖尿病患者生活品質之小血管併發症（視網膜病變、腎病變、神經病變）也必須合併重視與進行相關治療與定期監測。至於患者自身生活型態、飲食調整、體重管理、足部照護、戒煙、避免酗酒及接受相關癌症篩檢，都應定期接受專科醫師評估並監測，期能早期發現潛在病變並可讓患者早期接受適當治療來預防、延緩或減少相關之失能與死亡。

第 1 型糖尿病人，由於其為 T 細胞涉及之相關自體免疫疾病之故，其診斷之時即視作糖尿病發病的時間，建議可在診斷超過 5 年後，安排糖尿病相關併發症的篩檢。第 2 型糖尿病人，由於其病生理機轉主要是胰島素阻抗，故在被診斷之前 4-7 年患者體內早就出現胰島素阻抗及後續伴隨之高血糖產生 [1109]，因此建議在初診斷糖尿病時就安排糖尿病慢性併發症篩檢。至於 cystic fibrosis 相關之糖尿病則因其所導致之小血管病變在診斷之後 5 年才會漸漸明顯故現今專家建議其診斷 5 年後之後再安排糖尿病相關併發症的篩檢 [1110]。其他類型所誘發之糖尿病亦可參考附表的建議，由醫師依據臨床實際情況安排定 期接受檢查的時間。

糖尿病病患於初次就診時需進行仔細周全的醫療評估並進行相關檢查檢驗，包含身高、體重、身體質量指數 (BMI) 等身體診察、生長曲線或青春期發育狀況 (若患者為孩童或青少年)、血壓、眼底鏡檢、甲狀腺觸診、皮膚視診 (看有無黑色棘皮症等)、足底檢查 (尤其是已罹患糖尿病 10 年以上之患者、抽菸、男性等)，牙周疾患以

及精神狀態也需要加以檢查，包括憂鬱、焦慮以及苦惱 (distress) [968]。對於高風險或是曾經/現在正服用抗憂鬱/焦慮藥物的病患，每年以適當的篩檢工具檢查其精神狀態是建議的（如 Geriatric Depression Scale (GDS))[1111; 1112] 。對於老年人及高風險病患，失智症風險評估是需要的。可以嘗試以 AD8 量表作為初步篩檢 [1113; 1114]。

測試項目	建議頻率
糖化血色素及靜脈血漿血糖(註1)	3 個月
糖尿病衛教	3 個月
血脂肪：低密度、高密度與總膽固醇 / 三酸甘油酯 若血脂異常或使用降血脂藥物	1 年 3-6 個月
腎臟: 肌酸酐/eGFR/ 尿液常規/ 白蛋白尿(註2) 若上述檢查異常需追蹤者 (註3)	1 年 3-6 個月
眼睛：視力、眼底檢查(註4)	1 年
足部：脈搏、踝臂動脈收縮壓比值(註 5)	1 年
神經病變：單股纖維壓覺、頻率128 Hz 音叉震動感、肌腱反射	1 年
口腔檢查	1 年
癌症篩檢	配合國健署癌篩政策
糖尿病人自我管理：體重、血壓、血糖、足部	經常
焦慮與憂鬱之評估	高風險病患或有臨床症狀時

註 1： 若糖化血色素的數值不能代表平均血糖值，例如有貧血、變異血色素、慢性腎病變或是懷孕等狀況，可監測糖化白蛋白 (glycated albumin) 及SMBG 來輔助評估血糖控制情形。[1114]

註 2： 以一般尿液試紙檢測蛋白質，若測不到蛋白尿，但設備允許，建議檢測尿液中白蛋白 / 肌酸酐比值，檢測結果異常，則建議在 3-6 個月內重覆測定，若 3 次的檢查中有 2 次結果異常，則診斷為蛋白尿。

註 3： 若病人尿液中白蛋白 / 肌酸酐比值已超過 300 mg/g 以及 / 或是 eGFR 介於 30-60 mL/min/1.73m^2，則應至少每半年做監測追蹤。

註 4：依眼底檢查結果決定追蹤頻率：

- 1 年 1 次：沒有變化或輕微變化。
- 每 3-6 個月檢查一次：比上次檢查更惡化。
- 更頻繁追蹤：懷孕 (懷孕前或是在懷孕時早就有糖尿病的患者則建議於第 1 個 trimester 就要執行眼睛相關檢查)。
- 有下列情形建議轉診眼科專科醫師：
- 當天轉診：突發性視力喪失、有視網膜剝離的現象。
- 一週內轉診：有視網膜前和 / 或玻璃體出血、新生血管或虹膜炎。
- 1-2 個月內轉診：重度的視網膜病變、無法解釋的視力衰退、黃斑部水腫、無法解釋的視網膜變化、白內障、無法看見眼底。

註 5：若有足部潰瘍或感染，建議轉診至足部照護團隊。

2. 糖尿病人的臨床監測執行率

分析 2005-2015 年全民健康保險申報資料，檢視我國糖尿病人臨床監測執行率（表一），結果顯示，我國糖尿病病人各項臨床監測指標量有逐年上升的情形，顯示我國糖尿病人照護品質逐年進步。在 2015 年，有 91.1% 的病人每年至少接受一次糖化血色素的檢查，平均每人接受 3.25±2.07 次糖化血色素檢查，而八成以上的病人，每年至少接受一次血脂檢查，包括總膽固醇、低密度或高密度脂蛋白膽固醇，以及 87.9% 的病人每年至少接受一次肌酸酐檢查。雖然 71.8% 的病人曾接受尿液檢查，僅有 49.3% 的病人接受 (微量) 蛋白尿檢查；此外，僅 42% 的病人曾接受眼底檢查，這些數據顯示整體照護過程與品質仍未臻完善。

進一步觀察 2015 年我國糖尿病人接受完整糖化血色素、血脂、尿液或眼底檢查的比例（表二），71.7% 的病人曾接受完整糖化血色素及血脂監測，然而若進一步考慮尿液檢查與眼底檢查，則糖尿病人接受完整檢查率分別為 58.4% 與 35.4%。

糖尿病人需要持續的介入與定期的臨床監測，不僅可以提供醫療照護人員對於糖尿病人的介入效果進行評估，另一方面，可以預防或延緩糖尿病相關併發症發生，並降低相關併發症造成的失能與死亡情形。

表一：2005-2015 年我國糖尿病人單項臨床監測執行率

	每年頻率	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	P for trend
總膽固醇	≧ 1	68.0	69.1	73.8	76.6	78.3	79.8	79.9	81.4	82.5	82.8	83.3	<.0001
三酸甘油酯	≧ 1	66.9	68.1	73.3	76.6	78.6	80.2	80.8	82.3	83.6	84.0	84.5	<.0001
低密度脂蛋白膽固醇	≧ 1	38.2	42.0	46.7	48.3	53.0	58.5	61.6	65.6	71.1	75.1	77.4	<.0001
高密度脂蛋白膽固醇	≧ 1	44.7	47.3	50.4	52.9	54.8	57.0	56.4	57.8	59.6	60.7	61.3	<.0001
低密度或高密度脂蛋白膽固醇	≧ 1	48.8	52.7	58.7	62.9	66.8	70.3	72.3	75.0	78.6	80.9	82.7	<.0001
糖化血色素	≧ 1	66.1	71.1	77.1	80.5	82.9	85.1	86.5	88.1	89.6	90.3	91.1	<.0001
	≧ 2	44.0	49.4	57.4	61.7	65.1	68.4	70.3	73.1	75.7	77.1	78.3	<.0001
	≧ 3	27.4	31.7	38.9	43.2	46.6	50.4	52.2	55.7	58.9	60.4	61.9	<.0001
	≧ 4	14.0	16.7	22.3	25.6	28.3	32.1	33.5	36.9	40.1	42.1	43.9	<.0001
肌酸酐	≧ 1	71.7	72.4	74.6	78.2	80.9	82.4	83.5	85.2	86.2	87.0	87.9	<.0001
尿液常規檢查	≧ 1	52.6	51.9	51.8	51.6	53.3	54.6	52.6	51.7	50.5	49.7	49.2	0.058
(微量) 蛋白尿	≧ 1	14.1	16.6	20.2	22.7	24.6	28.1	32.4	37.9	42.5	46.9	49.3	<.0001
尿液常規或 (微量) 蛋白尿	≧ 1	56.4	56.9	58.5	59.7	62.3	64.8	65.2	67.2	69.0	70.8	71.8	<.0001
眼底檢查	≧ 1	33.5	32.9	32.5	32.7	34.5	36.4	36.0	38.0	39.5	40.6	42.0	<.0001

表二：2005-2015 年我國糖尿病人不同臨床監測組合之執行率

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
糖化血色素 (≧ 2)+低密度或高密度脂蛋白膽固醇 (≧ 1)	32.6	36.9	44.4	49.0	53.2	57.3	59.7	63.1	67.1	69.6	71.7
糖化血色素 (≧ 2)+低密度或高密度脂蛋白膽固醇 (≧ 1)+尿液檢查 (≧ 1)	26.0	29.1	33.9	37.1	41.0	45.0	46.8	50.0	53.7	56.5	58.4
糖化血色素 (≧ 2)+低密度或高密度脂蛋白膽固醇 (≧ 1)+眼底檢查	17.3	18.3	20.1	21.4	24.1	26.8	27.0	29.5	31.9	33.6	35.4

第二十四章 糖尿病人的遠距照顧

由於人口老化問題、醫療科技進步以及面對 AI(artificial intelligence) 人工智慧數位轉型的時代，在 21 世紀的今天，如何在面對醫療資源有限、醫療需求不斷上升情況下，維持糖尿病照護永續經營且有效率地提升病人醫療照護之品質，實為公共衛生政策制定及專業人員執行健康照護的一大挑戰。尤其在當今面對新冠肺炎 COVID-19 的威脅，為避免近距離接觸而感染，遠距健康醫療照護需求量遽增，人工智慧的運用，似乎給予提供了解套的方法。期能結合社群團體（social）、手機通訊器材（mobile）、透過大數據（big data）運算及雲端（cloud）聯結，以聯動參與產生黏著力，整合包含健康及臨床物聯網的概念，彙集資料紀錄於資訊系統，連結智慧醫療、照護與健康科技之頂層設計，做為當今糖尿病照護最重要的基礎建設。AI 人工智慧的時代來臨，使得以病人為中心特質的健康成效研究儼然成為顯學。也就是由病人主訴其對疾病及治療狀況的自覺測量和結果評估，包含症狀、健康相關生活品質、健康狀態、治療順從性、治療滿意度等單一或多個層面的結果，這不再僅由照護者的角度提供，而是直接透過病人觀點的病人自述結果。做為改善糖尿病照護的安全性、效果、公平性、效率和及時性的成敗依據。可以說，當今的糖尿病照護，正在結合 AI 人工智慧的應用，提高健康照護品質及效率。

糖尿病人的遠距照顧概念

事實上，糖尿病人的遠距照顧概念，就是要結合科技實現以「使用者」為中心的服務願景，未來醫療或健康照護體系，民眾將不再被動發掘新需求。疾病可透過行為改變、預防感測追蹤或裝置等科技應用，讓使用者找回健康自主權。透過科技持續突破創新，帶動健康產業持續躍進發展，如基因檢測、生物識別評估等，讓使用者將更信賴，並且樂意進行個人數據分享與累積，同時配合如保險業

者提供誘因，即時將不同環境來源與個人健康數據串聯及轉換，分析演算形成洞見。促使醫療保健系統轉變，提升健康照護自主性，這將有助於達成健康目標。

最近諸多遠距照顧的創新科技，提供給糖尿病照護更得心應手的協助，解決不少舊有的問題及困境。許多研究報告也顯示，糖尿病是造成因新冠肺炎而住院的共病中，預測死亡的最重要因子[1115]。專家們咸認為，疫情期間新冠肺炎對糖尿病人的衝擊，往往因免疫力弱，糖友怕到院被感染，於是諱疾忌醫、延誤病情；或有被匡列為居家隔離、居家檢疫、自主健康管理者，或糖友至醫療院所，必須舟車勞頓、跋山涉水或無交通工具者，導致無法按預約時間回診，原血糖控制不良狀況，就可能更雪上加霜。而對於長照之體弱糖尿病患，看護者擔心被感染，採取消極照護態度，也是致命的因素之一 [1116]。加以 COVID-19 病毒本身會破壞胰島細胞，引起高血糖效應 [1073]，因此，在疫情期間，如何避免糖尿病人被感染，確保血糖控制無礙，遠距照顧的概念與運用就益形重要了[1025]。

美國糖尿病學會在 2021 年的治療指引裡 [968]，就已勾勒出遠距健康照護，可以透過健康 Apps、線上衛教的方式執行，包括連續血糖監測的數據傳輸及管理、胰島素幫浦的設定及運用，皆可以取代傳統必須近距離接觸的方式。所以當全球受到新冠肺炎的威脅時，使用遠距醫療照護來協助全民健康，以零接觸的醫療物聯網科技，準確量測病人生理數據，降低醫護人員的感染機率，將足以改善糖尿病照護品質。遠距醫療在糖尿病照護的應用上，其實涵蓋的層面相當廣，包括了檢測、篩檢、評估，線上生理資料傳輸，治療決策互動等 [1117]。特別是，台灣已進入高齡化社會，零接觸經濟與宅醫療服務的照護概念，乃應運而生。特別是國內的遠距資通訊技術發達，通訊診察治療辦法的擬定，重新調整醫病思維，建立宅醫療服務。

遠距醫療相關法律規範

我國遠距醫療相關法律規範，從早期的醫師法第 11 條通訊醫療規定，醫師非親自 診察，不得施行治療、開給方劑或交付診斷書。但於山地、離島、偏僻地區或有特殊、急迫情形，為應醫療需要，得由直轄市、縣 (市) 主管機關指定之醫師，以通訊方式詢問病情，為之診察， 開給方劑，並囑由衛生醫療機構護理人員、助產人員執行治療 [1118]。再則，以下特殊情形也是遠距醫療鬆綁的地方，不限於地理偏遠，或是急迫情形，等於常規下就能夠進行：

1. 急性住院病人：急性住院病人，出院三個月內追蹤。
2. 長照住宿型機構等住民：如長照護理之家、老人之家、安養院等機構，行動不方便的長者，也開放進行遠距醫療。
3. 家庭醫師收案對象：開放家庭醫師及其整合照護的對象，建立遠距看診 APP 平台，進行遠距醫療。
4. 居家醫療：由主管機關認可的居家醫療計畫，目前居家醫療不用每趟都由醫師前往，可能三個月去看一次，交由其他專科護理師或護理人員，在居家照護時若有需求，可透過遠距詢問處在遠端的醫師。
5. 國際醫療：由具規模的醫學中心，提供國際醫療病人遠距諮商，採用視訊諮詢，可以察看 X 光片、MRI 等等。109 年衛福部因應疫情 , 更放寬法規適用範圍，依 2020 年 2 月 10 日第 1091660661 號函釋及 2020 年 2 月 19 日第 1091661115 號函釋，將居家隔離 / 檢疫民眾的就醫需求，擴大列入通訊診療的適用範圍。

糖尿病人的遠距照顧模式

遠距照顧互動的模式可以包括：1. 以病人為中心的自我監測醫材如血糖、血壓、心跳、體重、血氧濃度； 2. 24 小時連續血糖監測的數據傳輸與判讀和即時回應；3. 飲食記錄、用藥遵囑、針劑劑量調整；4. 智慧型手機的健身資料如步行距離，步數，運動時間等；5. 心理支持；6. 衛教學習；7. 問題解決；8. 健康管理的提醒。這樣

的醫療行為模式，顛覆了以往「看醫生」的概念，漸漸走向「被醫生看着」的個人化醫療模式。

糖尿病人的遠距照顧模式，最佳的呈現方式就是 24 小時零距離、零時差、即時地掌握糖尿病人的血糖變化，透過人工智慧雲端傳輸，即時存取數據、掌握數據、分析數據及解讀數據，精準找出血糖波動與病人生活上飲食及運動的相關原因，零距離地照顧糖尿病人，有效地控制血糖。欲實現這樣的構想，就是運用穿戴式裝置如連續性血糖監測儀，搭配遠距傳輸，協助 24 小時獲取相關的生理數據並累積蒐集，以個別化、客製化的方式來照顧每一位糖尿病人。一直以來，我們常用糖化血色素做為評估血糖是否控制良好的重要指標。然而病人的血紅蛋白有變異的話，糖化血色素值的判讀就可能會有誤差。事實上，血糖波動大小，更具有評估血糖是否控制良好的重要指標。若血糖波動大，可能比持續高血糖還危險。而評估血糖波動的方法，目前最佳的辦法就是靠連續性血糖監測儀的密集記錄。透過大量且連續性的檢測值，搭配遠距傳輸，能讓病人及醫療團隊掌握血糖的動態變化，透過監測儀的血糖數據走勢圖變化，可以即時處理高低血糖的危險值警告訊號。而經由監測儀的血糖數據匯集，可以計算患者的血糖目標範圍內時間 (time in range，TIR)，也就是有多少時間的百分比例，其血糖數值落在目標值 70-180 mg/dL 內。對於一般第 1 型或第 2 型糖尿病患者，最好能控制在 70%[1119]。研究顯示，若病人 Time In Range 的控制達標率高的話，其糖化血色素所代表的控制血糖成績也比較理想，發生小血管併發症的風險也得以延緩 [1120]。而這樣的數據收集與計算，並得到醫療人員的第一時間回應與援助，則得靠連續性血糖監測儀加上遠距照顧，方以為功。

目前糖尿病仍屬於無法治癒的慢性疾病，糖尿病的高血糖特性會使體內氧化壓力增加，導致各種病變與併發症，因此對於糖尿病患者做嚴格的血糖監控是相當重要的，藉由積極監控血糖可降低所有糖尿病併發症的風險，當前主流的血糖檢驗方式是以抽血方式，

每次採血過程，總是讓患者疼痛不適，且存在感染的風險，同時也有很多患者對於定時血糖監測感到厭煩，惰於按時量測，導致血糖控制不良，讓自身處於併發症高風險中，如心臟血管疾病的發生率提高、增加失明的機率和併發腎病變等。如何降低採血過程的不適及副作用，又可同時兼顧感測的準確性，是相關學者所必須面臨的重要議題。因此，如何提升未來運用人工智慧結合連續性血糖監測儀，透過雲端，提供糖尿病人的遠距照顧，有效地控制血糖，減少血糖自我監控的過程中不必要的疼痛不適感，讓糖尿病人得以兼顧生活品質，也讓做為協助的醫護人員對糖尿病情的監控與治療，多一個決策輔助工具，讓醫護人員更專注於專業領域及投入創新創價的服務。

遠距照顧對健康促進機構及醫事人員的好處

事實上，遠距醫療照顧對醫事人員的好處，包括了優化看診品質，有效照護管理。即便門診打烊，透過社群平台還是可以看到糖友，以減少曝露被感染的風險與心理壓力，又可增進醫病互動頻率[1121]。因返國而居家隔離或檢疫的醫事人員，還可以與糖友線上溝通；又可以與長照機構的糖友視訊，減少個人防護配備的使用以及曝露在高感染風險的環境，糖友就地在宅治療即可。而遠距醫療對健康促進機構的好處，包括了提升病人對機構向心力及黏著力；降低爆發感染的風險，遏止疫情擴散；善用國家醫療資源如健康存摺，以優化醫療流程，迅速達成跨科會診意見的整合，準確診療；超前部署，避免併發症產生；撙節健保支出，改善照護品質；減少健促機構經常費用的開支，改善糖友轉診其他醫療院所的時程耗費[1121]。並且可以擴大服務範圍，遍及海內外。而健保署的健康存摺，其實也是遠距照顧的一環，透過健保快易通 App 運用資通訊科技，將個人就醫資料（門診資料、檢查報告、過敏資料、預防接種資料、疫苗注射預約、器捐或安寧緩和醫療意願等），提供給個人，以落實知情權與健康自主，並協助民眾做好自我健康管理，縮短醫病間醫療資訊落差。使用者可提供個人就醫資料予醫師參考，提升

就醫安全與品質。

遠距照顧對急症及住院病人的好處

遠距照顧也可以透過超前檢傷分類（forward triage），提供糖尿病人若遇到急症，在赴急診之前，藉由視訊系統，由急診醫護人員先行詢問病人的病情及旅遊史等，並可在救護車上先行檢測血糖、血壓、心電圖，並從螢幕觀察病人的呼吸狀況，來決定病人是否需到院就診 [1122]。這樣可以超前部署病人的健康評估，一旦病人到院就診時，即可加速治療的歷程。

住院病人也可以是遠距照顧的對象，尤其當醫院的面積廣大時，可以將醫院內的工作設備轉移為行動裝置，這樣的服務平台，結合大數據住院血糖管理系統的話，醫病即便分處院內，相隔兩處，仍可面對面視訊及評估患者最新狀況，例如隔離病房，透過病房裝有相關視聽遠距通訊器材，搭配監控醫材，提供即時性的生理檢測數據，掌握患者最新健康狀況及應變，甚至可以迅速達成跨科會診意見的整合，準確診療。醫院也可以將院內智慧化的遠距照顧護延伸到病人返家後的康復生活中，進而使醫院能更容易對病人進行遠端病情照護及康復管理 [1123]。

遠距照顧對門診病人的好處

醫療院所可以提供穩定糖尿病人遠距視訊門診服務。尤其為因應 COVID-19 疫情防治政策，透過下載醫療院所使用之相關雲端照護平台，啟動視訊預約門診， 預約視訊看診時間，並打開通知之相關權限。看診前，打開視訊平台、麥克風及攝影機。看診時，出示本人健保卡，以便比對截圖，更新病歷。或是使用虛擬健保卡，將實體健保卡數位化，透過 QR code 掃描辨識，也可以零接觸地進行視訊看診 [1124]。經醫師評估後，開立處方箋及檢驗單，線上看診完，可請家人到原醫療院所代繳費或銀行 ATM 轉帳，至附近健保藥局代領藥，以減少外出與感染風險。

目前市面上也有許多記錄糖尿病健康數值的商業網路社群平

台，提供醫療端和病患端，甚至於第三方來使用。病患端可以透過血糖自我監測經由 iOS/Android 與多家血糖機，以藍牙或是 NFC（近距離無線通訊）或是傳輸線等方式傳輸血糖值，也可以用手動方式記錄血糖值。平台不只記錄血糖值，還能記錄體重，血壓等數值，甚至能傳輸飲食內容照片，更可以和部分具有無線傳輸功能的體重計或是血壓計同步；也可以連結智慧型手機健康 app 的運動記錄。醫病之間，透過這樣的平台互動，對血糖控制具有正面意義，尤其可以補強偏鄉專科醫師不足問題，縮短城鄉診療差距，解決偏鄉民眾外出至門診就醫的不便。

遠距照顧對居家高齡長者的好處

自 2018 年起，台灣正式進入高齡社會，根據內政部最新統計，2020 年第 1 季全國 65 歲以上長者逾 366 萬人，僅長者獨自居住的宅數，六年來增幅超過四成。而獨居長者最令人擔心的，就是跌倒問題，工研院研發了一款「PECOLA 樂齡陪伴機器人」，以智慧遠距照護科技偵測長輩睡眠、飲食、情緒及活動力等身心狀態，由於跌倒導致老人意外死亡的比例高達四成，工研院期待透過人工智慧深度學習技術，以偵測長者異常或跌倒，主動通知家人及醫護人員，以雙向視訊來了解即時狀況。夜間照護時，也可以透過 PECOLA 之 WiFi 訊號偵測睡眠活動、呼吸頻率基本生理狀況，以確保睡眠安全 [1125]。善用資通訊科技協助糖尿病高齡者的遠距照顧，這已經是少子化的現代，無法單單透過增加照護者人數來滿足，而是必須應用這樣的科技產品來輔助，提供家人及糖尿病專業醫護人員更方便、更有效的照護工具，以解決高齡化社會在生活支援與健康照護上所產生的種種問題。

遠距照顧的挑戰

遠距健康管理是糖尿病照護的新趨勢，從大型的醫療院所端到基層診所，這幾年紛紛開始導入遠距健康管理。未來遠距醫療發展重點，正朝向一眼望不穿的疾病如糖尿病、高血壓、心臟病，透過

傳統的醫師經驗加上感官判斷、視訊問診 (諮詢)、病人當下的檢查或檢驗數值，加上先進的人工智慧大數據的演算法則輔助判讀 ，提供智慧遠距精準醫療。

運用 AI 人工智慧數位轉型固然滿足了許多照護端和病人端的便利性與即時性的需求，然而遠距溝通還是有許多需要克服的關卡，例如病歷雲端化可能帶來身份辨識、資訊安全及個資保護問題，以及透過手機進行的文字對談、隔空視訊，簡化成醫療意見諮詢時，若當中出現醫療疏失爭議，其責任歸屬的問題。因此資安聯防互助通報，早期發現，及時阻斷，並且加強安全機制流量及安全性監控，以保護資料安全，在保障就醫安全與便利性之間取得平衡。

除了訊息如何迅速傳達之外，病患的電腦、手機、3C 操作能力、無看護的獨居年長者、遠距平台的設備頻寬或容量是否有限制，無法應付大量的數據承載等問題都必須正視。另外，讓病患感受到同理心，心靈的療癒等，這也都是重要課題。因此，未來尚應留意虛擬社區環境是否會讓真實的人跟人之間的互動減少而疏遠。因為糖尿病患者需要照護者給予自我健康管理的深度及廣度之外，還更需要溫度，而不是冷冰冰的機器。

結語

展望未來，我們在糖尿病人的遠距照顧開發，應該即時洞察和精準追蹤數位轉型的快速變化，將人工智慧技術用於快速檢測，加速判讀的確診案例，運用臺灣資訊通訊科技與醫療產業的強項，善用、大數據，提供長期追蹤的依據。善用政府資源如聊天機器人，緩解醫療人力負擔，將人工智慧技術應用於減輕醫療諮詢與醫病關係的壓力。利用人工智慧化數據為決策，做醫療資源的分配、診斷、規劃治療方式等，強化遠距醫療照顧看診 APP 平台的功能，提升效率，減輕醫護人員負擔，優化醫療流程。讓我們一起努力，迎接糖尿病人工智慧管理新趨勢，血糖達標加上護心保腎、防共病，從糖尿病患者的需要，看到身為健康照護者的責任，找出糖尿病患者個

人的最佳控糖之道，透過遠距照顧，沒有距離的互動溝通與關懷，以臻健康福祉，翻轉血糖人生。

第二十五章 糖尿病人的精準醫療

精準醫療 (precision medicine) 的基本概念，原先是指利用個人的基因體 (genome) 資訊，找出對個人最有效，卻最沒有副作用的治療方式，所以也被稱為個人化醫療 (personalized medicine)。近年來，精準醫療的概念大行其道，是因為 2015 年美國歐巴馬 (Obama) 總統在國情諮詢報告時，公開的倡議 [1126; 1127]。但是精準醫療的科學概念，在上一個世紀初就已經有了，當時的英國牛津大學醫學教授 Archibald E. Garrod，因研究先天代謝異常 (inborn error of metabolism)，例如苯酮尿症 (alkaptonuria)，被譽為現代生物化學遺傳 (biochemical genetics) 之發軔者。1931 年 Garrod 教授在他所著的 The Inborn Factors in Disease 一書中，寫道 “… the factors which confer upon us our predisposition and immunities from disease are inherent in our very chemical structure, and even in the molecular groupings which went to the making of the chromosomes from which we sprang.” 。他直接預測了人類之健康與疾病與染色體之分子分類有關，這就是精準醫療或健康的最基本概念，因此現在也有醫學家稱 Garrod 為精準醫療之發軔者。

其實精準醫療也並非全新的概念，我輩身為醫者，執業時一向就是以收集患者之病史、身體及實驗室檢查資料，作為診治之依據，非僅個人化，而且務求精準。現在所談花俏的精準醫療，只不過是將傳統檢查所沒有的基因資料加入 [1127]。然而，現代的生物醫學科技更為發達，因此可以作為精準醫療的個人生理病理數據資料更加多元，已經不僅僅是基因體的資訊而已，其他的體學 (Omics) 資料，譬如表觀遺傳學 (epigenetics) 中的 DNA 甲基化、lncRNA(long non-coding RNA、miRNA(micro-RNA)，全身皆有的微生物菌叢 (microbiota)，也被認為應該融入病人的檢驗資料 [1128; 1129]。傳統上，診治病人所需要的資訊，收集之後大概由醫師個人的觀察力、腦力加上經驗，就可以處理。更複雜時，加上多人醫療團隊，也就

不難應付。可是現在或可預期的將來的醫療資訊，非常的複雜與龐大，就不是靠個人或團隊的腦力就可以應付的。所幸近代資訊科技 (information technology) 的發達，有了電腦，我們才可以儲存如此龐大的資料。但這些資料的輸入介面，大都不相同，因此也需要龐大的整合工程，資料的處理和統計需要電腦的初步處理。資料的整合和解析到輸出，需要依賴好的數學模式 (mathematical modeling)，及深入的統計學分析 (statistical analysis)。所幸也因為有了資訊工程的發展，使得這些整理與分析的工作，速度加快，而成為日常的可能。接著，當面對龐大的資料，我們的傳統知識，無法幫我們預測出一個分析的方向時，所幸這幾年又出現了人工智慧 (AI，artificial intelligence)，可以在沒有人為介入的情形下，在表面上似乎毫無章法的情況下，去蕪存菁，為我們解析出一個有意義的方向，這個發展就又將精準醫療提升到另一個層次了 [1130; 1131]。

糖尿病病人的精準醫療，是一個非常龐大和複雜的問題，須經過不斷地創新和研究，利用上述所提的多元資料，綜合整理分析，才能達到精準診斷、精準治療、及精準預防。而美國糖尿病醫學會與歐洲糖尿病學會，也才在 2018 年共同提出了糖尿病精準醫療倡議 (PMDI，Precision Medicine in Diabetes Initiative)，大多也在發想階段。兩學會也在 2020 年，共同提出了一個糖尿病精準醫療的共識報告 (consensus report)[1132]。在這份報告中提出了一個觀念性的架構，構思如何在各方面的努力下，小從連續血糖監測的運用，大到法規層面的改善，來完成糖尿病的精準醫療。其中包山包海，立意完美，目標宏遠，但是顯然還在起步雛形的階段。今後必須投注相當龐大的資源，方有建構之可能。在眾多面向中，最成熟的莫過於精準診斷與分類。也就是回到最早的利用基因資料，來從事精準醫療的想法 [1133]。我們可以利用自體抗體 (autoantibodies)、C 胜肽 (C-peptide) 的血清檢驗，以及人類白血球抗體 (HLA，human leukocyte antigen) 的基因分析，來從事第 1 型糖尿病，以及成人潛藏性自體免疫糖尿病 (LADA，latent autoimmune diabetes in

adults) 之診斷與分類。對於第 2 型糖尿病，我們可以用已發表的全基因體相關性研究 (GWAS，genome-wide association study)，以及台灣生物資料庫 (Taiwan Biobank) 的基因資料，建立第 2 型糖尿病基因風險分數 (genetic risk score)，用來診斷、預測與預防。但是應用最成熟的還是單基因的糖尿病 (monogenic diabetes mellitus)，也就是新生兒糖尿病 (neonatal diabetes)，以及被我們稱為年輕人成熟期發病的糖尿病 (MODY，maturity-onset diabetes of the young)。現在利用次世代基因定序 (NGS，next generation sequencing)，可以清楚的界定這些病人的基因變異，而給予正確的遺傳診斷和遺傳、預後諮詢，對於不同基因變異的糖尿病病因，在治療上也略有差異，但是還需要不少實證醫學的證據，才能證明是否對於病患臨床的結局有所影響。總而言之，要做到完美的糖尿病精準醫療，需要從病人的文化、社會、家庭、個人環境、心理及身體因素，從個人的基因型、表觀基因型及微生物菌叢的資料，做綜合的整理判斷，決定他的糖尿病型態，提供最有效且最少副作用之治療，而能夠達到器官的保護，最佳的生活品質，並且延長壽命。要完成這個遠大的目標，並不是一件容易的事，精準醫療揭櫫了一個完美遠大的理想，每一個醫療從業者和研究者都要在整個大架構裡，貢獻一己的努力，才能完成這個偉大的夢想。

第二十六章 應用醫病共享決策於糖尿病照護

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
應用醫病共享決策於糖尿病照護。	高	強烈建議	有 [1134-1137]

1. 醫病共享決策（SDM）緣起

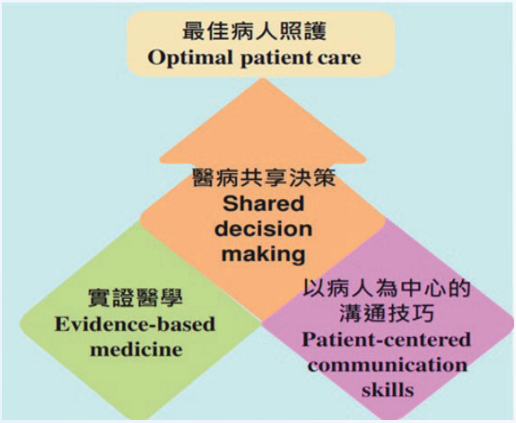
(1)「共享決策」（Shared Decision Making，SDM）這個名詞最早是 1982 年美國以病人為中心照護的共同福祉計畫上，為促進醫病相互尊重與溝通而提出。在 1997 年由 Charles 提出操作型定義，至少要有醫師和病人雙方共同參與，醫師提出各種不同處置之實證資料，病人則提出個人的喜好與價值觀，彼此交換資訊討論，共同達成最佳可行之治療選項。

(2) 近年來，在實證醫學（Evidence-based Medicine）潮流的推波助瀾之下，許多歐美國家將實證醫學結合民眾健康識能與醫病溝通，促進醫療決策的「共同決策」，作為未來健康照護政策的主要目標。希望臨床醫療照護可以將病人偏好和期待整合，以制定符合病人偏好、需求與價值的臨床健康照護服務，藉以促進民眾自我健康照護、提昇醫療服務的有效利用、減少不必要的醫療成本支出、並增進醫療品質與照護成效。

2. 何謂醫病共享決策？

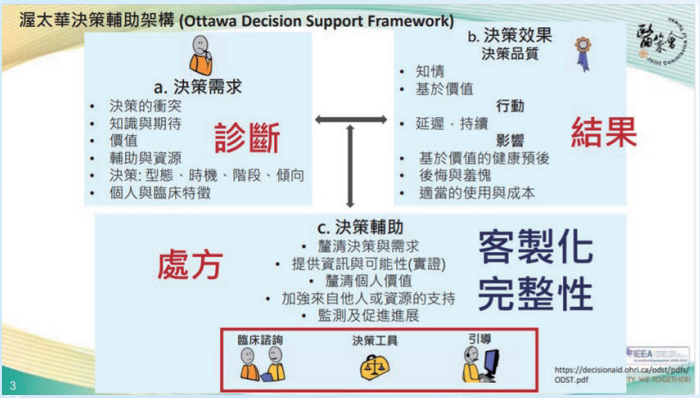
(1)「醫病共同決策」這個名詞是為促進醫病相互尊重與溝通而提出的，它包括以下三個要素：

- 醫師和病人共同討論及參與健康決策的過程。
- 討論的內容包括各選項的好處、傷害，並且考慮病人的價值觀及偏好和情況。
- 交集了「以病人為中心的溝通技巧」 和「實證醫學」，達成最佳病人照護模式的終極目標 [1138]。



因此，醫病共同決策強調讓病人一起共同參與醫療決策的決定過程，藉由醫療人員將實證醫學證據以去學術化的語言，讓醫病雙方共同商討合適的治療選項或檢查項目間的利弊得失，並考慮個人之價值偏好與需求，因而由醫師與病人一同產生的「實證醫病共同決策」。

(2) 渥太華決策輔助架構 (Ottawa Decision Support Framework) [1139; 1140]



3. 適合使用 SDM 的時機

(1) 有 2 種（含）以上合理選項。

(2) 以實證醫學的觀點 (證據品質)，沒有明確答案。

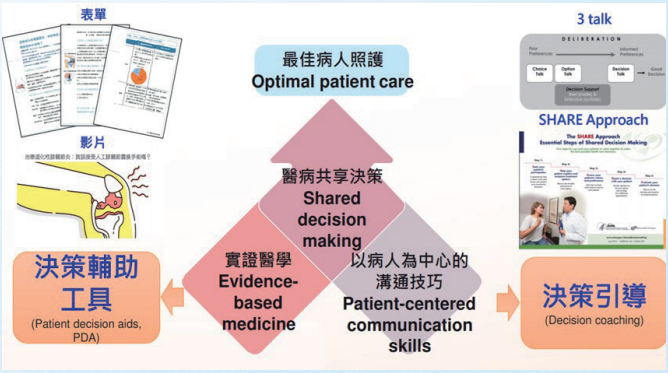
(3) 合適的決策，取決於病人價值觀（偏好、期待、考量）或執行能力。

醫病共享決策過程中並非所有的狀況都需要輔助工具，適合使用 SDM 輔助工具的醫病模式下的情境，有以下的特性：醫療不確定性高 (medical uncertainty)、疾病需要複雜、多重選擇，缺乏明確實證醫學 (EBM) 結論的處置或用藥，危及生命的高風險嚴重疾病 (high risk)，可能有重大身心功能、形象改變或併發症之手術、診斷、處置與用藥，需長期使用之藥物或其他治療。

4. 臨床面上如何執行？

醫病共享決策二大輔具

- 決策導引 (Decision coaching)
- 決策輔助工具 (patient decision aids，PDAs)

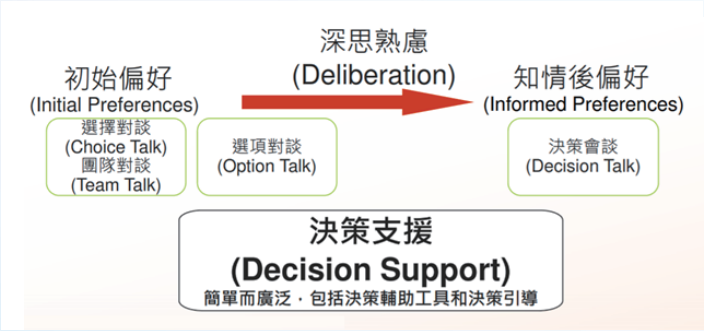


(1) 決策導引 (Decision coaching)

目的 : 協助病人一步一步進行醫病共享決策。

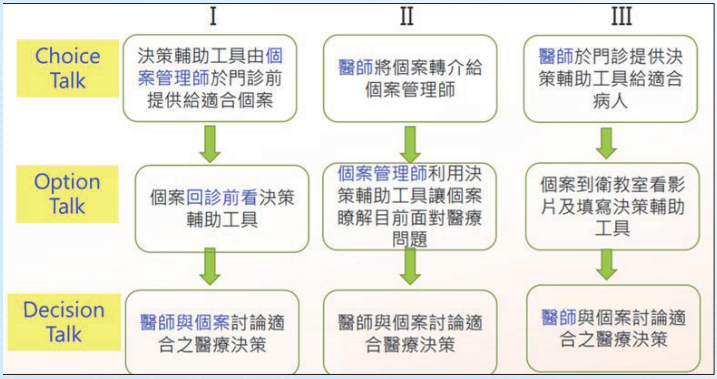
執行者 : 臨床工作人員，例如醫師、護理師、衛教 師、社工師、營養師 ....。

- 3 talk 模式



◆ SDM 臨床導入實例

第 2 型糖尿病，我該使用胰島素嗎？



- SHARE 模式（美國醫療照護研究及品質機構 (Agency for Healthcare Research Quality, AHRQ 提出)[1141]：
  - ◆說明選擇的必要性，並邀請您的病人參與決策
    (Patient engagement, seek your patient's participation)
  - ◆討論每個選項的好處及壞處
    (Help your patient explore and compare treatment options)
  - ◆評估您病人最在意的事
    (Assess your patient's values and preference)
  - ◆一起決定最佳選項 並安排後續事宜
    (Reach a decision with your patient)
  - ◆規畫再次檢視決策並監測執行情形
    (Evaluate your patient's decision)

SHARE 模式 (https://sdm.patientsafety.mohw.gov.tw)

(2) 決策輔助工具 (Patient decision aids, PDA)

目的：協助病人能了解疾病、臨床進程、治療選擇的意義，幫助病人及家屬思考臨床選擇。

形式：以結構式表單為主，可搭配其他素材輔助說明（如：軟體或多媒體…等）。

在沒有現成 PDA 可用之前，你可以……

- 從國內外 SDM 平台尋找適合的資源

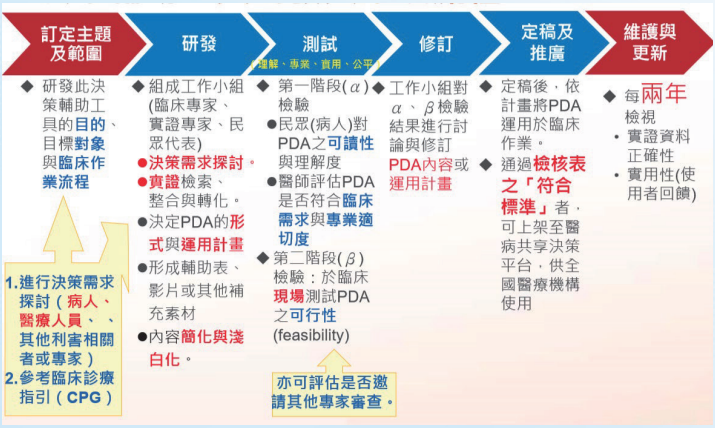
  國內：https://sdm.patientsafety.mohw.gov.tw

  國際：https://decisionaid.ohri.ca/AZinvent.php
- 使用渥太華個人決策指引或類似格式的表單

  https://decisionaid.ohri.ca/docs/das/OPDG_Mandarin.pdf
- 自己研發，以現有的資源，融入 SDM 精神與病人溝通！

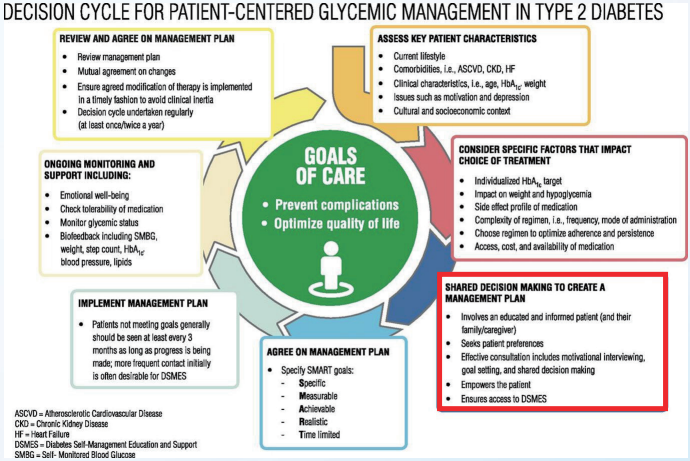
  (重點：幫助病人做出充分瞭解且結合個人價值觀的決定)

(3) 決策輔助工具研發與運用流程 [1140]



(4) 應用醫病共享決策於糖尿病照護

- 2021 ADA guideline



- MAYOCLINIC Diabetes Medication Choice Decision Aid[1142]

WHICH ISSUE WOULD YOU LIKE TO DISCUSS NEXT?	A1C ↓	DAILY ROUTINE	LOW BLOOD SUGAR	WEIGHT CHANGE	HEART BENEFITS	COSTS
Metformin	1 - 2 %		No Severe Risk · Minor = 0 - 1%	•	?	$
Insulin	∞		Severe = 1 - 3% · Minor = 30 - 40%	+	•	$
Pioglitazone	1 %		No Severe Risk · Minor = 1 - 2%	+	•	$
Liraglutide Exenatide	0.5 - 1%		No Severe Risk · Minor = 0 - 1%	−	♥	$
Sulfonylureas	1 - 2 %		Severe = Less than 1% · Minor = 21%	+	•	$
Gliptins	0.5 - 1%		No Severe Risk · Minor = 0 - 1%	•	•	$
SGLT2 Inhibitors	0.5 - 1%		No Severe Risk · Minor = 3 - 4%	−	♥	$

- 台灣現有選擇工具 [1140]

主題	製作	年度
我有糖尿病黃斑部水腫病變，該接受何種治療?	醫病共享決策推廣計畫-糖尿病眼科疾病工作小組	2017
我剛被診斷第二型糖尿病，我該使用藥物來控制我的糖尿病嗎？	奇美醫療財團法人奇美醫院、醫策會醫病共享決策團隊	2018
第二型糖尿病，如果控制不佳，有什麼治療選項？	奇美醫療財團法人奇美醫院、醫策會醫病共享決策團隊	2018
我有第二型糖尿病，吃藥控制血糖不佳，應該選擇長效或雙效型胰島素？	奇美醫療財團法人奇美醫院、醫策會醫病共享決策團隊	2019

5. 醫病共享決策 (SDM) 的好處

(1) SDM 的好處 - 對病人而言

- 改善病人衛教
- 減少病人焦慮
- 減少決策衝突
- 提升病人接受度（buy-in）
- 有助於設定合理的期待
- 提高病人滿意度
- 改善病人預後

(2) SDM 的好處 - 對醫療人員而言

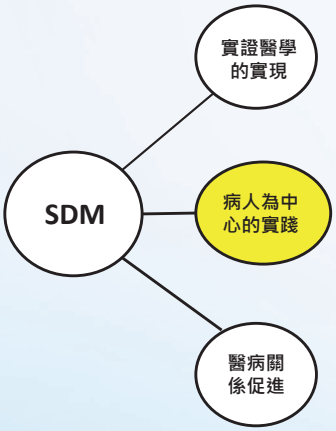
- 有助於設定病人合理的期待
- 提高病人滿意度
- 改善病人預後
- 獲得內在獎勵（ Intrinsically rewarding）
- 病人幾乎不會再尋求第二意見

- 減少醫療事故風險

6. 國內醫病共享決策推動歷程

圖六：衛生福利部醫病共享決策平台

7.SDM 的實踐



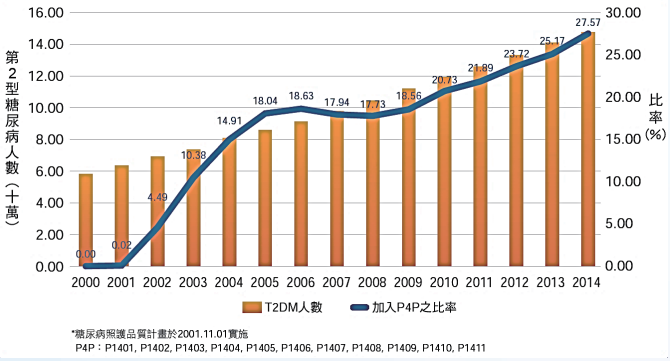
- 將EBM從「教學」落實到「臨床運用」，提升病人照護品質及病人安全。
- 真正的病人參與！讓民眾知道「自己也有責任，不只是要求醫界」。
- 改變溝通模式，提升民眾自我健康效能（深思熟慮後的決定更具認同與遵從度）。
- 落實SDM，醫病雙方都要準備好！
- 提升醫病關係，減少潛在醫療糾紛。

第二十七章 論質計酬糖尿病照護模式的過去現在與未來

目前臺灣糖尿病品質公開指標是以盡責度指標為主，由中央健康保險署於 2006 年建立，包括糖化血色素、空腹血脂、眼底檢查或眼底彩色攝影、微量白蛋白檢查率等四大指標及糖尿病人加入照護方案比率，藉由網頁資訊公開，作為評價糖尿病照護品質的基礎。糖尿病品質支付服務 (P4P) 自 2001 年 11 月開辦，2007 年起納入品質獎勵措施，這些政策對臺灣糖尿病照護品質已發生深遠而正面的影響。本文將討論糖尿病照護方案之完成追蹤率、加入與未加入照護方案之糖尿病人死亡率，包括全死因、癌症及糖尿病相關死亡率近十五年來的變化情形。

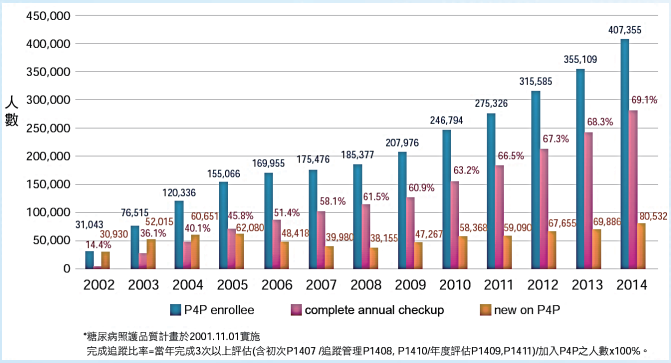
全民健保提供糖尿病人包含診察、檢驗、衛教及追蹤等完整的團隊專業照護方案。該方案遵循臨床照護指引設定的檢查頻率，因此，糖尿病人加入照護方案比率 (P4P 涵蓋率) 愈高，其與照護品質成正相關；一般而言，未加入方案者的照護品質與加入者相比，常有不足。P4P 於 2001 年 11 月開辦，加入人數及比率逐年上升，從 2000 年 0.02% 到 2014 年已達 27.57% (圖 1) [861]。2006~2008 年加入 P4P 比率曾一度微幅下滑，但 2009 年之後照護涵蓋率又開始上升，推測可能與政策介入，亦即 2007 年納入品質獎勵措施有關。

圖 1. 2000-2014 第 2 型糖尿病人參加糖尿病照護方案之比率 (摘自臺灣糖尿病年鑑— 2019 第 2 型糖尿病)



P4P 的完成追蹤率，從 2002~2014 年呈現逐年上升趨勢，從 2002 年 14.4%，至 2014 年已達 69.1% (圖 2) [861]。2007 年開始實施的品質獎勵措施，將完成追蹤率納入品質指標，對完成追蹤率的提升也有正面影響。

圖 2. 2000-2014 第 2 型糖尿病盛行個案照護方案 (P4P) 之完成追蹤比率 (摘自臺灣糖尿病年鑑— 2019 第 2 型糖尿病)



至於糖尿病人接受相關檢查之比率，包括糖化血色素、空腹血脂、眼底檢查或眼底彩色攝影、尿液微量白蛋白檢查率等四大指標，以及其他重要檢查之執行狀況都有明顯進步 (表 1 及表 2)[861]。

表 1. 2000-2014 第 2 型糖尿病人每年接受相關檢查之比率 (摘自臺灣糖尿病年鑑— 2019 第 2 型糖尿病)

Parameters (%)	TCH	TG	LDLc	HDLc	LDLc or HDLc	HbA1c			
Annual frequency	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	1	2	3	≥ 4
2000	49.4	48.6	10.5	19.0	19.6	15.8	8.4	4.9	4.1
2001	49.9	49.0	11.4	20.6	21.7	15.7	9.0	6.0	5.1
2002	51.0	50.2	18.1	26.7	28.2	16.5	10.1	7.1	6.4
2003	51.6	50.6	23.8	30.9	33.0	16.6	11.1	8.1	7.1
2004	55.1	54.2	29.6	35.7	38.4	16.6	11.8	9.2	9.7
2005	54.7	53.7	30.0	35.1	38.6	16.4	12.3	9.9	10.4
2006	55.5	54.6	32.9	37.1	41.6	16.2	13.1	11.0	12.3
2007	59.6	59.1	36.8	39.8	46.5	14.8	13.8	12.3	16.5
2008	62.4	62.2	38.2	42.1	50.2	14.4	14.0	13.1	19.1
2009	64.3	64.3	42.3	44.0	53.8	13.9	14.1	13.8	21.3
2010	65.8	66.0	47.0	45.9	57.0	13.3	13.8	13.9	24.2
2011	66.2	66.7	49.7	45.6	58.9	13.1	13.9	14.2	25.4
2012	67.9	68.5	53.6	47.3	61.8	12.5	13.5	14.4	28.2
2013	69.2	69.9	58.6	49.1	65.2	11.9	13.3	14.5	30.7
2014	69.5	70.3	62.0	50.1	67.3	11.6	13.3	14.1	32.2
P for trend	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2. 2000-2014 第 2 型糖尿病人每年接受其他相關檢查之比率 (摘自臺灣糖尿病年鑑— 2019 第 2 型糖尿病)

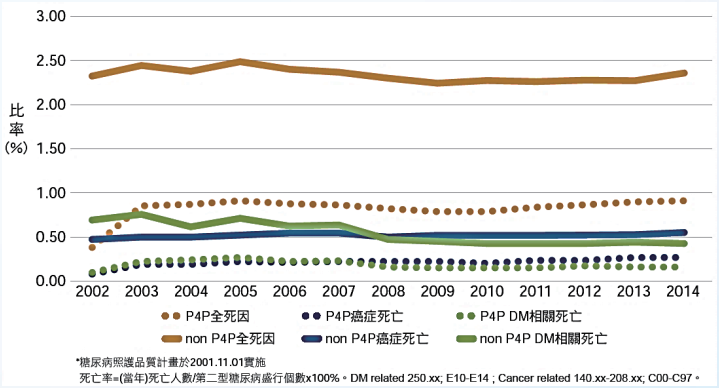
Parameters (%)	Serum creatinine	SGPT	Urine routine	Microalbuminuria	Any urine	Electrocardiogram	Fundus examination	NCV	ABI
Annual frequency	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1
2000	51.4	46.6	37.9	2.4	38.7	29.9	13.5	0.8	0.4
2001	52.8	47.9	38.5	3.4	39.8	30.3	14.5	0.7	0.3
2002	54.3	50.6	39.8	5.7	41.6	30.9	17.1	0.7	0.4
2003	55.3	52.3	40.0	6.8	41.9	30.3	18.2	0.7	0.4
2004	58.6	56.4	42.5	9.0	44.8	32.2	20.2	0.8	0.5
2005	58.1	55.9	41.6	10.4	44.5	31.2	20.6	0.7	0.5
2006	58.8	56.6	41.1	12.2	44.8	30.8	20.1	0.6	0.5
2007	61.1	58.7	41.3	14.9	46.2	31.2	19.8	0.6	0.5
2008	64.4	60.2	41.4	16.8	47.5	31.2	20.0	0.6	0.5
2009	67.2	62.2	43.1	18.4	49.8	31.4	21.7	0.5	0.6
2010	68.8	64.2	44.2	21.0	52.0	31.5	23.4	0.5	0.6
2011	70.0	64.7	42.7	24.3	52.3	31.4	23.0	0.5	0.6
2012	72.0	66.7	42.2	28.7	54.1	31.6	24.7	0.5	0.5
2013	73.3	68.0	41.6	32.3	55.9	31.3	26.0	0.4	0.6
2014	74.1	68.9	41.1	35.8	57.3	31.3	26.7	0.4	0.6
P for trend	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001

比較加入與未加入照護方案的糖尿病人死亡率，由於加入與未加入照護方案的糖尿病人人口學特性並不一致，因此，加入 P4P 與未加入 P4P (non-P4P) 兩組糖尿病人死亡率，僅作為現況描述。

(1) 糖尿病相關死亡率 (diabetes-related mortality)：P4P 病人的糖尿病相關死亡率，從 2003~2014 年，由 0.23% 降到 0.17%，non-P4P 病人則從 0.76% 降到 0.44% [861]，兩組皆有下降情形。推測可能與整體糖尿病照護品質提升有關。

(2) 癌症相關死亡率 (cancer-related mortality)：從 2003~2014 年，P4P 病人癌症相關死亡率從 0.20% 上升到 0.27%，non-P4P 病人則從 0.50% 上升到 0.55%[861]，兩組皆有上升趨勢。(3) 全死因死亡率 (all-cause mortality)：從 2003~2014 年，加入照護方案 (P4P) 病人的全死因死亡率約在 0.85~0.92% 之間，未加入照護方案 (non-P4P) 病人則為 2.24%~2.37% 之間 [861]，此一趨勢並無顯著變化。

圖 3. 2000-2014 第 2 型糖尿病盛行個案死亡率 : 參加照護方案 (P4P) 與未參加照護方案 (non-P4P) 之比較 (摘自臺灣糖尿病年鑑 — 2019 第 2 型糖尿病)



總結，論質計酬糖尿病照護模式在臺灣實施至今，第 2 型糖尿病人加入糖尿病照護方案比率，加入糖尿病照護方案之完成追蹤率，兩者均有明顯改善。糖化血色素、空腹血脂、眼底檢查或眼底彩色攝影、尿液微量白蛋白檢查率等四大指標，也都有明顯改善。從 2003~2014 年，無論是加入與未加入照護方案的糖尿病人，其糖尿病相關死亡率皆呈下降。推測可能與糖尿病整體照護品質提升有關。雖然建立過程面指標，能改善照護品質，然未必能反映結果面實際成效。透過增加不同測量指標，如年齡、共病條件、糖尿病診斷時間、和社會經濟狀況等不同，設定個別照護目標。個別化治療計畫雖是臨床的一大挑戰，但可望藉此持續提高我國糖尿病照護品質。

第二十八章 糖尿病的醫療經濟學

醫療經濟建議	適用族群	證據等級	臨床建議強度	華人資料
含糖飲料稅 (SSB tax)，對於一般族群的糖尿病預防可節省成本。	一般族群	高	中等建議	有 [1143]
糖尿病篩檢、生活型態與 metformin 介入為具有成本效果的選擇。	高風險族群	高	中等建議	有 [1143]
飲食、運動或其他生活型態危險因子 (如抽菸) 的衛教是具有成本效果的介入。	All DM	高	強烈建議	無
藥事服務相較於常規治療 (Usual care) 為具有成本效果的介入。	All DM	高	中等建議	無
使用 metformin 作為起始治療相較於其他口服降血糖藥物具有成本效果。	T2DM	高	強烈建議	無
SGLT2 inhibitors 用於第二線治療相較於其他口服藥物為具成本效果的治療選擇。	T2DM	高	中等建議	無
連續性皮下胰島素注射 (Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 與連續血糖監測 (Continuous glucose monitoring, CGM) 是具有成本效果。	T1DM	高	中等建議	無
加入糖尿病論質計酬方案具有成本效果。	T2DM	中	中等建議	有 [1144; 1145]

1. 我國糖尿病醫療利用與疾病負擔

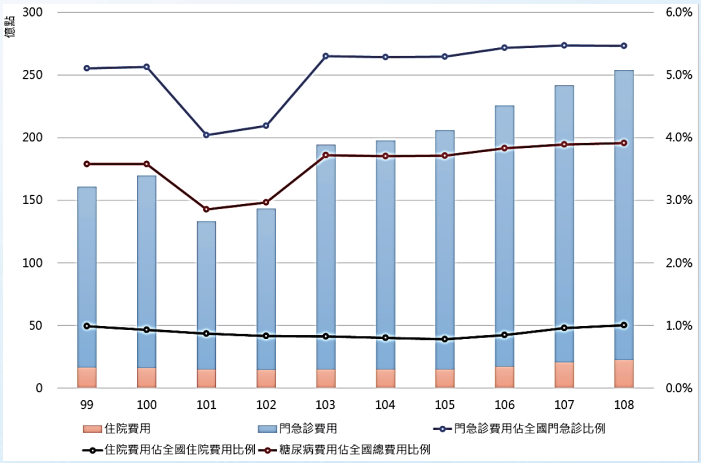
糖尿病相關的經濟衝擊主要可區分為兩部分 [1146]：

(1) 直接成本：因糖尿病就醫所致的醫療費用。

(2) 間接成本：因糖尿病而失能或早逝所導致的生產力損失。

在直接成本的部分，根據衛生福利部統計處公布之「全民健康保險醫療統計年報」，以糖尿病主診斷的醫療申報費用從 99 年的 160.8 億 (給付點數)，逐年增加至 108 年的 253.9 億，平均年成長率為 6.1%(圖 1)；糖尿病醫療費用佔健保總費用的比率在十年間穩定維持在 2.9-3.9% 左右，低於 2010 年全球糖尿病費用佔醫療保健支出的 12%[1147]。與美國以住院費用為主要的糖尿病照護費用的情形不同 [1148]，我國糖尿病照護費用主要來源為門急診費用 (包含藥費)，且佔糖尿病總醫療費用的比例約九成；進一步觀察近十年糖尿病門急診費用、住院費用與全國費用的比較，糖尿病門急診費用佔全國門急診費用比率穩定維持在 4.0-5.46% 之間，而住院費用佔率僅 1%。

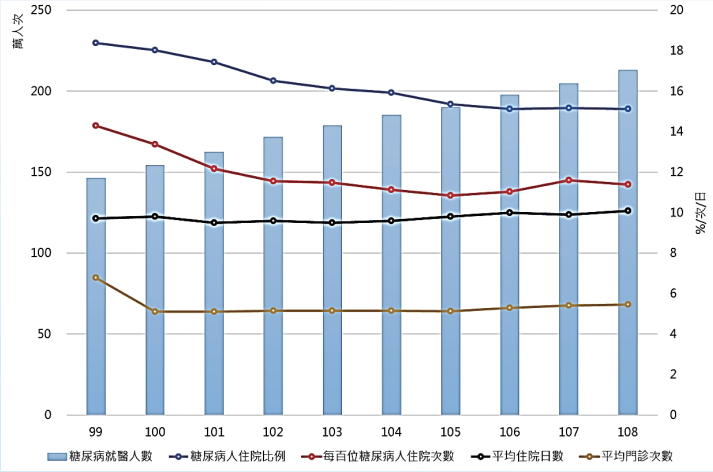
圖 1：我國糖尿病全民健康保險照護費用趨勢



近十年糖尿病就醫人數呈現逐年增加的情形 (圖 2)，而就醫病人中，約 16% 曾住院，且住院比例逐年降低，自 99 年的 18.4% 至 108 年降至 15.1%，每百位糖尿病人住院次數自 99 年的 14.28 次逐年降低至 108 年的 11.39 次，平均住院天數穩定維持在 9-10 天，

均略低於同時期全國平均住院天數；而平均門診次數則自 99 年的 6.8 次微幅降至 108 年的 5.5 次，平均每次門診費用則呈現微幅成長的情形，自 99 年的 1,441 元，至 108 年成長至 1,972 點，平均每次住院費用亦呈現成長的情形，自 99 年的 43,204 點至 108 年成長至 61,809 元。

圖 2：糖尿病就醫人數、住院比例及平均住院日數趨勢



在糖尿病導致的間接成本方面，曾有國內研究採用人力資本法 (human capital approach)，以糖尿病死亡年齡、平均餘命、勞動參與力及失業率估計因糖尿病早逝造成的生產力損失 [1149]，結果指出在 100 年因糖尿病早逝造成的總生產力損失高達新台幣 86 億元，其中男性約為 72 億元 (84%)，女性約為 13 億元。依據全球疾病負擔估計 [1150]，我國因糖尿病產生的失能調整生命人年 (disability-adjusted life year，DALY)，在 2019 年為 38.5 萬，其中生命損失人年 (years of life lost，YLL) 為 20.3 萬，糖尿病也是造成我國死亡與失能最主要的原因，顯示糖尿病對社會經濟造成甚大衝擊。

2. 糖尿病預防與照護的成本效果分析

隨著新藥、新醫療技術的發展，可顯著改善糖尿病照護結果與降低疾病負擔，然而，新藥與新的醫療技術伴隨著較高的成本，在醫療資源有限的情形下，如何選擇預防與治療的優先順序？成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis，CEA) 是一種同時考量結果與成本的經濟評估方法，可協助決策者讓資源用在最有效果的地方。成本 (Cost) 單位為金額，效果 (Effectiveness) 為自然單位，如降低的糖化血色素 (HbA1c)、血壓毫米汞柱 (mmHg)、減少血糖風險事件、減少併發症率、增加的生命人年 (Life-year，LY)，或生活品質校正生命人年 (Quality-adjusted Life-year，QALY) 等，不論評估的介入性質為何，只要結果指標是相同，皆可使用成本效果分析 (CEA) 評估各項介入，進行遞增分析 (incremental analysis)，即以 B 取代 A 的介入，成本與效果的差異是多少，並呈現遞增的成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio，ICER)[1151]，亦即每增加一個單位的效果 (如降低 1% 糖化血色素、增加 1 個生活品質校正生命人年) 需要多花多少錢。成本效益結果需依據分析時採用的觀點 (社會觀點或健康照護體系觀點)、分析國家當地的醫療照護制度，以及涵蓋的醫療費用進行綜合評估 [1152]，而不同國家間的成本效果分析結果，我國在參考使用時，須考量我國全民健康保險給付內容與健康照護費用組成的差異，使得成本效果分析結果可能會有所差異。

(1) 政策介入 (Policy)

在糖尿病預防的部分，多數國家採取 20% 含糖飲料稅 (Sugar-sweetened beverage tax，SSB tax)，對於一般族群 (general population) 的糖尿病預防為成本節省 (cost saving，CS) 的方案，而水果與蔬菜補貼 (fruit and vegetable subsidy)，採健康照護體系觀點 (health care system perspective) 進行評估時，具有成本節省或成本效果，當採社會觀點 (societal perspective) 進行評估，成本效果則呈現不一致的情形 [1153]。

在糖尿病論質計酬方案的部分，曾有研究分析全國健保資料之後 [1154]，顯示糖尿病人加入論質計酬方案後，接受特定檢驗檢查的頻率增加，在第一年具有顯著較多的糖尿病相關門診次數，但在後續追蹤期間，住院次數較少；在醫療費用方面，加入論質計酬方案的病人，在第一年的費用高於未加入者，但持續加入方案的病人，在後續參加的期間，費用有逐年降低的情形。且我國糖尿病論質計酬方案的實施，具有成本效果 [1144; 1145]。

(2) 自我管理 (Self-management) 及品質改善 (Quality improvement) 計畫

相較於無任何介入，糖尿病篩檢、生活型態與 metformin 介入對於高風險族群為具有成本效果的介入選擇，每增加一個生活品質校正生命人年 (QALY) 的遞增成本效果比 (ICER) 中位數在 $12,510-$17,087 元之間 [1153]。在自我管理的部分，對於糖尿病病人的飲食、運動或其他生活型態危險因子 (如抽菸) 的衛教是具有成本效果的介入 [1155-1158]；而遠距 (Telemedicine) 或智慧醫療 (Mobile Health，mHealth)[1155] 的成本效果分析則呈現不一致的結果，部分研究顯示遠距醫療不具有成本效果 [1156]，而智慧醫療 (mHealth) 每增加一個生活品質校正生命人年的 ICER 則介於 INT$245-INT$39,167 元之間 [1159; 1160]。

在持續的品質改善計畫對於糖尿病管理的成本效果，以糖化血色素 (HbA1c) 的控制與變化作為評估指標，若評估期間為短期 (≦ 3 年) 是具有成本效果的介入，但在中長期 (20 年以上) 的評估，隨著血糖控制良好增加病人的存活情形，使得成本效果評估隨著各國健康照護體系的願付價格而有所差異，但整體而言，每增加一個生活品質校正生命人年 (QALY) 的遞增成本效果比 (ICER) 皆低於 $115,000 元 [1161]。

(3) 藥物治療

在第 2 型糖尿病的藥物的成本效果分析，使用 metformin 作為

起始治療相較於其他口服降血糖藥物具有成本效果 [1162]；而大部分研究結果顯示 SGLT2 inhibitors 對於生活品質校正生命人年 (QALY) 的改善，但成本效果估計的不確定性受到各國藥品費用與健康照護體系的願付價格 (Willingness-to-pay，WTP) 影響，與標準治療 (Standard of care，SoC) 相比，SGLT2 inhibitors 為具有成本效果的治療選擇；相較於 DDP-4 inhibitors 在二線使用，SGLT2 inhibitors 亦為具有成本效果的治療選擇，而與 sulfonylureas、thiazolidinediones、insulin 進行比較，SGLT2 inhibitors 亦為具成本效果的治療選擇 [1163]。而 SGLT2 inhibitors 與 GLP-1 RA 進行比較，其成本效果評估則受到各國家的健康照護體系與願付價格影響，呈現不一致的結果 [1163]；而 GLP-1 RA 與 DDP-4 inhibitors 比較的成本效果分析亦呈現不一致的結果 [1160; 1164]。

若以單一療法 (monotherapy) 而言，SGLT2 inhibitors 對於血糖控制、降低血壓與減輕體重是具有效果，但相較於 pioglitazone 或 gliclazide 而言，SGLT2 inhibitors 不具有成本效果，但與 sitagliptin 相比，SGLT2 inhibitors 則為具有成本效果的治療選擇 [1165]。糖化血色素 (HbA1c)>9% 的病人使用胰島素治療、對於血壓超過 165/95 mmHg 的病人進行血壓控制，與對高風險足部潰瘍病人的足部照護計畫都是非常具有成本效益的治療選擇 [1158]。

在第 1 型糖尿病，相較於傳統皮下注射胰島素 (Multiple daily injections，MDI) 與自我監測血糖 (Self-Monitoring of Blood Glucose，SMBG)，連續性皮下胰島素注射 (Continuous subcutaneous insulin infusion，CSII) 與連續血糖監測 (Continuous glucose monitoring，CGM) 是具有成本效果，特別在糖化血色素 (HbA1c) 控制不良與高血糖事件發生的族群，然而，CSII 結合 CGM 的成本效果尚未有一致性的結論 [1166]。

(4) 其他介入

兩篇系統性文獻回顧探討藥事服務相較於常規治療 (Usual care)

的成本效果，顯示無論是藥劑師管理服務 (Pharmacist-managed service)[1167] 或臨床藥事服務 (Clinical pharmacy interventions) [1168] 都是具有成本效益的介入方案。

附錄一：方法學與臨床建議分類方式

一、文獻尋找

本指引由工作小組決定各章節題目與撰稿人選，各撰稿人依主題搜尋 Medline、PubMed 等資料庫、並參考美國糖尿病學會指引、歐洲糖尿病學會指引、以及其他相關文獻書籍。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由個別撰稿人自行決定。

二、臨床建議分類方式

證據等級 (Levels of Evidence) 及臨床建議強度 (Grades of Recommendation) 主要參考國家衛生研究院實證臨床指引平台並加以修改。證據等級分為高、中、低，共三級；臨床建議強度分為強烈建議、中等建議、不確定、建議不使用，共四級。此外，也列出該臨床建議是否有華人資料，並提供華人資料之參考文獻。

證據等級

高	實證資料充分，例如 2 個或更多個設計執行良好的 (大型) 隨機分派對照試驗、或高品質的系統性回顧統合分析。
中	有一些實證資料，例如數個小型或單獨大型的隨機分派對照試驗、大型觀察性研究、或者雖然是大型研究但是研究結果有一些品質上的問題。
低	缺乏實證資料或是僅有少數的小型試驗、小型觀察性研究、病例報告、或是有研究品質問題的臨床試驗結果。

臨床建議強度

強烈建議	充分實證資料並顯示一致的肯定結果，例如研究結果顯著且具有臨床重要意義。
中等建議	有一些實證資料顯示相同傾向的結果，例如結果顯示有臨床上的重要但不是所有研究結果都達顯著。
不確定	各研究結果相左。
建議不使用	充分實證資料並一致顯示該治療沒有好處。

華人資料

有	有以華人為主要研究群體之文獻。
空白	表示撰稿者與審稿者未找到。

參考文獻

1. 2015 Diabetes Atlas [article online], Available from https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf.
2. Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5·5-year prospective analysis. European journal of clinical investigation 2012;42:245-253
3. Jiang YD, Chang CH, Tai TY, et al. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2012;111:599-604
4. 內政統計年報 : 戶政 - 人口年齡分配 . http://statismoigovtw/micst/stmainjsp?sys=100
5. Tseng LN, Tseng YH, Jiang YD, et al. Prevalence of hypertension and dyslipidemia and their associations with micro- and macrovascular diseases in patients with diabetes in Taiwan: an analysis of nationwide data for 2000-2009. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2012;111:625-636
6. 衛生福利部國民健康署 104 年健康促進統計年報 . https://wwwhpagovtw/Pages/Detailaspx?nodeid=268&pid=8535
7. Global report on diabetes. http://wwwwhoint/diabetes/global-report/en/ 2016: Publications of the World Health Organization are available on the WHO website (http://www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 1227, Switzerland
8. Mathers CD, Loncar D Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine 2006;3:e442
9. IDF Diabetes Atlas, 10th edition 2021 [article online], Available from https://www.diabetesatlas.org/en/. Accessed Dec 15, 2021
10. Tseng CH Factors Associated with Cancer- and Non-Cancer-Related Deaths among Taiwanese Patients with Diabetes after 17 Years of Follow-Up. PloS one 2016;11:e0147916
11. Sheen YJ, Hsu CC, Jiang YD, et al. Trends in prevalence and incidence of diabetes mellitus from 2005 to 2014 in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2019;118 Suppl 2:S66-S73
12. Li HY, Wu YL, Tu ST, et al. Trends of mortality in diabetic patients in Taiwan: A nationwide survey in 2005-2014. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2019;118 Suppl 2:S83-S89
13. Wang CY, Wu YL, Sheu WH, et al. Accountability and utilization of diabetes care from 2005 to 2014 in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2019;118 Suppl 2:S111-S121
14. 衛生福利部國民健康署 103 年健康促進統計年報 . https://wwwhpagovtw/Pages/Detailaspx?nodeid=268&pid=5200
15. Lin WH, Wang MC, Wang WM, et al. Incidence of and mortality from Type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. PloS one 2014;9:e86172
16. Shih WL, Tung YC, Chang LY, et al. Increased Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes With Novel Association With Coxsackievirus A Species in Young Children but Declined Incidence in Adolescents in Taiwan. Diabetes care 2021;44:1579-1585
17. 社團法人中華民國糖尿病衛教學會 : 臺灣糖尿病年鑑 2020 第 1 型糖尿病 .
18. Ou HT, Lee TY, Li CY, et al. Incidence of diabetes-related complications in Chinese patients with type 1 diabetes: a population-based longitudinal cohort study in Taiwan. BMJ open 2017;7:e015117
19. 衛生福利統計專區 109 年度死因統計 [article online], Available from https://dep.mohw.gov.tw/

dos/lp-5202-113.html.
20. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S15-S33
21. Dong GP, Yu ZS, Liang L, et al. IL-18 gene promoter -137C/G and -607C/A polymorphisms in Chinese Han children with type 1 diabetes mellitus. International journal of immunogenetics 2007;34:75-79
22. Ding H, Cheng H, Fu Z, et al. Relationship of large multifunctional proteasome 7 gene polymorphism with susceptibility to type 1 diabetes mellitus and DR3 gene. Chinese medical journal 2001;114:1263-1266
23. Wei JN, Li HY, Chang CH, et al. Birth weight and type 1 diabetes among schoolchildren in Taiwan--A population-based case-controlled study. Diabetes Res Clin Pract 2006;74:309-315
24. Eisenbarth GS Type 1 diabetes mellitus. Joslin's diabetes mellitus 2005;14:399-424
25. Robert M. K, Bonita F. S, Joseph W. SG, et al.: Diabetes Mellitus in Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Elservier, 2016
26. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. Diabetes care 2014;37:979-984
27. DeFronzo RA Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667-687
28. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes care 2013;36 Suppl 2:S127-138
29. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. J Biomed Sci 2008;15:565-576
30. Defronzo RA Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009;58:773-795
31. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes care 2013;36 Suppl 1:S11-66
32. Flannick J, Johansson S, Njolstad PR Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. Nat Rev Endocrinol 2016;12:394-406
33. Chang YC, Liu PH, Yu YH, et al. Validation of type 2 diabetes risk variants identified by genome-wide association studies in Han Chinese population: a replication study and meta-analysis. PloS one 2014;9:e95045
34. Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. Diabetes care 2003;26:343-348
35. METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS. 2015;13:P203-207
36. Wang B, Liu MC, Li XY, et al. Cutoff Point of HbA1c for Diagnosis of Diabetes Mellitus in Chinese Individuals. PloS one 2016;11:e0166597
37. Zhang R, Li Y, Zhang S, et al. The Association of Retinopathy and Plasma Glucose and HbA1c: A Validation of Diabetes Diagnostic Criteria in a Chinese Population. Journal of diabetes research 2016;2016:4034129
38. Bao Y, Ma X, Li H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. BMJ (Clinical research ed) 2010;340:c2249
39. Yu EY, Wong CK, Ho SY, et al. Can HbA1c replace OGTT for the diagnosis of diabetes mellitus among Chinese patients with impaired fasting glucose? Family practice 2015;32:631-638
40. American Diabetes A Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2014;37 Suppl 1:S81-90
41. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S1-S2
42. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association

for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2021;44:2589-2625
43. Madsbad S, Krarup T, McNair P, et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1981;210:153-156
44. Lee SJ, Youn BS, Park JW, et al. ssDNA aptamer-based surface plasmon resonance biosensor for the detection of retinol binding protein 4 for the early diagnosis of type 2 diabetes. Analytical chemistry 2008;80:2867-2873
45. Paschke A, Grzelka A, Zawada A, et al. Clinical characteristics and autoantibody pattern in newly diagnosed adult-onset autoimmune diabetes. Pol Arch Med Wewn 2013;123:401-408
46. Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, et al. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). Cardiovasc Diabetol 2016;15:59
47. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. Diabetes Care 2015;38:476-481
48. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, et al. Evaluation of beta-cell function in diabetic Taiwanese children using a 6-min glucagon test. Eur J Pediatr 2008;167:801-805
49. Butler AE, Misselbrook D Distinguishing between type 1 and type 2 diabetes. BMJ 2020;370:m2998
50. Pan CY, So WY, Khalid BA, et al. Metabolic, immunological and clinical characteristics in newly diagnosed Asian diabetes patients aged 12-40 years. Diabet Med 2004;21:1007-1013
51. Kuo YC, Lin CH Clinical spectrum of glutamic acid decarboxylase antibodies in a Taiwanese population. Eur J Neurol 2019;26:1384-1390
52. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 2000;342:301-307
53. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). J Diabetes Investig 2012;3:536-539
54. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP Latent autoimmune diabetes in adults. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4635-4644
55. Li HY, Chang YC, Wei JN, et al. Validation of diabetes risk scores for predicting diabetes diagnosed by oral glucose tolerance test. Diabetes care 2010;33:e26
56. Lin JW, Chang YC, Li HY, et al. Cross-sectional validation of diabetes risk scores for predicting diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease in Taiwanese. Diabetes care 2009;32:2294-2296
57. Perreault L, Pan Q, Aroda VR, et al. Exploring residual risk for diabetes and microvascular disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2017;34:1747-1755
58. Palladino R, Tabak AG, Khunti K, et al. Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. BMJ open diabetes research & care 2020;8
59. Wu KW, Wei TH [The prevalence rate of diabetes mellitus in a group aged 40-69 in Taipei City, 1985]. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi 1986;85:1069-1077
60. Chou P, Chen HH, Hsiao KJ Community-based epidemiological study on diabetes in Pu-Li, Taiwan. Diabetes care 1992;15:81-89
61. Chou P, Liao MJ, Kuo HS, et al. A population survey on the prevalence of diabetes in Kin-Hu, Kinmen. Diabetes care 1994;17:1055-1058
62. Chen HD, Shaw CK, Tseng WP, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aborigines and Chinese in eastern Taiwan. Diabetes Res Clin Pract 1997;38:199-205

63. Lu FH, Yang YC, Wu JS, et al. A population-based study of the prevalence and associated factors of diabetes mellitus in southern Taiwan. Diabet Med 1998;15:564-572
64. Wong KC, Wang Z Prevalence of type 2 diabetes mellitus of Chinese populations in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan. Diabetes Res Clin Pract 2006;73:126-134
65. Group IDFGD Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice 2014;104:1
66. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes care 2005;28:2013-2018
67. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, et al. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. Diabetes/metabolism research and reviews 2000;16:164-171
68. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. BMJ (Clinical research ed) 2009;338:b880
69. Lindstrom J, Tuomilehto J The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes care 2003;26:725-731
70. Al-Lawati JA, Tuomilehto J Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:438-444
71. Glumer C, Carstensen B, Sandbaek A, et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. Diabetes care 2004;27:727-733
72. Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. Diabetes care 2006;29:1872-1877
73. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, et al. Derivation and validation of diabetes risk score for urban Asian Indians. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:63-70
74. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. Diabetes care 1999;22:213-219
75. Balkau B, Lange C, Fezeu L, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Diabetes care 2008;31:2056-2061
76. Ko G, So W, Tong P, et al. A simple risk score to identify Southern Chinese at high risk for diabetes. Diabet Med 2010;27:644-649
77. Gao WG, Dong YH, Pang ZC, et al. A simple Chinese risk score for undiagnosed diabetes. Diabet Med 2010;27:274-281
78. E-go risk score [article online], Available from http://www.diabetes.org.tw/wddt_ego.jsp. Accessed Aug. 25 2014
79. Association AD Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes care 2014;37:S14-S80
80. Valdez R, Yoon PW, Liu T, et al. Family history and prevalence of diabetes in the U.S. population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). Diabetes care 2007;30:2517-2522
81. Chien KL, Hsu HC, Su TC, et al. Sibling and parental history in type 2 diabetes risk among ethnic Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:657-662
82. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. J Am Geriatr Soc 2012;60:474-479
83. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2002;31:257-275
84. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. Diabetes care 2009;32:1591-1593

85. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015;60:453-462
86. Peterson C, Grosse SD, Li R, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. American journal of obstetrics and gynecology 2015;212:74.e71-79
87. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. Diabetes care 2005;28:307-311
88. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, et al. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. Journal of dental research 2011;90:855-860
89. Lalla E, Cheng B, Kunzel C, et al. Dental findings and identification of undiagnosed hyperglycemia. Journal of dental research 2013;92:888-892
90. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. Journal of public health dentistry 2015;75:175-182
91. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2007;28:88-136
92. Alberti KG, Zimmet PZ Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-553
93. Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, et al. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. Diabetes care 2002;25:951-955
94. Association AD Screening for type 2 diabetes. Diabetes care 2004;27:s11-s14
95. Li HY, Lin MS, Shih SR, et al. The performance of risk scores and hemoglobin A1c to find undiagnosed diabetes with isolated postload hyperglycemia. Endocrine journal 2011;58:441-448
96. Wei JN, Li HY, Sung FC, et al. Obesity and clustering of cardiovascular disease risk factors are associated with elevated plasma complement C3 in children and adolescents. Pediatric diabetes 2012;13:476-483
97. Kester LM, Hey H, Hannon TS Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine 2012;50:321-323
98. Reaven GM Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607
99. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992;41:715-722
100. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709-2716
101. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005;112:666-673
102. Huang KC, Lee LT, Chen CY, et al. All-cause and cardiovascular disease mortality increased with metabolic syndrome in Taiwanese. Obesity (Silver Spring, Md) 2008;16:684-689
103. 中華民國衛生福利部國民健康署公告 2007 台灣代謝症候群判定標準 . https://wwwhpagovtw/Pages/ashx/Fileashx?FilePath=~/File/Attach/1219/File_380odt
104. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the Ameri-

can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S1-45
105. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2006;105:626-635
106. Li MC, Fang HY Adherence to Daily Food Guides Is Associated with Lower Risk of Metabolic Syndrome: The Nutrition and Health Survey in Taiwan. Nutrients 2020;12
107. Lin KH, Yen FS, Chen HS, et al. Serum uric acid and blood pressure among adolescents: data from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) 2010-2011. Blood pressure 2021;30:118-125
108. Shih YH, Wu HC, Pan WH, et al. Increased coffee, tea, or other sugar-sweetened beverage consumption in adolescents is associated with less satisfactory dietary quality, body fatness and serum uric acid profiles over the past 18 years in Taiwan. Asia Pacific journal of clinical nutrition 2019;28:371-382
109. Tseng CH, Chong CK, Chan TT, et al. Optimal anthropometric factor cutoffs for hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia for the Taiwanese population. Atherosclerosis 2010;210:585-589
110. Loke SS, Chang HW, Li WC Association between metabolic syndrome and bone mineral density in a Taiwanese elderly population. Journal of bone and mineral metabolism 2018;36:200-208
111. Expert Panel on Detection E Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486
112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059-1062
113. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-480
114. Ma WY, Yang CY, Shih SR, et al. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? Diabetes care 2013;36:1660-1666
115. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents- an IDF consensus report. Pediatric diabetes 2007;8:299-306
116. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes care 1997;20:537-544
117. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med 2007;24:451-463
118. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:1-52
119. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2017 EXECUTIVE SUMMARY. Endocr Pract 2017;23:207-238
120. 2015 Treatment Guidelines for Diabetes (5th edition). Korea Diabetes Association 2015;
121. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S34-S39
122. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-1350
123. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403
124. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-2077
125. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in

patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096-1105
126. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes care 2004;27:155-161
127. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011;364:1104-1115
128. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes care 2014;37:912-921
129. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004;351:2683-2693
130. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care 2015;38:140-149
131. American Diabetes A 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S40-S52
132. Lahiri SW Personalizing Type 2 Diabetes Management: Use of a Patient-Centered Approach to Individualizing A1C Goals and Pharmacological Regimens. Clin Diabetes 2017;35:321-328
133. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care and Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. J Acad Nutr Diet 2021;121:773-788 e779
134. American Diabetes A Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S11-61
135. American Diabetes A Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S14-80
136. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S101-108
137. American Diabetes A Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes 2021;39:14-43
138. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022;45:S60-82
139. Peyrot M, Peeples M, Tomky D, et al. Development of the American Association of Diabetes Educators' Diabetes Self-management Assessment Report Tool. Diabetes Educ 2007;33:818-826
140. Li HY, Wei JN, Sung FC, et al. Higher rate of obesity and hypertension in adolescents with type 2 diabetes than in those with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2326
141. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. Diabetes care 2013;36:463-470
142. Cooke D, Bond R, Lawton J, et al. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. Diabetes Care 2013;36:270-272
143. Huang MC, Hsu CC, Wang HS, et al. Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan. Diabetes care 2010;33:233-239

144. Chen L, Chuang LM, Chang CH, et al. Evaluating self-management behaviors of diabetic patients in a telehealthcare program: longitudinal study over 18 months. Journal of medical Internet research 2013;15:e266
145. Tang SM, Chen SW, Wang RH Establishing a model to assess the effects of school support and self-care behaviors on life satisfaction in adolescents with type 1 diabetes in Taiwan. The journal of nursing research : JNR 2013;21:244-251
146. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, et al. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA 2002;288:2469-2475
147. Tu S-T, Chang S-J, Chen J-F, et al. Prevention of diabetic nephropathy by tight target control in an asian population with type 2 diabetes mellitus: a 4-year prospective analysis. Archives of internal medicine 2010;170:155-161
148. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. New England journal of medicine 2008;359:1577-1589
149. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. NEnglJMed. 2008; 358 (6): 580–91.
150. Dluhy RG, McMahon GT Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008;358:2630-2633
151. Group AS Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. New England Journal of Medicine 2011;364:818-828
152. Assessment G 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetesd2021. Diabetes Care 2021;44:S73
153. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes care 2008;31:1473-1478
154. Program NGS: Factors that interfere with HbA1c test results. National Glycohemoglobin Standardization Program Columbia, 2013
155. Little RR, Roberts WL A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. Journal of diabetes science and technology 2009;3:446-451
156. Panzer S, Kronik G, Bettelheim P, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. Blood 1982;59:1348-1350
157. Sundaram R, Selvaraj N, Vijayan G, et al. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment. Biomedicine & pharmacotherapy 2007;61:682-685
158. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. Diabetes care 2008;31:1945-1948
159. Roohk HV, Zaidi AR A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. Journal of diabetes science and technology 2008;2:1114-1121
160. Zheng C-M, Ma W-Y, Wu C-C, et al. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. Clinica chimica acta 2012;413:1555-1561
161. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. Journal of the American Society of Nephrology 2007;18:896-903
162. Whaley-Connell A, Sowers JR Implications for glucose measures in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes 2014;63:45-47
163. Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, et al. Fructosamine and glycated albumin and the risk of cardiovascular outcomes and death. Circulation 2015;132:269-277
164. Jun JE, Jin S-M, Baek J, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular diabetology 2015;14:1-9

165. Wu W-C, Ma W-Y, Wei J-N, et al. Serum glycated albumin to guide the diagnosis of diabetes mellitus. PloS one 2016;11:e0146780
166. Schleicher ED, Olgemöller B, Wiedenmann E, et al. Specific glycation of albumin depends on its half-life. Clinical chemistry 1993;39:625-628
167. Tahara Y Analysis of the method for conversion between levels of HbA1c and glycated albumin by linear regression analysis using a measurement error model. Diabetes research and clinical practice 2009;84:224-229
168. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: from Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. Diabetology international 2012;3:8-10
169. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;98:1845-1859
170. Cheng A Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. Canadian journal of diabetes 2013;37:S1-3
171. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes care 2019;42:1593-1603
172. Ji L, Su Q, Feng B, et al. Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: Results from COMPASS. Journal of diabetes 2017;9:495-501
173. Sia HK, Kor CT, Tu ST, et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. Scientific reports 2021;11:1176
174. Gao L, Ji L, Su Q, et al. Impact of structured self-monitoring of blood glucose on the quality of life of insulin-treated Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the COMPASS study. Diabetes research and clinical practice 2016;112:88-93
175. Yuan L, Guo X, Xiong Z, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients in China: current status and influential factors. Chinese medical journal 2014;127:201-207
176. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. The American journal of medicine 2001;111:1-9
177. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. Diabetes care 2006;29:1757-1763
178. Malekiani CL, Ganesan A, Decker CF Effect of hemoglobinopathies on hemoglobin A1c measurements. The American journal of medicine 2008;121:e5
179. Berard LD, Siemens R, Woo V Monitoring Glycemic Control. Canadian journal of diabetes 2018;42 Suppl 1:S47-S53
180. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S85-S99
181. Sheppard P, Bending J, Huber J Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. Practical Diabetes International 2005;22:15-22
182. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-416
183. Garber AJ Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. Diabetes, obesity & metabolism 2014;16:193-205
184. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients

with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. The American journal of managed care 2008;14:468-475
185. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. Diabetes technology & therapeutics 2009;11:775-784
186. Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. BMJ (Clinical research ed) 2012;344:e486
187. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen, II, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. The Cochrane database of systematic reviews 2012;1:CD005060
188. Zhu H, Zhu Y, Leung SW Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ open 2016;6:e010524
189. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of diabetes science and technology 2018;12:183-189
190. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes care 2011;34:262-267
191. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. Diabetes care 2013;36:2887-2894
192. Xu Y, Tan DHY, Lee JY Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. International journal of clinical practice 2019;73:e13357
193. Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2017
194. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes care 2001;24:561-587
195. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, et al. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. The Diabetes educator 2000;26:981-989
196. Bina DM, Anderson RL, Johnson ML, et al. Clinical impact of prandial state, exercise, and site preparation on the equivalence of alternative-site blood glucose testing. Diabetes care 2003;26:981-985
197. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes care 2019;42:1593-1603
198. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice 2008;82:73-79
199. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of diabetes science and technology 2011;5:668-675
200. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Annals of internal medicine 2017;167:365-374

201. Park C, Le QA The Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis. Diabetes technology & therapeutics 2018;20:613-621
202. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:2262-2272
203. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders 2017;8:55-73
204. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2019;42:1178-1184
205. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. BMJ open diabetes research & care 2020;8
206. Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. Diabetes & vascular disease research 2019;16:385-395
207. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2017;117:1659-1679
208. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine 2009;151:306-314
209. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, et al. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. Am J Clin Nutr 2018;108:300-331
210. de Carvalho GB, Dias-Vasconcelos NL, Santos RKF, et al. Effect of different dietary patterns on glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Critical reviews in food science and nutrition 2020;60:1999-2010
211. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes care 2006;29:2102-2107
212. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2015;115:1447-1463
213. Kahan S, Fujioka K Obesity Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association 2017;30:250-257
214. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014;311:2297-2304
215. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:239-252
216. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes/metabolism research and reviews 2017;33

217. Pan Y, Guo LL, Jin HM Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2008;88:660-666
218. Robertson L, Waugh N, Robertson A Protein restriction for diabetic renal disease. The Cochrane database of systematic reviews 2007:CD002181
219. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes care 2019;42:731-754
220. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018;378:e34
221. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:309-318
222. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1-e23
223. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2011;34:703-709
224. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1754-1761
225. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2017;117:1637-1658
226. Association AD 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021;44:S53-S72
227. Li Z, Hu Y, Yan R, et al. Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. Med Sci Monit 2018;24:7170-7177
228. Zhou Z, Zhou R, Li K, et al. Effects of tai chi on physiology, balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med 2019;51:405-417
229. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:123-132
230. Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018;33:811-829
231. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med 2019;62:98-103
232. Kearney ML, Thyfault JP Exercise and Postprandial Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Curr Diabetes Rev 2016;12:199-210
233. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, et al. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-1799
234. Espeland MA, Rejeski WJ, West DS, et al. Intensive Weight Loss Intervention in Individuals Ages 65 Years or Older: Results from the Look AHEAD Type 2 Diabetes Trial. Journal of the American Geriatrics Society 2013;61:912-922
235. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2013;369:145-154
236. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-154
237. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and

changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:913-921
238. service Udohah: <Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf>. 2019
239. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42:S46-s60
240. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. Diabetes Care 2016;39:964-972
241. AHA/ACSM Joint Position Statement: Recommendations for Cardiovascular Screening, Staffing, and Emergency Policies at Health/Fitness Facilities. Medicine & Science in Sports & Exercise 1998;30:1009-1018
242. Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, et al. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. Bmj 2020;370:m2031
243. Atakan MM, Li Y, Kosar SN, et al. Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. Int J Environ Res Public Health 2021;18
244. Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. J Appl Physiol (1985) 2011;111:1554-1560
245. Exercise and Type 2 Diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint Position Statement. Medicine & Science in Sports & Exercise 2010;42:2282-2303
246. Yang JJ, Yu D, Wen W, et al. Tobacco Smoking and Mortality in Asia: A Pooled Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019;2:e191474
247. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013. Prev Med 2016;92:160-168
248. Bae J Differences in cigarette use behaviors by age at the time of diagnosis with diabetes from young adulthood to adulthood: results from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. J Prev Med Public Health 2013;46:249-260
249. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. Diab Vasc Dis Res 2017;14:265-276
250. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2016;15:158
251. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. Circulation 2015;132:1795-1804
252. Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Nephrol Dial Transplant 2017;32:475-487
253. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, et al. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. J Nephrol 2008;21:180-189
254. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255-323
255. Unal B, Critchley J, Capewell S Impact of smoking reduction on coronary heart disease mortality trends during 1981-2000 in England and Wales. Tob Induc Dis 2003;1:185
256. Tonstad S, Lawrence D Varenicline in smokers with diabetes: A pooled analysis of 15

randomized, placebo-controlled studies of varenicline. J Diabetes Investig 2017;8:93-100
257. West R Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. Psychol Health 2017;32:1018-1036
258. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. JAMA 2013;309:1014-1021
259. Winnicka L, Shenoy MA EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. J Gen Intern Med 2020;35:2130-2135
260. Reid RD, Malcolm J, Wooding E, et al. Prospective, Cluster-Randomized Trial to Implement the Ottawa Model for Smoking Cessation in Diabetes Education Programs in Ontario, Canada. Diabetes Care 2018;41:406-412
261. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:605-614
262. Bailey CJ, Turner RC Metformin. N Engl J Med 1996;334:574-579
263. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2010:CD002967
264. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. Diabet Med 2007;24:1160-1163
265. Wang JS, Lee IT, Lee WJ, et al. Glycemic excursions are positively associated with changes in duration of asymptomatic hypoglycemia after treatment intensification in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2016;113:108-115
266. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. 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
267. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
268. 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;358:2560-2572
269. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;322:1155-1166
270. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2005:CD003639
271. 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;290:486-494
272. Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46-55
273. Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clinical therapeutics 2011;33:1932-1942
274. 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 Endocrinol 2017;5:877-886
275. Lin WH, Yang CY, Kuo S, et al. Hepatic and cardiovascular safety of acarbose among type 2

diabetes patients with end-stage renal disease: A nationwide population-based longitudinal study. Diabetes Res Clin Pract 2021;172:108489
276. Chan CW, Yu CL, Lin JC, et al. Glitazones and alpha-glucosidase inhibitors as the second-line oral anti-diabetic agents added to metformin reduce cardiovascular risk in Type 2 diabetes patients: a nationwide cohort observational study. Cardiovascular diabetology 2018;17:20
277. Yki-Jarvinen H Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004;351:1106-1118
278. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28-38
279. Singh S, Loke YK, Furberg CD Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabetes care 2007;30:2148-2153
280. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-2443
281. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;374:1321-1331
282. 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;366:1279-1289
283. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. 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. Journal of the American College of Cardiology 2007;49:1772-1780
284. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke; a journal of cerebral circulation 2007;38:865-873
285. Liu CH, Lee TH, Lin YS, et al. Pioglitazone and PPAR-γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. Cardiovascular diabetology 2020;19:2
286. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2008:CD006739
287. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2564-2571
288. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2007;30:1979-1987
289. Amori RE, Lau J, Pittas AG Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206
290. Tkac I, Raz I Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2017;40:284-286
291. Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2019;394:1519-1529
292. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
293. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335

294. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2015;373:232-242
295. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin 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;321:69-79
296. 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 (Clinical research ed) 2016;352:i610
297. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016;374:1145-1154
298. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. Annals of internal medicine 2016;164:705-714
299. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, et al. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. Diabetes care 2016;39:726-734
300. Ou SM, Chen HT, Kuo SC, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risks in patients with pre-existing heart failure. Heart (British Cardiac Society) 2017;103:414-420
301. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine 2013;159:262-274
302. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2015;373:2117-2128
303. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-334
304. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657
305. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-357
306. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-1435
307. 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;393:31-39
308. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care 2020;43:487-493
309. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European heart journal 2020;41:255-323
310. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-2306
311. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes, obesity & metabolism 2020;22:1263-1277
312. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;381:841-851
313. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Diabe-

tes, obesity & metabolism 2002;4:201-208
314. Harris SB, Lank CN Recommendations from the Canadian Diabetes Association. 2003 guidelines for prevention and management of diabetes and related cardiovascular risk factors. Canadian family physician Medecin de famille canadien 2004;50:425-433
315. 中華民國衛生福利部衛授食字第 1071407073 號公告 [article online], Available from https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2018/08/%E8%A1%9B%E6%8E%88%E9%A3%9F%E5%AD%97%E7%AC%AC1071407073%E8%99%9F%E5%85%AC%E5%91%8A.pdf. Accessed May 31 2021
316. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. Diabetes Care 2008;31:1927-1932. doi: 1910.2337/dc1908-0075. Epub 2008 Jun 1912.
317. Hirsch IB Insulin analogues. N Engl J Med 2005;352:174-183. doi: 110.1056/NEJMra040832.
318. Lin CH, Hsieh SH, Sun JH, et al. Glucose Variability and β - Cell Response by GLP-1 Analogue added-on CSII for Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Sci Rep 2015;5:16968.:10.1038/srep16968.
319. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S111-S124. doi: 110.2337/dc2321-S2009.
320. Cryer PE Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948. doi: 910.1007/s00125-00002-00822-00129. Epub 02002 Apr 00126.
321. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:182-188. doi: 110.7326/0003-4819-7131-7323-199908030-199900004.
322. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-1730. doi: 1710.1056/NEJMoa075392. Epub 072007 Sep 075321.
323. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al. Insulin Access and Affordability Working Group: Conclusions and Recommendations. Diabetes Care 2018;41:1299-1311. doi: 1210.2337/dci1218-0019. Epub 2018 May 1298.
324. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. Jama 2018;320:53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.
325. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853.
326. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes Care 2008;31:20-25. doi: 10.2337/dc2307-1122. Epub 2007 Oct 2312.
327. Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. Diabetes care 2012;35:2174-2181
328. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2763-2773. doi: 2710.2337/dc2714-0876. Epub 2014 Jul 2710.
329. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin

combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;384:2228-2234. doi: 2210.1016/S0140-6736(2214)61335-61330. Epub 62014 Sep 61311.
330. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care 2017;40:614-624. doi: 610.2337/dc2316-1957.
331. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation 1993;91:301-307
332. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. The Lancet 2002;359:824-830
333. Nauck MA Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. The American journal of medicine 2011;124:S3-S18
334. Brunton SA, Wysham CH GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. Postgrad Med 2020;132:3-14
335. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011;141:150-156
336. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. Diabetes Obes Metab 2020;22:699-704
337. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. British journal of clinical pharmacology 2009;68:898-905
338. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-322
339. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2019;394:121-130
340. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
341. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. Diabetes Care 2021;44:290-296
342. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39:1972-1980
343. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39:2026-2035
344. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
345. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257
346. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. JAMA 2018;319:266-278
347. Lee WJ, Wang W, Lee YC, et al. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m2. Journal of gastrointestinal surgery : official

journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2008;12:945-952
348. Lee WJ, Chong K, Chen CY, et al. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index <35 kg/m2. Obesity surgery 2011;21:889-895
349. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. Diabet Med 2013;30:e127-134
350. Huang CK, Shabbir A, Lo CH, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35. Obesity surgery 2011;21:1344-1349
351. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Annals of surgery 1995;222:339-350; discussion 350-332
352. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-1737
353. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741-752
354. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. Diabetes care 2010;33:1933-1939
355. Lee WJ, Chong K, Lee YC, et al. Effects of obesity surgery on type 2 diabetes mellitus Asian patients. World journal of surgery 2009;33:1895-1903
356. 李威傑：病態性肥胖及糖尿病的外科治療與照護 (減重及糖尿病手術病人的照護). 新北市 , 易利圖書 , 2014
357. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. The American journal of medicine 2009;122:248-256 e245
358. Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 2011;146:143-148
359. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. Endocr Pract 2008;14 Suppl 1:1-83
360. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Annals of surgery 2003;238:467-484; discussion 484-465
361. Lee WJ, Ser KH, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. Surgery 2010;147:664-669
362. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2013;36:20-26
363. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery 2013;9:379-384
364. Thaler JP, Cummings DE Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology 2009;150:2518-2525
365. Bose M, Olivan B, Teixeira J, et al. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? Obesity surgery 2009;19:217-229
366. Batterham RL, Cummings DE Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. Diabetes care 2016;39:893-901
367. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr 1992;55:615S-619S
368. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes care 2016;39:861-877

369. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery 2007;142:621-632; discussion 632-625
370. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity 2013;21
371. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. Obesity (Silver Spring, Md) 2020;28:O1-O58
372. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4823-4843
373. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes care 2009;32:2133-2135
374. Pournaras DJ, Aasheim ET, Sovik TT, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. The British journal of surgery 2012;99:100-103
375. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery 2010;6:254-259
376. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. Diabetes care 2011;34:1295-1300
377. Kashyap SR, Schauer P Clinical considerations for the management of residual diabetes following bariatric surgery. Diabetes, obesity & metabolism 2012;14:773-779
378. Khanna V, Kashyap SR Clinical Management of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery. Current atherosclerosis reports 2015;17:59
379. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:549-559
380. Kashyap SR, Kheniser K, Aminian A, et al. Double-blinded, randomized, and controlled study on the effects of canagliflozin after bariatric surgery: A pilot study. Obesity science & practice 2020;6:255-263
381. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. British medical journal 1973;2:578-580
382. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med 2011;28:508-515
383. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. The American journal of medicine 1999;106:399-403
384. Crandall ED Letter: Serum sodium response to hyperglycemia. N Engl J Med 1974;290:465
385. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes care 2001;24:131-153
386. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes care 2001;24:154-161
387. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. The Medical clinics of North America 2017;101:587-606
388. Dhatariya KK, Vellanki P Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar

State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). Current diabetes reports 2017;17:33
389. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes care 2009;32:1335-1343
390. Umpierrez G, Korytkowski M Diabetic emergencies- ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol 2016;12:222-232
391. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, et al. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality- United States, 2000-2014. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2018;67:362-365
392. Pasquel FJ, Umpierrez GE Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes care 2014;37:3124-3131
393. Wang J, Williams DE, Narayan KM, et al. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. Diabetes care 2006;29:2018-2022
394. Irl B Hirsch ME, David M Nathan, Jean E Mulder Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis-Literature review current through Jun 2021. UptoDate
395. Modi A, Agrawal A, Morgan F Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. Current diabetes reviews 2016;
396. Huang CC, Weng SF, Tsai KT, et al. Long-term Mortality Risk After Hyperglycemic Crisis Episodes in Geriatric Patients With Diabetes: A National Population-Based Cohort Study. Diabetes care 2015;38:746-751
397. Kao Y, Hsu CC, Weng SF, et al. Subsequent mortality after hyperglycemic crisis episode in the non-elderly: a national population-based cohort study. Endocrine 2016;51:72-82
398. Lin CH, Yeh NC, Wang JJ, et al. Effect of Chronic Pancreatitis on Complications and Mortality in DM Patients: A 10-year Nationwide Cohort Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2020;105
399. Chen HF, Wang CY, Lee HY, et al. Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-year period. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2010;49:729-737
400. Wang CY, Lin CL, Huang TS, et al. Inertia on hypoglycemia: highlight from a Taiwan subgroup analysis of Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:61-67
401. Sheen YJ, Sheu WH Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2016;116:279-287
402. Lin CH, Sheu WH Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. J Intern Med 2013;273:102-110
403. Philip E Cryer IBH, Jean E Mulder Hypoglycemia in adults with diabetes mellitus.Literature review current through: Jun 2021. UptoDate.
404. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S73-s84
405. 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;358:2545-2559
406. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011;364:818-828
407. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
408. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572
409. Li CY, Kuo CL, Chang YH, et al. Association between trajectory of severe hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes: A population-based study. Journal of epidemiology 2021;

410. Hung YC, Lin CC, Chen HJ, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. Osteoporos Int 2017;28:2053-2060
411. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Circulation 2009;119:351-357
412. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes care 2013;36:1384-1395
413. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA(1c) for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes care 2017;40:1622-1630
414. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes care 2012;35:787-793
415. Lai SW, Chang WC, Lin CL, et al. Low ambient temperatures correlate with increased risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: An ecological study in Taiwan. Medicine 2020;99:e19287
416. Pandya N, Thompson S, Sambamoorthi U The prevalence and persistence of sliding scale insulin use among newly admitted elderly nursing home residents with diabetes mellitus. J Am Med Dir Assoc 2008;9:663-669
417. Kornelius E, Yang YS, Lo SC, et al. Progress of diabetes severity associated with severe hypoglycemia in Taiwan. The American journal of managed care 2018;24:e99-e106
418. Lee YL, Yen SJ, Shin SJ, et al. Severe Hypoglycemia as a Predictor of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. International journal of environmental research and public health 2019;16
419. Hsiao CC, Tu HT, Lin CH, et al. Temporal Trends of Severe Hypoglycemia and Subsequent Mortality in Patients with Advanced Diabetic Kidney Diseases Transitioning to Dialysis. Journal of clinical medicine 2019;8
420. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:709-728
421. Hsieh MC, Hsieh YT, Cho TJ, et al. Remission of diabetic nephropathy in type 2 diabetic Asian population: role of tight glucose and blood pressure control. European journal of clinical investigation 2011;41:870-878
422. Chiang C-E, Wang T-D, Ueng K-C, et al. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the management of hypertension. Journal of the Chinese Medical Association 2015;78:1-47
423. Hsu C-C, Tu S-T, Sheu WH-H 2019 diabetes atlas: Achievements and challenges in diabetes care in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association 2019;118:S130-S134
424. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is isolated home hypertension as opposed to isolated office hypertension a sign of greater cardiovascular risk? Archives of Internal Medicine 2001;161:2205-2211
425. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the

Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005;111:1777-1783
426. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. Journal of hypertension 2013;31:455-468
427. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care 2017;40:1273-1284
428. Scheen A, Paquot N, Lefebvre P United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 10 years later. Revue medicale de Liege 2008;63:624-629
429. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2008;359:1565-1576
430. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama 2014;311:507-520
431. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama 2015;313:603-615
432. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;
433. Brunström M, Carlberg B Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. bmj 2016;352
434. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011;123:2799-2810
435. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10–Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of hypertension 2017;35:922-944
436. Group SR A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. New England Journal of Medicine 2015;373:2103-2116
437. Group AS Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 2010;362:1575-1585
438. Bakris GL The implications of blood pressure measurement methods on treatment targets for blood pressure. Circulation 2016;134:904-905
439. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. The Lancet 1998;351:1755-1762
440. Park S, Kario K, Park C-G, et al. Target blood pressure in patients with diabetes: Asian perspective. Yonsei medical journal 2016;57:1307
441. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2020;41:255-323
442. Chiang C-E, Wang T-D, Lin T-H, et al. The 2017 focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension. Acta Cardiologica Sinica 2017;33:213
443. Association AD: Introduction: Standards of medical care in diabetes—2021. Am Diabetes Assoc, 2021
444. Drawz PE, Ix JH BP measurement in clinical practice: time to SPRINT to guideline-recommended

protocols. Journal of the American Society of Nephrology 2018;29:383-388
445. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension 2010;55:195-200
446. Agarwal R Implications of blood pressure measurement technique for implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Journal of the American Heart Association 2017;6:e004536
447. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. New England journal of medicine 2001;344:3-10
448. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. Journal of the American college of cardiology 2011;57:1299-1313
449. Toledo E, Hu FB, Estruch R, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. BMC medicine 2013;11:1-10
450. Catala-Lopez F, Macias Saint-Gerons D, Gonzalez-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin–angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. PLoS medicine 2016;13:e1001971
451. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. The Lancet 2015;385:2047-2056
452. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. The Journal of Clinical Hypertension 2004;6:116-125
453. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. Journal of the American College of Cardiology 2010;56:77-85
454. Trialists'Collaboration BPLT Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. Bmj 2008;336:1121-1123
455. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. New England Journal of Medicine 1993;329:1456-1462
456. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England journal of medicine 2001;345:861-869
457. Investigators HOPES Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. The lancet 2000;355:253-259
458. Investigators TRASiAiswcD Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Lancet 2008;372:1174-1183
459. Webster R, Salam A, De Silva HA, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. Jama 2018;320:566-579
460. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension 2009;53:646-653
461. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. New England Journal of Medicine 2013;369:1892-1903
462. Investigators O Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. New

England Journal of Medicine 2008;358:1547-1559
463. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. Hypertension 2012;59:893-898
464. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. Jama 2015;314:884-894
465. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. The Lancet 2015;386:2059-2068
466. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. European heart journal 2016;37:2105-2114
467. Mancia G, Verdecchia P Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. Circulation research 2015;116:1034-1045
468. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of time of day of blood pressure–lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2011;34:1270-1276
469. Kim MK, Ko S-H, Kim B-Y, et al. 2019 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea. Diabetes & metabolism journal 2019;43:398
470. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357
471. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). Hypertension Research 2019;42:1235-1481
472. Kim K-i, Ihm S-H, Kim G-H, et al. 2018 Korean society of hypertension guidelines for the management of hypertension: part III-hypertension in special situations. Clinical hypertension 2019;25:1-14
473. Of DAOTR Executive Summary of the DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care-2018. Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi 2020;119:577-586
474. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. Canadian Family Physician 2019;65:14-24
475. U.S. Department of Veteran Affairs USDoD VA/DoD clinical practice guidelines: management of diabetes mellitus in primary care. https://wwwhealthqualityvagov/guidelines/CD/diabetes/ 2019;
476. Singapore. MoH MOH clinical practice guidelines on hypertension. (2017). https://wwwmohgovsg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/cpgmed_hypertension 2019;
477. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2018;71:e127-e248
478. Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2016. Diabetology international 2018;9:1-45
479. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology–clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan–2015—executive summary. Endocrine Practice 2015;21:413-437
480. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of

hypertension in adults—2016. Medical Journal of Australia 2016;205:85-89
481. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ (Clinical research ed) 1998;316:823-828
482. Kirby RW, Anderson JW, Sieling B, et al. Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 1981;34:824-829
483. Anderson JW, Gilinsky NH, Deakins DA, et al. Lipid responses of hypercholesterolemic men to oat-bran and wheat-bran intake. Am J Clin Nutr 1991;54:678-683
484. Anderson JW, Spencer DB, Hamilton CC, et al. Oat-bran cereal lowers serum total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 1990;52:495-499
485. Anderson JW, Gustafson NJ, Spencer DB, et al. Serum lipid response of hypercholesterolemic men to single and divided doses of canned beans. Am J Clin Nutr 1990;51:1013-1019
486. Anderson JW, Story L, Sieling B, et al. Hypocholesterolemic effects of oat-bran or bean intake for hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 1984;40:1146-1155
487. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Endocr Pract 2017;23:1-87
488. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-125
489. 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. Lancet 2004;364:685-696
490. Gazi IF, Mikhailidis DP 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): response to Knopp. Diabetes Care 2006;29:2561; author reply 2561-2562
491. Sever PS, Poulter NR, Dahlof 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). Diabetes care 2005;28:1151-1157
492. 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. Diabetes care 2006;29:1220-1226
493. 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. Circulation 1998;98:2513-2519
494. 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. Lancet 2003;361:2005-2016
495. Pyorala 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). Diabetes care 1997;20:614-620
496. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969-2989
497. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled

trial. Lancet 2005;366:1849-1861
498. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, et al. Independent association between triglycerides and coronary artery disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. International journal of cardiology 2006;111:80-85
499. Barzi F, Patel A, Woodward M, et al. A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Annals of epidemiology 2005;15:405-413
500. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292-2333
501. Su TC, Hwang JJ, Huang KC, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Ethyl-Ester Omega-3 Fatty Acid in Taiwanese Hypertriglyceridemic Patients. J Atheroscler Thromb 2017;24:275-289
502. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New Engl J Med 2018;380:11-22
503. 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. Jama 2020;324:2268-2280
504. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New Engl J Med 2015;372:2387-2397
505. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574
506. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:692-694; author reply 694-695
507. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. Bmc Med 2015;13:123
508. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. J Clin Lipidol 2014;8:554-561
509. 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. The lancet Diabetes & endocrinology 2017;5:941-950
510. 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. The lancet Diabetes & endocrinology 2019;7:618-628
511. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267
512. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-742
513. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:1924-1929
514. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet (London, England) 2012;380:565-571
515. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688-697
516. Colwell JA Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 2004;4:87-106

517. Byrne RA, Colleran R Aspirin for secondary prevention of cardiovascular disease. Lancet 2020;395:1462-1463
518. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-1860
519. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141
520. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840
521. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-1539
522. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-1046
523. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-1518
524. American Diabetes A 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S125-S150
525. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140:e563-e595
526. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. The American journal of cardiology 2002;90:625-628
527. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S125-s150
528. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2020;141:e779-e806
529. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174-1183
530. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-2068
531. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? Curr Cardiol Rev 2012;8:77-84
532. 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;352:854-865
533. Roumie CL, Chipman J, Min JY, et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. Jama 2019;322:1167-1177
534. Komaru Y, Takeuchi T, Suzuki L, et al. Recurrent cardiovascular events in patients with newly diagnosed acute coronary syndrome: Influence of diabetes and its management with medication. Journal of diabetes and its complications 2020;34:107511

535. 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. The lancet Diabetes & endocrinology 2017;5:877-886
536. Vaccaro O, Lucisano G, Masulli M, et al. Cardiovascular Effects of Pioglitazone or Sulfonylureas According to Pretreatment Risk: Moving Toward Personalized Care. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2019;104:3296-3302
537. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2017;377:839-848
538. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
539. 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;394:121-130
540. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2017;377:1228-1239
541. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine 2015;373:2247-2257
542. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, et al. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2014;23:e99-105
543. Hung YC, Chiu LT, Huang HY, et al. Pioglitazone for primary stroke prevention in Asian patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective study. Cardiovascular diabetology 2020;19:94
544. Chen JM, Chang CW, Lin YC, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study. Journal of diabetes research 2014;2014:812628
545. Chang CH, Chang YC, Lin JW, et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1121-1129
546. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. Cardiovascular Benefits of Acarbose vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:3611-3619
547. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Annals of internal medicine 2015;163:663-672
548. Diener HC, Hankey GJ Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. Journal of the American College of Cardiology 2020;75:1804-1818
549. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010;362:800-811
550. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2012;344:e3564
551. Benn M, Emanuelsson F, Tybjærg-Hansen A, et al. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: a Mendelian randomisation study and meta-analysis. Diabetologia 2021;64:1492-1503
552. Kezerle L, Tsadok MA, Akriv A, et al. Pre-Diabetes Increases Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2021;77:875-884
553. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, et al. Get With the Guidelines-Stroke performance indicators:

surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. Circulation 2010;122:1116-1123
554. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:105-113
555. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010;376:112-123
556. Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. Stroke; a journal of cerebral circulation 2011;42:2611-2614
557. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Diabetes care 2007;30:1730-1735
558. Lee CH, Wu YL, Kuo JF, et al. Prevalence of diabetic macrovascular complications and related factors from 2005 to 2014 in Taiwan: A nationwide survey. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2019;118 Suppl 2:S96-S102
559. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2021;52:e364-e467
560. Lewis CE, Bantle JP, Bertoni AG, et al. History of Cardiovascular Disease, Intensive Lifestyle Intervention, and Cardiovascular Outcomes in the Look AHEAD Trial. Obesity (Silver Spring, Md) 2020;28:247-258
561. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
562. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-591
563. Gæde P, Oellgaard J, Kruuse C, et al. Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 Study. Diabetologia 2019;62:1575-1580
564. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ (Clinical research ed) 2000;321:405-412
565. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
566. Davis TM, Millns H, Stratton IM, et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. Archives of internal medicine 1999;159:1097-1103
567. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-1406
568. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139
569. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-2206
570. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes- 15-Year Follow-up. N Engl J Med 2019;380:2215-2224
571. Group AS, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011;364:818-828
572. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. Diabetes care 2016;39:701-708
573. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the

treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS medicine 2012;9:e1001204
574. Zhang K, Yang W, Dai H, et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2020;160:108001
575. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2020;6:CD012906
576. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2019;4:CD012368
577. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1463-1476
578. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2014;21:563-573
579. Asakura M, Kim J, Asanuma H, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Previous Myocardial Infarction and Mild Diabetes Mellitus Following Treatment With Pioglitazone: Reports of a Randomised Trial From The Japan Working Group for the Assessment Whether Pioglitazone Protects DM Patients Against Re-Infarction (PPAR Study). EClinicalMedicine 2018;4-5:10-24
580. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:887-897
581. Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020;105
582. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. JAMA neurology 2019;76:526-535
583. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
584. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-785
585. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. Stroke; a journal of cerebral circulation 2020;51:666-669
586. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke; a journal of cerebral circulation 2017;48:1218-1225
587. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
588. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:723-732
589. Rados DV, Falcetta MRR, Pinto LC, et al. All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Diabetes Res Clin Pract 2021;173:108688
590. Chen TH, Wang CC, Liu CH, et al. Similar Cardiovascular Outcomes Between Insulin Detemir and Insulin Glargine In Type 2 Diabetic Patients With Extremely Atherosclerotic Cardiovascular

Disease Risks. Endocr Pract 2020;26:818-829
591. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. International journal of cardiology 2016;218:50-58
592. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:418-435
593. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. Diabetes & vascular disease research 2014;11:133-173
594. Inglis SC, McMurray JJ, Böhm M, et al. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). European journal of heart failure 2010;12:698-705
595. Chen SC, Lee MY, Huang JC, et al. Association of diabetes mellitus with decline in ankle-brachial index among patients on hemodialysis: A 6-year follow-up study. PloS one 2017;12:e0175363
596. Levin ME Preventing amputation in the patient with diabetes. Diabetes care 1995;18:1383-1394
597. Lin LY, Hwu CM, Chu CH, et al. The ankle brachial index exhibits better association with cardiovascular outcomes than interarm systolic blood pressure difference in patients with type 2 diabetes. Medicine 2019;98:e15556
598. Hyun S, Forbang NI, Allison MA, et al. Ankle-brachial index, toe-brachial index, and cardiovascular mortality in persons with and without diabetes mellitus. Journal of vascular surgery 2014;60:390-395
599. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. Journal of vascular surgery 2004;40:1158-1165
600. Aboyans V, Thomas D, Lacroix P The cardiologist and smoking cessation. Current opinion in cardiology 2010;25:469-477
601. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-691
602. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. Annals of internal medicine 2009;150:447-454
603. Yang TL, Lin LY, Huang CC, et al. Association of Statin Use and Reduced Risk of Lower-Extremity Amputation Among Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Observation. Diabetes care 2016;39:e54-55
604. Chang LH, Hwu CM, Chu CH, et al. The Ankle Brachial Index Exhibits Better Association of Cardiovascular Prognosis Than Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes. The American journal of the medical sciences 2016;351:492-498
605. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes care 2002;25:894-899
606. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. Diabetes care 2002;25:113-120
607. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex : 1979) 2018;71:e13-e115
608. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal 2018;39:3021-3104

609. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-1717
610. Sobel M, Verhaeghe R Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:815S-843S
611. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of vascular surgery 2007;45 Suppl S:S5-67
612. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes care 2003;26:3333-3341
613. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2013;34:3035-3087
614. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology 2017;69:e71-126
615. Wang CC, Wu CK, Tsai ML, et al. 2019 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. Acta Cardiol Sin 2019;35:244-283
616. Chen LJ, Hung CL, Yeh HI, et al. The utilization and prognostic impact of B-type Natriuretic Peptide in hospitalized acute decompensated heart failure in an Asian population. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:178
617. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128:e240-327
618. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation 2019;140:e294-e324
619. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J 2018;39:2780-2792
620. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018;28:1081-1091
621. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. Circ J 2011;75:2833-2839
622. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation 2001;103:2668-2673
623. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, et al. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:1765-1774
624. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021;
625. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail 2011;4:53-58
626. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med 2017;166:191-200
627. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2005;149:168-174
628. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation 2014;130:1579-1588

629. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. Jama 2013;310:2050-2060
630. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. Circulation 2020;142:1205-1218
631. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008
632. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424
633. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. JAMA Cardiol 2017;2:1025-1029
634. Lehrke M, Marx N Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Med 2017;130:S40-s50
635. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes care 2004;27:2540-2553
636. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960) 2004;122:552-563
637. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 2005;112:799-805
638. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes care 2003;26:2653-2664
639. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C, Jr., et al. Implementation and Evaluation of a Large-Scale Teleretinal Diabetic Retinopathy Screening Program in the Los Angeles County Department of Health Services. JAMA internal medicine 2017;177:642-649
640. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digit Med 2018;1:39
641. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Jama 2000;283:889-896
642. Klein R Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. Lancet 2003;361:190-191
643. Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2017;376:1507-1516
644. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. Lancet 2003;361:195-200
645. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes care 2017;40:412-418
646. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. JAMA 2016;316:602-610
647. de Boer IH Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes care 2014;37:24-30
648. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37:2864-2883
649. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis 2016;67:Svii, S1-305
650. International Diabetes Federation, 2015 Diabetes Atlas. [article online], https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh- edition.html.
651. Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. Jama 2003;290:1345-1350
652. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney

disease. Supple 3: p. 1-150. [article online], Kidney Int 2013.
653. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes care 2018;41:S105-S118
654. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. Journal of hypertension 2011;29:1802-1809
655. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes care 2009;32:1497-1502
656. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2003;289:3273-3277
657. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. Clinical and experimental nephrology 2014;18:305-312
658. Hsieh YT, Kuo JF, Su SL, et al. Subnormal Estimated Glomerular Filtration Rate Strongly Predict Incident Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Chinese Population With Normoalbuminuria. Medicine 2016;95:e2200
659. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes 2006;55:1832-1839
660. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2006;1:761-767
661. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2012;60:770-778
662. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. Diabetes care 2016;39:2278-2287
663. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Diabetologia 2012;55:3163-3172
664. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. Diabetes care 2011;34:982-987
665. Hsu CC, Hwang SJ, Tai TY, et al. Cigarette smoking and proteinuria in Taiwanese men with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2010;27:295-302
666. Chung HF, Al Mamun A, Huang MC, et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. Journal of diabetes 2017;9:983-993
667. Sheen YJ, Lin JL, Li TC, et al. Systolic blood pressure as a predictor of incident albuminuria and rapid renal function decline in type 2 diabetic patients. Journal of diabetes and its complications 2014;28:779-784
668. Hung CC, Lin HY, Hwang DY, et al. Diabetic Retinopathy and Clinical Parameters Favoring the Presence of Diabetic Nephropathy could Predict Renal Outcome in Patients with Diabetic Kidney Disease. Scientific reports 2017;7:1236
669. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. Hepatology (Baltimore, Md) 2014;59:1293-1302
670. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. Kidney Int 2017;92:388-396
671. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in

type 1 diabetes. N Engl J Med 2011;365:2366-2376
672. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:793-800
673. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:431-437
674. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
675. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2015;87:649-659
676. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
677. Siraj ES, Rubin DJ, Riddle MC, et al. Insulin Dose and Cardiovascular Mortality in the ACCORD Trial. Diabetes care 2015;38:2000-2008
678. Lee YL, Chen BK, Lin KD, et al. The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2015;108:448-455
679. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Archives of internal medicine 2011;171:1920-1927
680. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017;136:249-259
681. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2240-2249
682. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2017;28:368-375
683. Avogaro A, Fadini GP The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. Diabetes care 2014;37:2884-2894
684. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446
685. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2021;
686. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:22-31
687. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219-2229
688. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.
689. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes care 2018;41:S73-S85
690. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2017;28:2263-

2274
691. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama 2015;313:603-615
692. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ (Clinical research ed) 1998;317:703-713
693. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2015;10:2159-2169
694. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869
695. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860
696. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-878
697. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2020;98:S1-S115
698. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary. Endocr Pract 2020;26:107-139
699. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2020;105
700. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S86-s104
701. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 2016;253:281-344
702. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep 2014;14:528
703. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes care 2014;37:31-38
704. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-430
705. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes care 2017;40:136-154
706. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2001;18:268-273
707. Lacigova S, Brozova J, Cechurova D, et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia 2016;160:111-117
708. Cha SA, Yun JS, Lim TS, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. PloS one 2016;11:e0164807
709. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality

risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes care 2010;33:1578-1584
710. Divisova S, Vlckova E, Hnojcikova M, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. J Peripher Nerv Syst 2012;17:341-350
711. Freeman R Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2009;9:423-431
712. Wang CL, Wang M, Lin MC, et al. Foot complications in people with diabetes: a community-based study in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2000;99:5-10
713. Hsu WC, Chiu YH, Chiu HC, et al. Two-stage community-based screening model for estimating prevalence of diabetic polyneuropathy (KCIS no. 6). Neuroepidemiology 2005;25:1-7
714. Yang CP, Lin CC, Li CI, et al. Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Taiwan Diabetes Study. Medicine 2015;94:e1783
715. Lee CM, Chang CC, Pan MY, et al. Insufficient early detection of peripheral neurovasculopathy and associated factors in rural diabetes residents of Taiwan: a cross-sectional study. BMC endocrine disorders 2014;14:89
716. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes care 2014;37:2643-2646
717. Malik RA, Aldinc E, Chan SP, et al. Perceptions of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in South-East Asia: Results from Patient and Physician Surveys. Advances in therapy 2017;34:1426-1437
718. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995;38:869-880
719. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 1998;41:416-423
720. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes Care 2010;33:1090-1096
721. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). Circulation 2009;119:2886-2893
722. Lai YR, Huang CC, Chiu WC, et al. HbA1C Variability Is Strongly Associated With the Severity of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes After Longer Diabetes Duration. Front Neurosci 2019;13:458
723. Lai YR, Chiu WC, Huang CC, et al. HbA1C Variability Is Strongly Associated With the Severity of Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes. Front Neurosci 2019;13:90
724. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD007543
725. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. Journal of diabetes and its complications 2006;20:216-223
726. Ahn S, Song R Effects of Tai Chi Exercise on glucose control, neuropathy scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy. Journal of alternative and complementary medicine 2012;18:1172-1178
727. Lai YJ, Hu HY, Lin CH, et al. Incidence and risk factors of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes in Taiwan, 2001-2010. Journal of diabetes 2015;7:260-267
728. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med

2017;376:2367-2375
729. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:79-92
730. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 2017;88:1958-1967
731. Vinik AI CLINICAL PRACTICE. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. N Engl J Med 2016;374:1455-1464
732. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013;108:18-37; quiz 38
733. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. Gastroenterology 2011;141:486-498, 498 e481-487
734. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, et al. Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2006;18:18-27
735. McCallum RW, Snape W, Brody F, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:947-954; quiz e116
736. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes care 1999;22:382-387
737. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, et al. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. Diabetes care 2009;32:275-280
738. Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. BMJ open diabetes research & care 2019;7:e000795
739. Geiss LS, Li Y, Hora I, et al. Resurgence of Diabetes-Related Nontraumatic Lower-Extremity Amputation in the Young and Middle-Aged Adult U.S. Population. Diabetes care 2019;42:50-54
740. Lin CW, Hsu BR, Tsai JS, et al. Effect of limb preservation status and body mass index on the survival of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. Journal of diabetes and its complications 2017;31:180-185
741. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:e132-173
742. Schaper NC Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. Diabetes/metabolism research and reviews 2004;20 Suppl 1:S90-95
743. Chen IW, Yang HM, Chiu CH, et al. Clinical Characteristics and Risk Factor Analysis for Lower-Extremity Amputations in Diabetic Patients With Foot Ulcer Complicated by Necrotizing Fasciitis. Medicine 2015;94:e1957
744. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? Diabet Med 2011;28:191-194
745. Ger R Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. Surgery, gynecology & obstetrics 1984;158:213-215
746. Lepäntalo M, Biancari F, Tukiainen E Never amputate without consultation of a vascular surgeon. Diabetes/metabolism research and reviews 2000;16 Suppl 1:S27-32
747. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, et al. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. The British journal of surgery 2001;88:4-21

748. Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ, et al. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. Diabet Med 2001;18:229-234
749. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. Diabetes care 2008;31:637-642
750. Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and ulcer area. Diabetes care 2007;30:660-663
751. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, et al. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2014;48:440-446
752. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes/metabolism research and reviews 2012;28 Suppl 1:218-224
753. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. Diabetes/metabolism research and reviews 2016;32 Suppl 1:128-135
754. Wallin L, Björnsson H, Stenström A Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers. Acta orthopaedica Scandinavica 1989;60:40-44
755. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, et al. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. Journal of vascular surgery 2013;58:814-826
756. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. Diabetes/metabolism research and reviews 2016;32 Suppl 1:136-144
757. Lin CW, Hsu LA, Chen CC, et al. C-reactive protein as an outcome predictor for percutaneous transluminal angioplasty in diabetic patients with peripheral arterial disease and infected foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract 2010;90:167-172
758. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007;50:18-25
759. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, et al. Home-based walking exercise in peripheral artery disease: 12-month follow-up of the GOALS randomized trial. Journal of the American Heart Association 2014;3:e000711
760. Niazi K, Khan TH, Easley KA Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2006;68:788-792
761. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. Vascular medicine (London, England) 2014;19:307-314
762. Takahara M, Kaneto H, Iida O, et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. Diabetes care 2010;33:2538-2542
763. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. European heart journal 2014;35:2864-2872
764. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galiñanes EL, et al. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. Circulation Cardiovascular interventions 2013;6:694-700
765. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a

systematic review. Diabetes/metabolism research and reviews 2012;28:574-600
766. Lin CW, Hung SY, Huang CH, et al. Diabetic Foot Infection Presenting Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Unique Disorder of Systemic Reaction from Infection of the Most Distal Body. J Clin Med 2019;8
767. Lin CW, Yang HM, Hung SY, et al. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. BMC Fam Pract 2021;22:16
768. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism 2012;14:634-643
769. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med 2015;32:1134-1142
770. Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. European journal of epidemiology 2012;27:319-332
771. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2011;22:1367-1376
772. Liao CC, Lin CS, Shih CC, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. Diabetes care 2014;37:2246-2252
773. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. American journal of epidemiology 2007;166:495-505
774. Vestergaard P Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-444
775. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2015;100:4059-4066
776. Chang TJ, Jiang YD, Chang CH, et al. Accountability, utilization and providers for diabetes management in Taiwan, 2000-2009: an analysis of the National Health Insurance database. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2012;111:605-616
777. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. European journal of endocrinology 2016;174:115-124
778. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2017;102:3621-3634
779. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2010;95:134-142
780. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nature reviews Endocrinology 2017;13:208-219
781. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes care 2011;34:2474-2476
782. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Diabetes/metabolism research and reviews 2017;33
783. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation

between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2014;25:2359-2381
784. Wang TT, Chen TH, Wang PE, et al. A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12,123 middle-aged Taiwanese (KCIS No. 21). J Clin Periodontol 2009;36:372-379
785. Lee CY, Kuan YH, Tsai YF, et al. Correlation between diabetes mellitus and periodontitis in Taiwan: A nationwide cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2019;150:245-252
786. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. Diabetes Res Clin Pract 2018;137:231-241
787. Eke P, Thornton-Evans G, Wei L, et al. Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. Journal of dental research 2010;89:1208-1213
788. Collaborators GOD, Bernabe E, Marcenes W, et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study. Journal of dental research 2020;99:362-373
789. Tatakis DN, Kumar PS Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Dental Clinics 2005;49:491-516
790. Abdalla-Aslan R, Findler M, Levin L, et al. Where periodontitis meets metabolic syndrome—The role of common health-related risk factors. Journal of oral rehabilitation 2019;46:647-656
791. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. Periodontology 2000 2020;83:59-65
792. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. Journal of clinical periodontology 2007;34:294-298
793. Graziani F, Gennai S, Solini A, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. Journal of Clinical Periodontology 2018;45:167-187
794. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of periodontology 1996;67:1085-1093
795. Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004;27:615-615
796. Teeuw WJ, Kosho MX, Poland DC, et al. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Research and Care 2017;5:e000326
797. Wright D, Muirhead V, Weston-Price S, et al. Type 2 diabetes risk screening in dental practice settings: a pilot study. British dental journal 2014;216:E15-E15
798. Yuan K, Chang Cj, Hsu Pc, et al. Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. Journal of periodontal research 2001;36:18-24
799. Wang TT, Chen THH, Wang PE, et al. A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12,123 middle-aged Taiwanese (KCIS No. 21). Journal of clinical periodontology 2009;36:372-379
800. Lee C-Y, Kuan Y-H, Tsai Y-F, et al. Correlation between diabetes mellitus and periodontitis in Taiwan: A nationwide cohort study. Diabetes research and clinical practice 2019;150:245-252
801. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. Diabetes research and clinical practice 2018;137:231-241
802. Toda K, Mizutani K, Minami I, et al. Effects of oral health instructions on glycemic control

and oral health status of periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A preliminary observation. Journal of dental sciences 2019;14:171
803. Grossi SG, Genco RJ Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. Annals of periodontology 1998;3:51-61
804. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;
805. Spangler L, Reid RJ, Inge R, et al. Cross-sectional study of periodontal care and glycosylated hemoglobin in an insured population. Diabetes Care 2010;33:1753-1758
806. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, et al. Evaluation of periodontal status and effectiveness of non-surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan for a 1-year period. Journal of periodontology 2012;83:621-628
807. Syrjälä AMH, Kneckt MC, Knuuttila ML Dental self-efficacy as a determinant to oral health behaviour, oral hygiene and HbA1c level among diabetic patients. Journal of clinical periodontology 1999;26:616-621
808. Amadou A, Freisling H, Jenab M, et al. Prevalent diabetes and risk of total, colorectal, prostate and breast cancers in an ageing population: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. Br J Cancer 2021;124:1882-1890
809. Jian Gang P, Mo L, Lu Y, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis. Endocr Res 2015;40:54-61
810. Tseng CH Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. Diabetes care 2004;27:1605-1609
811. Tseng CH, Chong CK, Tai TY Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006. Diabetologia 2009;52:240-246
812. Tseng CH Diabetes conveys a higher risk of gastric cancer mortality despite an age-standardised decreasing trend in the general population in Taiwan. Gut 2011;60:774-779
813. Tseng CH Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. Diabetologia 2011;54:2009-2015
814. Tseng CH Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. European journal of endocrinology 2012;167:409-416
815. Tseng CH, Chen CJ, Landolph JR, Jr. Diabetes and cancer: epidemiological, clinical, and experimental perspectives. Experimental diabetes research 2012;2012:101802
816. Tseng CH New-onset diabetes with a history of dyslipidemia predicts pancreatic cancer. Pancreas 2013;42:42-48
817. Lin HW, Tseng CH A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. International journal of endocrinology 2014;2014:719578
818. Tseng CH Metformin and endometrial cancer risk in Chinese women with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. Gynecologic oncology 2015;138:147-153
819. Tseng CH Type 2 Diabetes Mellitus and Kidney Cancer Risk: A Retrospective Cohort Analysis of the National Health Insurance. PloS one 2015;10:e0142480
820. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. Journal of environmental science and health Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews 2015;33:67-124
821. Tseng CH Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2016;52:19-25
822. Long XJ, Lin S, Sun YN, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in Asian countries: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:4097-4100
823. Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. Diabetologia

2017;60:1022-1032
824. Tseng CH Diabetes and risk of prostate cancer: a study using the National Health Insurance. Diabetes care 2011;34:616-621
825. Tseng CH Prostate cancer mortality in Taiwanese men: increasing age-standardized trend in general population and increased risk in diabetic men. Ann Med 2011;43:142-150
826. Tseng CH Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. PloS one 2012;7:e53096
827. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. American journal of epidemiology 2007;166:196-203
828. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:647-652
829. White DL, Ratziu V, El-Serag HB Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2008;49:831-844
830. Chen HF, Li CY, Chen P, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 2006;69:146-152
831. Hu TH SW, Yang CC, Chen SLS, Yeh YP, Chen HH. Changhua-Integrated Program to Stop Hepatitis C Infection (CHIPS-C) of Taiwan. In EASL 2021, poster presentation.
832. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis 2012;206:469-477
833. Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. Hepatology (Baltimore, Md) 2014;60:807-814
834. Chang KC, Hung CH, Lu SN, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. J Antimicrob Chemother 2012;67:2766-2772
835. Chang KC, Wu YY, Hung CH, et al. Clinical-guide risk prediction of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy. Br J Cancer 2013;109:2481-2488
836. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, et al. The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol 2019;56:341-354
837. Ciancio A, Ribaldone DG, Dotta A, et al. Long-term follow-up of diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral agents. Liver Int 2021;41:276-287
838. Li J, Gordon SC, Rupp LB, et al. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:599-608
839. Sacco M, Saracco GM The impact of direct-acting antiviral treatment on glycemic homeostasis in patients with chronic hepatitis C. Minerva Gastroenterol (Torino) 2021;67:264-272
840. Ribaldone DG, Sacco M, Saracco GM The Effect of Viral Clearance Achieved by Direct-Acting Antiviral Agents on Hepatitis C Virus Positive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Word of Caution after the Initial Enthusiasm. J Clin Med 2020;9
841. World Health O: Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. Geneva, World Health Organization, 2016
842. Ministry of Health and Welfare EYRT: Taiwan Hepatitis C Policy Guidelines 2018-2025. Taipei City, 2019
843. C 型肝炎全口服新藥專區 [article online], Available from https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=A4EFF6CD1C4891CA&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Dec. 27 2021

844. 成人預防保健 [article online], Available from https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=189. Accessed Dec. 27 2021
845. Marie N, Fleming T, Robinson M Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study Lancet 2014;384:766-781
846. Tsai W-L, Yang C-Y, Lin S-F, et al. Impact of obesity on medical problems and quality of life in Taiwan. Am J Epidemiol 2004;160:557-565
847. Tseng C-H Body mass index and blood pressure in adult type 2 diabetic patients in Taiwan. Circ J 2007;71:1749-1754
848. Satoru S, Chang HH, Pinstrup-Andersen P Understanding the differences in obesity among working adults between Taiwan and China. J Clin Nutr 2009;18:88-95
849. Delahanty LM, Nathan DM Implications of the diabetes prevention program and Look AHEAD clinical trials for lifestyle interventions. J Am Diet Assoc 2008;108:66-72
850. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. . Diabetes Care 2000;23:1499-1504
851. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193-203
852. American Diabetes Association 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. . Diabetes Care 2021;44(Supplement 1):100-110
853. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity. . Pharmacotherapy 2000;20:270-279
854. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, et al. Diets and drugs for weight loss and health in obesity- An update. Biomed Pharmacother 2021;140:111789
855. Nuffer WA, Trujillo JM Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. Pharmacotherapy 2015;35:926-934
856. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:1403-1413
857. Chang LY, Li HY, Wei JN, et al. Type 2 diabetes and obesity in children and adolescents: experience from studies in Taiwanese population. Current diabetes reviews 2006;2:185-193
858. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. The Journal of pediatrics 2005;146:693-700
859. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. Endocrinology and metabolism clinics of North America 1999;28:709-729, viii
860. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes care 2014;37:402-408
861. 臺灣糖尿病年鑑 2019 第 2 型糖尿病 . 社團法人中華民國糖尿病衛教學會 , 2019
862. Wei JN, Li HY, Wang YC, et al. Detailed family history of diabetes identified children at risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. Pediatric diabetes 2010;11:258-264
863. Wei JN, Li HY, Sung FC, et al. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. Obesity (Silver Spring, Md) 2007;15:1609-1616
864. Dabelea D The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. Diabetes care 2007;30 Suppl 2:S169-174
865. McMillen IC, Rattanatray L, Duffield JA, et al. The early origins of later obesity: pathways and mechanisms. Adv Exp Med Biol 2009;646:71-81
866. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-on-

set type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:159-167
867. Goran MI, Gower BA Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes 2001;50:2444-2450
868. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. Pediatr Res 2006;60:759-763
869. Ball GD, Huang TT, Gower BA, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. The Journal of pediatrics 2006;148:16-22
870. Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, et al. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and β-cell function in overweight Latino youth. The Journal of pediatrics 2011;158:442-446
871. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes care 2018;41:2648-2668
872. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. Diabetes care 2010;33:1970-1975
873. Tung YC, Chen MH, Lee CT, et al. Beta-cell autoantibodies and their function in Taiwanese children with type 1 diabetes mellitus. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2009;108:856-861
874. Li HY, Wei JN, Ma WY, et al. Hypertension and hypercholesterolemia aggregate in nondiabetic children and adolescents with higher fasting plasma glucose levels. Pediatric diabetes 2011;12:41-49
875. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S1-s2
876. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:2247-2256
877. Impact of Insulin and Metformin Versus Metformin Alone on β-Cell Function in Youth With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. Diabetes care 2018;41:1717-1725
878. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;381:637-646
879. FDA Approves Treatment for Pediatric Patients with Type 2 Diabetes [article online], Available from https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/2e98d66. Accessed Jan. 17 2022
880. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. JAMA Pediatr 2018;172:452-460
881. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes care 2006;29:1300-1306
882. Song SH, Hardisty CA Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. Qjm 2009;102:799-806
883. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes 1979;28:1039-1057
884. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-232. doi: 210.1056/NEJMoa1303576. Epub 1302013 Jun 1303522.
885. ADA 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021;44:S15
886. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:341-363
887. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002

888. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2020;369:m1361
889. Dennison RA, Chen ES, Green ME, et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. Diabetes Res Clin Pract 2021;171:108625
890. Kim C, Newton KM, Knopp RH Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862-1868
891. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes care 2007;30:1920-1925
892. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. Diabetes care 2009;32:1046-1048
893. Nielsen GL, Moller M, Sorensen HT HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. Diabetes care 2006;29:2612-2616
894. Davidson AJF, Park AL, Berger H, et al. Association of Improved Periconception Hemoglobin A1c With Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes. JAMA Netw Open 2020;3:e2030207
895. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstetrics & Gynecology 2018;132:e228-e248
896. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 1995;18:631-637
897. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. Obstet Gynecol 1989;73:557-561
898. Moyer VA Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine 2014;160:414-420
899. Kuo CH, Li HY Diagnostic Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: Review of Current Evidence. Curr Diab Rep 2019;19:155
900. Carpenter MW, Coustan DR Criteria for screening tests for gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology 1982;144:768-773
901. O'Sullivan JB, Mahan CM CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. Diabetes 1964;13:278-285
902. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care 2010;33:676-682
903. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-682
904. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. Diabetes care 2014;37:2442-2450
905. Wu ET, Nien FJ, Kuo CH, et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: Comparing the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group criteria, and the Carpenter and Coustan criteria. J Diabetes Investig 2016;7:121-126
906. Hung TH, Hsieh TT The effects of implementing the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for diagnosing gestational diabetes on maternal and neonatal outcomes. PloS one 2015;10:e0122261

907. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. New England Journal of Medicine 2021;384:895-904
908. Davis EM, Abebe KZ, Simhan HN, et al. Perinatal Outcomes of Two Screening Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology 2021;138:6-15
909. Agarwal MM, Dhatt GS, Shah SM Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. Diabetes care 2010;33:2018-2020
910. Zhu WW, Fan L, Yang HX, et al. Fasting plasma glucose at 24-28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China. Diabetes care 2013;36:2038-2040
911. Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, et al. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;105:322-326
912. Kuo CH, Chen SC, Fang CT, et al. Screening gestational diabetes mellitus: The role of maternal age. PloS one 2017;12:e0173049
913. Tai YY, Lee CN, Kuo CH, et al. Simplifying the screening of gestational diabetes by maternal age plus fasting plasma glucose at first prenatal visit: A prospective cohort study. PloS one 2020;15:e0237224
914. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249
915. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology 2018;131:e49-e64
916. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. Obstet Gynecol 2013;122:358-369
917. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000;43:79-82
918. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes care 2015;38:34-42
919. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al. Glycemic Targets in the Second and Third Trimester of Pregnancy for Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2015;38:34
920. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017;57:308-314
921. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes care 2007;30 Suppl 2:S251-260
922. ADA 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021;44:S200-S210
923. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. Diabetes care 2004;27:1200-1201
924. Mosca A, Paleari R, Dalfra MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. Clinical chemistry 2006;52:1138-1143
925. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, et al. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. Endocrine journal 2012;59:145-151
926. Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, et al. Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy. Pediatrics and neonatology 2016;57:496-500
927. Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, et al. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine,

the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2017:1-6
928. Dong Y, Zhai Y, Wang J, et al. Glycated albumin in pregnancy: reference intervals establishment and its predictive value in adverse pregnancy outcomes. BMC Pregnancy Childbirth 2020;20:12
929. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017;390:2347-2359
930. Wei Q, Sun Z, Yang Y, et al. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. Sci Rep 2016;6:19920
931. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019;42:1593
932. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486
933. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Annals of internal medicine 2013;159:123-129
934. Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. The Cochrane database of systematic reviews 2017;5:Cd011970
935. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2015;131 Suppl 3:S173-211
936. Blum AK Insulin Use in Pregnancy: An Update. Diabetes Spectr 2016;29:92-97
937. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. The Cochrane database of systematic reviews 2016:Cd005542
938. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol 2017;130:e17-e37
939. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. Diabetes Care 2001;24:1130-1136
940. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, et al. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. Obstetrics and gynecology 1994;83:253-258
941. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 2010;38:833-840
942. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:E448-455
943. Gui J, Liu Q, Feng L Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PloS one 2013;8:e64585
944. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2015;350:h102
945. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clinical pharmacology and therapeutics 2009;85:607-614
946. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:1134-1138
947. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of

gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology 2010;203:457.e451-459
948. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. Jama 2018;319:1773-1780
949. Carron Brown S, Kyne-Grzebalski D, Mwangi B, et al. Effect of management policy upon 120 Type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. Diabet Med 1999;16:573-578
950. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. Jama 2005;294:2601-2610
951. Pereira PF, Alfenas Rde C, Araújo RM Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. J Pediatr (Rio J) 2014;90:7-15
952. Chi MJ, Liang CK, Lee WJ, et al. Association of New-Onset Diabetes Mellitus in Older People and Mortality in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. The journal of nutrition, health & aging 2017;21:227-232
953. Lu FP, Chan DC, Kuo HK, et al. Sex differences in the impact of diabetes on the risk of geriatric conditions. Geriatrics & gerontology international 2013;13:116-122
954. Li Y, Zou Y, Wang S, et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. J Am Med Dir Assoc 2015;16:714.e717-714.e712
955. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108078
956. Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, et al. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. Diabetes 2014;63:2578-2589
957. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, et al. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. JAMA internal medicine 2014;174:251-258
958. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, et al. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Archives of internal medicine 2007;167:921-927
959. Korytkowski MT, Forman DE Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in the Older Adult Patient With Diabetes. Diabetes care 2017;40:476-484
960. Lee PG, Cigolle C, Blaum C The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. J Am Geriatr Soc 2009;57:511-516
961. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S168-s179
962. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes care 2012;35:2650-2664
963. Kalyani RR, Golden SH, Cefalu WT Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care. Diabetes care 2017;40:440-443
964. Munshi MN, Meneilly GS, Rodríguez-Mañas L, et al. Diabetes in ageing: pathways for developing the evidence base for clinical guidance. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:855-867
965. Castro-Rodríguez M, Carnicero JA, Garcia-Garcia FJ, et al. Frailty as a Major Factor in the Increased Risk of Death and Disability in Older People With Diabetes. J Am Med Dir Assoc 2016;17:949-955
966. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. The Lancet Neurology 2015;14:329-340
967. Parker SG, McCue P, Phelps K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. Age Ageing 2018;47:149-155
968. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S40-s52
969. Durso SC Using clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex

health status. Jama 2006;295:1935-1940
970. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:246-255
971. Palleria C, Leporini C, Maida F, et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. Front Neuroendocrinol 2016;42:76-92
972. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:256-262
973. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes care 2012;35:787-793
974. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Diabetologia 2009;52:2328-2336
975. Wilson D, Jackson T, Sapey E, et al. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. Ageing Res Rev 2017;36:1-10
976. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, et al. Diabetes in Older People. Can J Diabetes 2018;42 Suppl 1:S283-s295
977. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:819-829
978. Umegaki H Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. Geriatrics & gerontology international 2016;16:293-299
979. Chen LK, Chen YM, Lin MH, et al. Care of elderly patients with diabetes mellitus: a focus on frailty. Ageing Res Rev 2010;9 Suppl 1:S18-22
980. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. JAMA internal medicine 2015;175:356-362
981. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA internal medicine 2014;174:1116-1124
982. Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS Management of diabetes in the elderly. The Medical clinics of North America 2015;99:351-377
983. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, et al. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. Annals of internal medicine 2008;149:11-19
984. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010;375:481-489
985. Hamada S, Gulliford MC Mortality in Individuals Aged 80 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus in Relation to Glycosylated Hemoglobin, Blood Pressure, and Total Cholesterol. J Am Geriatr Soc 2016;64:1425-1431
986. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, et al. Mean HbA(1c), HbA(1c) variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:476-486
987. Palta P, Huang ES, Kalyani RR, et al. Hemoglobin A(1c) and Mortality in Older Adults With and Without Diabetes: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-2011). Diabetes care 2017;40:453-460
988. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes care 2011;34:1329-1336
989. Ghouse J, Isaksen JL, Skov MW, et al. Effect of diabetes duration on the relationship between

glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism 2020;22:231-242
990. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Forbes A, et al. Evidence-based diabetes care for older people with Type 2 diabetes: a critical review. Diabet Med 2019;36:399-413
991. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:1520-1574
992. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S111-s124
993. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. J Am Geriatr Soc 2016;64:543-552
994. Strain WD, Down S, Brown P, et al. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2021;12:1227-1247
995. Diabetes Association Of The Republic Of China T Executive summary of the DAROC clinical practice guidelines for diabetes care- 2018. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2020;119:577-586
996. 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. Diabetes care 2020;43:1673-1678
997. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. BMJ (Clinical research ed) 2018;362:k3359
998. 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). Circulation 2018;137:1571-1582
999. 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. Lancet 2020;396:1637-1643
1000. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama 2014;311:507-520
1001. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex : 1979) 2018;71:1269-1324
1002. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116
1003. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. N Engl J Med 2021;385:1268-1279
1004. Sheen YJ, Huang CC, Huang SC, et al. IMPLEMENTATION OF AN ELECTRONIC DASHBOARD WITH A REMOTE MANAGEMENT SYSTEM TO IMPROVE GLYCEMIC MANAGEMENT AMONG HOSPITALIZED ADULTS. Endocr Pract 2020;26:179-191
1005. Sheen YJ, Huang CC, Huang SC, et al. Electronic dashboard-based remote glycemic management program reduces length of stay and readmission rate among hospitalized adults. J Diabetes Investig 2021;12:1697-1707
1006. Pichardo-Lowden A, Umpierrez G, Lehman EB, et al. Clinical decision support to improve management of diabetes and dysglycemia in the hospital: a path to optimizing practice and outcomes. BMJ open diabetes research & care 2021;9

1007. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S211-s220
1008. Role of the Diabetes Educator in Inpatient Diabetes Management. The Diabetes educator 2019;45:60-65
1009. Glycemic control for hospitalists [article online], Available from https://www.hospitalmedicine.org/clinical-topics/glycemic-control/.
1010. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367
1011. Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. Intensive Care Med 2015;41:1037-1047
1012. 傅彬貴，李博仁 急重症患者及敗血症患者之血糖控制－一個持續爭論的議題 . 內科學誌 2011;22:121-132
1013. Kyi M, Colman PG, Rowan LM, et al. Glucometric benchmarking in an Australian hospital enabled by networked glucose meter technology. Med J Aust 2019;211:175-180
1014. 黃莉棋、陳瑜忻、李治中、林慶齡 由最新的國際標準規格看血糖機精準的必要性與影響檢測準確的因素 . 內科學誌 2016;27:239-247
1015. Perez-Guzman MC, Shang T, Zhang JY, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. Endocrinol Metab (Seoul) 2021;36:240-255
1016. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, et al. Continuous Glucose Monitors and Automated Insulin Dosing Systems in the Hospital Consensus Guideline. Journal of diabetes science and technology 2020;14:1035-1064
1017. Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA Managing Patients with Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors in the Hospital: to Wear or Not to Wear. Current diabetes reports 2021;21:7
1018. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et al. BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. Endocr Pract 2015;21:807-813
1019. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. Diabetes care 2013;36:2169-2174
1020. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes care 2007;30:2181-2186
1021. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes care 2011;34:256-261
1022. Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, et al. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11:Cd011296
1023. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2015;38:2211-2216
1024. D'Souza SC, Kruger DF Considerations for Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients During Hospitalization: A Narrative Review of What We Need to Know in the Age of Second-Generation Basal Insulin Analogs. Diabetes Ther 2020;11:2775-2790
1025. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, et al. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:174-188
1026. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). European journal of heart failure

2020;22:713-722
1027. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. European journal of heart failure 2021;23:826-834
1028. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:125-133
1029. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, et al. Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice (Lina-Real-World Study). J Clin Med 2018;7
1030. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes, obesity & metabolism 2019;21:837-843
1031. Rabizadeh S, Tavakoli Ardakani MA, Mouodi M, et al. DPP4 Inhibitors in the Management of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Advances in therapy 2020;37:3660-3675
1032. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet]. [article online], Available from http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm. Accessed 30 October 2020
1033. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2019;42:450-456
1034. Dendy JA, Chockalingam V, Tirumalasetty NN, et al. Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. Endocr Pract 2014;20:1051-1056
1035. Ulmer BJ, Kara A, Mariash CN Temporal occurrences and recurrence patterns of hypoglycemia during hospitalization. Endocr Pract 2015;21:501-507
1036. Dungan K Timing of Insulin with Meals in the Hospital: a Systems Improvement Approach. Current diabetes reports 2019;19:110
1037. Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN NONCRITICALLY ILL HOSPITALIZED PATIENTS TREATED WITH CONTINUOUS ENTERAL OR PARENTERAL NUTRITION. Endocr Pract 2018;24:900-906
1038. Laesser CI, Cumming P, Reber E, et al. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. J Clin Med 2019;8
1039. Roberts A, James J, Dhatariya K Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. Diabet Med 2018;35:1011-1017
1040. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, et al. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. J Clin Med 2021;10
1041. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ (Clinical research ed) 2019;365:l1114
1042. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2014;37:2934-2939
1043. Readmissions and Adverse Events After Discharge [article online], Available from https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/11. Accessed 30 October 2020
1044. Spanakis EK, Umpierrez GE, Siddiqui T, et al. Association of Glucose Concentrations at Hospital

Discharge With Readmissions and Mortality: A Nationwide Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:3679-3691
1045. Spanakis EK, Singh LG, Siddiqui T, et al. Association of glucose variability at the last day of hospitalization with 30-day readmission in adults with diabetes. BMJ open diabetes research & care 2020;8
1046. Gregory NS, Seley JJ, Dargar SK, et al. Strategies to Prevent Readmission in High-Risk Patients with Diabetes: the Importance of an Interdisciplinary Approach. Current diabetes reports 2018;18:54
1047. Liao CH, Chang CS, Wei WC, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. Schizophr Res 2011;126:110-116
1048. Hsu JH, Chien IC, Lin CH, et al. Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study. Can J Psychiatry 2011;56:19-26
1049. American Diabetes A, American Psychiatric A, American Association of Clinical E, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004;27:596-601
1050. Galling B, Roldan A, Nielsen RE, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:247-259
1051. Hirsch L, Yang J, Bresee L, et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. Drug Saf 2017;40:771-781
1052. Hirsch L, Patten SB, Bresee L, et al. Second-generation antipsychotics and metabolic side-effects: Canadian population-based study. BJPsych Open 2018;4:256-261
1053. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. East Asian Arch Psychiatry 2013;23:21-28
1054. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. Drug Saf 2015;38:1153-1168
1055. Clore JN, Thurby-Hay L Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009;15:469-474
1056. Suh S, Park MK Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. Endocrinol Metab (Seoul) 2017;32:180-189
1057. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Journal of diabetes 2014;6:9-20
1058. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. Ann Nutr Metab 2014;65:324-332
1059. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. J Clin Invest 1983;72:1814-1820
1060. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2621-2626
1061. Lo YC, Chen MY, Sheng WH, et al. Risk factors for incident diabetes mellitus among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. HIV Med 2009;10:302-309
1062. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. PloS one 2014;9:e104945
1063. Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, et al. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. Int J Infect Dis 2020;92:71-77
1064. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Diabetes care 2008;31:1224-1229
1065. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type

2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2007;45:111-119
1066. Kalra S, Agrawal N Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. Current diabetes reports 2013;13:419-427
1067. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, et al. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. Diabetol Metab Syndr 2011;3:2
1068. Ursenbach A, Max V, Maurel M, et al. Incidence of diabetes in HIV-infected patients treated with first-line integrase strand transfer inhibitors: a French multicentre retrospective study. J Antimicrob Chemother 2020;75:3344-3348
1069. Murphy CS, McKay GA HIV and diabetes. Diabetes Manage 2013;3:495-503
1070. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. Diabetes care 2016;39 Suppl 1:S4-5
1071. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr 2020;14:303-310
1072. Singh AK, Khunti K Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. Diabetes Res Clin Pract 2020;165:108266
1073. Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol 2021;17:11-30
1074. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:782-792
1075. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2020;14:535-545
1076. Huang I, Lim MA, Pranata R Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr 2020;14:395-403
1077. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 2020;63:1500-1515
1078. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:823-833
1079. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia 2020;63:1440-1452
1080. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. Diabetes care 2020;43:1695-1703
1081. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:546-550
1082. Yu B, Li C, Sun Y, et al. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. Cell Metab 2021;33:65-77.e62
1083. Kow CS, Hasan SS Insulin Treatment May Not Be Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Concurrent Diabetes. Endocr Res 2021;46:51-52
1084. Calliari LE, Almeida FJ, Noronha RM Infections in children with diabetes. J Pediatr (Rio J) 2020;96 Suppl 1:39-46
1085. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. American journal of epidemiology 2005;161:557-564
1086. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. Arch Microbiol 2020;202:953-965
1087. Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, et al. Host and bacterial virulence factors predisposing to

emphysematous pyelonephritis. Am J Kidney Dis 2005;46:432-439
1088. FDA https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious.
1089. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, et al.: The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. In Human Fungal Pathogen Identification: Methods and Protocols Lion T, Ed. New York, NY, Springer New York, 2017, p. 17-65
1090. Jeon CY, Murray MB Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS medicine 2008;5:e152
1091. Kuo MC, Lin SH, Lin CH, et al. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. PloS one 2013;8:e78924
1092. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, et al. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes: A populationbased cohort study. American journal of epidemiology 2017;
1093. Baker MA, Lin HH, Chang HY, et al. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2012;54:818-825
1094. Ottmani SE, Murray MB, Jeon CY, et al. Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2010;14:1513-1517
1095. Lee PH, Lin HC, Huang AS, et al. Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. PloS one 2014;9:e92623
1096. Rubin J, Yu VL Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. The American journal of medicine 1988;85:391-398
1097. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, et al. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. Emerging infectious diseases 2008;14:1592-1600
1098. Smith SA, Poland GA Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. Diabetes care 2000;23:95-108
1099. Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. Vaccine 2013;31:718-724
1100. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiology and infection 1997;119:335-341
1101. Chen YH, Yang GY, Loh CH, et al. Cost benefits of targeting the pneumococcal vaccination program to the elderly population in Taiwan. American journal of infection control 2006;34:597-599
1102. CDC http://www.cdc.gov.tw/rwd/professional.
1103. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2014;14:1992-2000
1104. Pham P-TT, Pham P-MT, Pham SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2011;4:175-186
1105. Chow KM, Li PK Review article: New-onset diabetes after transplantation. Nephrology (Carlton, Vic) 2008;13:737-744
1106. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2003;3:178-185
1107. Xia M, Yang H, Tong X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig 2021;12:109-122
1108. Senior PA, AlMehthel M, Miller A, et al. Diabetes and Transplantation. Can J Diabetes 2018;42

Suppl 1:S145-s149
1109. Gopalan A, Mishra P, Alexeeff SE, et al. Prevalence and predictors of delayed clinical diagnosis of Type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. Diabet Med 2018;35:1655-1662
1110. F F, Mj W, D N Cystic Fibrosis Related Diabetes- An Update. Qjm 2020;
1111. International Diabetes Federation Guideline Development G Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:1-52
1112. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes care 2016;39:2126-2140
1113. Chio OI, Yip PK, Liu YC, et al. Detection of cognitive impairment using self-rated AD8 and informant-reported AD8. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2018;117:42-47
1114. Yang YH, Galvin JE, Morris JC, et al. Application of AD8 questionnaire to screen very mild dementia in Taiwanese. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011;26:134-138
1115. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord 2021;22:275-296
1116. Rosenbaum L The Untold Toll - The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. N Engl J Med 2020;382:2368-2371
1117. Aberer F, Hochfellner DA, Mader JK Application of Telemedicine in Diabetes Care: The Time is Now. Diabetes Ther 2021;12:629-639
1118. 通訊診察治療辦法 [article online], Available from https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0020197. Accessed Jan. 22 2022
1119. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr 2020;12:22
1120. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes care 2018;41:2370-2376
1121. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, et al. Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future: a narrative review and perspectives moving forward in the USA. Fam Med Community Health 2020;8
1122. Joshi AU, Randolph FT, Chang AM, et al. Impact of Emergency Department Tele-intake on Left Without Being Seen and Throughput Metrics. Acad Emerg Med 2020;27:139-147
1123. Vilendrer S, Patel B, Chadwick W, et al. Rapid Deployment of Inpatient Telemedicine In Response to COVID-19 Across Three Health Systems. J Am Med Inform Assoc 2020;27:1102-1109
1124. 虛擬健保卡 [article online], Available from https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=8A60C0DD033939AB&topn=787128DAD5F71B1A. Accessed Jan. 22 2022
1125. PECOLA 樂齡陪伴機器人 [article online], Available from https://www.itri.org.tw/ListStyle.aspx?DisplayStyle=01_content&SiteID=1&MmmID=1036233376157517435&MGID=1037350701454367107. Accessed Jan. 22 2022
1126. Collins FS, Varmus H A new initiative on precision medicine. N Engl J Med 2015;372:793-795
1127. Ramaswami R, Bayer R, Galea S Precision Medicine from a Public Health Perspective. Annu Rev Public Health 2018;39:153-168
1128. Karczewski KJ, Snyder MP Integrative omics for health and disease. Nat Rev Genet 2018;19:299-310
1129. Kellogg RA, Dunn J, Snyder MP Personal Omics for Precision Health. Circ Res 2018;122:1169-1171
1130. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. J Am Coll Cardiol 2017;69:2657-2664
1131. Subramanian M, Wojtusciszyn A, Favre L, et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. J Transl Med 2020;18:472

1132. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:1617-1635
1133. Xie F, Chan JC, Ma RC Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. J Diabetes Investig 2018;9:998-1015
1134. Wang MJ, Hung LC, Lo YT Glycemic control in type 2 diabetes: role of health literacy and shared decision-making. Patient Prefer Adherence 2019;13:871-879
1135. Cheng L, Sit JWH, Choi KC, et al. The effects of an empowerment-based self-management intervention on empowerment level, psychological distress, and quality of life in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Int J Nurs Stud 2021;116:103407
1136. Zheng H, Toupin-April K, An Y, et al. Patient decisional needs when considering treatment intensification for type 2 diabetes: A qualitative study in China. Diabetes Res Clin Pract 2020;170:108471
1137. Wang MJ, Lin HM, Hung LC, et al. Non-health outcomes affecting self-care behaviors and medical decision-making preference in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. BMC Med Inform Decis Mak 2020;20:74
1138. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C The connection between evidence-based medicine and shared decision making. Jama 2014;312:1295-1296
1139. Ottawa Decision Support Tutorial [article online], Available from https://decisionaid.ohri.ca/odst/pdfs/ODST.pdf. Accessed Jan. 22 2022
1140. 醫病共享決策平台 [article online], Available from https://sdm.patientsafety.mohw.gov.tw. Accessed Jan. 22 2022
1141. The SHARE approach [article online], Available from https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html. Accessed Jan. 22 2022
1142. MAYOCLINIC Diabetes Medication Choice Decision Aid [article online], Available from https://diabetesdecisionaid.mayoclinic.org/index. Accessed Jan. 22 2022
1143. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, et al. Cost-effectiveness of Diabetes Prevention Interventions Targeting High-risk Individuals and Whole Populations: A Systematic Review. Diabetes care 2020;43:1593-1616
1144. Hsieh HM, Gu SM, Shin SJ, et al. Cost-Effectiveness of a Diabetes Pay-For-Performance Program in Diabetes Patients with Multiple Chronic Conditions. PloS one 2015;10:e0133163
1145. Tan EC, Pwu RF, Chen DR, et al. Is a diabetes pay-for-performance program cost-effective under the National Health Insurance in Taiwan? Qual Life Res 2014;23:687-696
1146. World Health O: WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury. Geneva, World Health Organization, 2009
1147. Zhang P, Zhang X, Brown J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:293-301
1148. American Diabetes A Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care 2018;41:917-928
1149. 楊銘欽、譚家惠、廖芷嫻、張維辛、黃俊哲：我國主要非傳染性疾病之疾病負擔及經濟衝擊評估計畫 . 衛生福利部國民健康署 103 年度委託研究計畫 , 2014
1150. Diseases GBD, Injuries C Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396:1204-1222
1151. Drummond M: Methods for the economic evaluation of health care programmes. Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW, Eds., Oxford, United Kingdom : Oxford University Press, 2015, 2015
1152. Rodriguez-Sanchez B, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, et al. Assessing the Effect of Including Social Costs in Economic Evaluations of Diabetes-Related Interventions: A Systematic Review.

Clinicoeconomics and Outcomes Research 2021;13:307-334
1153. Zhou XL, Siegel KR, Ng BP, et al. Cost-effectiveness of Diabetes Prevention Interventions Targeting High-risk Individuals and Whole Populations: A Systematic Review. Diabetes Care 2020;43:1593-1616
1154. Cheng SH, Lee TT, Chen CC A Longitudinal Examination of a Pay-for-Performance Program for Diabetes Care Evidence From a Natural Experiment. Medical Care 2012;50:109-116
1155. Lian JX, McGhee SM, Chau J, et al. Systematic review on the cost-effectiveness of self-management education programme for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice 2017;127:21-34
1156. Teljeur C, Moran PS, Walshe S, et al. Economic evaluation of chronic disease self-management for people with diabetes: a systematic review. Diabetic Medicine 2017;34:1040-1049
1157. Li R, Zhang P, Barker LE, et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes care 2010;33:1872-1894
1158. Singh K, Chandrasekaran AM, Bhaumik S, et al. Cost-effectiveness of interventions to control cardiovascular diseases and diabetes mellitus in South Asia: a systematic review. Bmj Open 2018;8:35
1159. Rinaldi G, Hijazi A, Haghparast-Bidgoli H Cost and cost-effectiveness of mHealth interventions for the prevention and control of type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Diabetes Research and Clinical Practice 2020;162:14
1160. Zozaya N, Capel M, Simon S, et al. A systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. Global & Regional Health Technology Assessment 2019;2019:26
1161. Nuckols TK, Keeler E, Anderson LJ, et al. Economic Evaluation of Quality Improvement Interventions Designed to Improve Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Weighted Regression Analysis. Diabetes Care 2018;41:985-993
1162. Internal Clinical Guidelines Team: Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015
1163. Yoshida Y, Cheng X, Shao H, et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reports 2020;20:19
1164. Zueger PM, Schultz NM, Lee TA Cost Effectiveness of Liraglutide in Type II Diabetes: A Systematic Review. Pharmacoeconomics 2014;32:1079-1091
1165. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2017;21:1-+
1166. Pease A, Zomer E, Liew D, et al. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. Systematic Reviews 2020;9:11
1167. Wang Y, Yeo QQ, Ko Y Economic evaluations of pharmacist-managed services in people with diabetes mellitus: a systematic review. Diabetic Medicine 2016;33:421-427
1168. Desse TA, Vakil K, Mc Namara K, et al. Impact of clinical pharmacy interventions on health and economic outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine 2021;38:12

2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引 工作小組

王治元	田凱仁	朱志勳	何橈通
李弘元	杜思德	沈宜靜	辛錫璋
林昆德	林時逸	林嘉鴻	洪乙仁
張恬君	莊立民	許惠恒	郭俊亨
陳涵栩	陳榮福	楊宜瑱	歐弘毅
蔡世澤	黃建寧		

(依姓氏筆畫排列)

2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引 撰稿者與審稿者

尤則雅	王俊興	王振穎	王舒儀
田凱仁	庄　強	朱志勳	江怡德
江珠影	吳婉禎	李弘元	李亭儀
李建興	李美月	李淳權	杜思德
杜業豐	沈宜靜	沈峰志	林世鐸
林承緯	林昆德	林時逸	林嘉鴻
林慶齡	洪乙仁	洪晧彰	胡琮輝
胡瑋凡	范綱志	馬文雅	張恬君
張家勳	粘峯榕	莊立民	許志成
郭俊亨	郭錦松	陳思綺	陳涵栩
郭仁富	陳清助	陳雁玲	陳榮福
曾慶孝	游能俊	黃加璋	黃禹堯
黃莉棋	楊宜瑱	楊偉勛	廖國盟
裴　駒	歐弘毅	蔡嘉仁	賴瑩純
簡銘男	譚家惠	蘇矢立	蘇聖強

(依姓氏筆畫排列)

2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引 校稿者

王俊興	田凱仁	呂介華	李建興
林昆德	林嘉鴻	張之昀	陳柏蒼
楊宜瑱			

(依姓氏筆畫排列)

國家圖書館出版品預行編目 (CIP) 資料

第 2 型糖尿病臨床照護指引 .
2022 / 社團法人中華民國糖尿病學會編著 . --初版--
臺北市：糖尿病學會 ,2022.4
面； 公分
ISBN 978-986-96239-5-7(平裝)
1. 糖尿病
415.668 111006576

2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引

編著：社團法人中華民國糖尿病學會
著作財產權人：社團法人中華民國糖尿病學會代表人 黃建寧
工作小組：王治元、田凱仁、朱志勳、何橈通、李弘元、杜思德、沈宜靜、辛錫璋、林昆德、林時逸、林嘉鴻、洪乙仁、張恬君、莊立民、許惠恒、郭俊亨、陳涵栩、陳榮福、楊宜瑱、歐弘毅、蔡世澤、黃建寧 (依姓氏筆畫排列)
總編輯：陳榮福
執行編輯：朱志勳

出版發行：社團法人中華民國糖尿病學會
地 址：台北市中正區懷寧街 48 號 10 樓
電 話：02-2375-3352
傳 真：02-2370-1898
網 址：www.endo-dm.org.tw
E-mail：diabetes.1980@gmail.com
出版日期：2022 年 4 月 初版

版權所有 · 翻印必究

2022第2型糖尿病
臨床照護指引

DAROC Clinical Practice Guidelines For Type 2 Diabetes Care 2022

社團法人中華民國糖尿病學會 編印