

糖尿病人無症狀冠心病的篩檢

陳朝欽 雷孟桓

羅東博愛醫院 心臟內科

摘要

糖尿病是心血管疾病的重要危險因子，而且冠狀動脈心臟病(冠心病)是第二型糖尿病患病率與死亡率的首要原因。糖尿病合併冠心病的難題在其臨床上時常沒有症狀，等到發病時已進展到嚴重的階段。目前可知的數據顯示有相當多的糖尿病人已有冠心病未被診斷出來，而值得去篩檢。為了能負擔此篩檢，首先就須確認病人究竟應合併一項、二項或其他重要的危險因子，才是屬於高風險而值得去篩檢的對象。其次多項研究已確立以心肌灌注閃爍照影偵測無痛性心肌缺血，或以冠狀動脈鈣化指數測量亞臨床性動脈硬化的角色，可作為冠心病短期預後與危險分級的參考，同時建議階段性篩檢(即先測量冠狀動脈鈣化指數有必要再作心肌灌注閃爍照影)應該是更理想的方式且符合成本效益。最後仍需探討此篩檢程序是否有助於改變病人治療策略，進而改善病人預後。這些課題有賴於進一步的研究，包括成本效益分析。

關鍵詞：冠心病 (Coronary heart disease)
糖尿病 (Diabetes)
無症狀心肌缺血 (Silent ischemia)
亞臨床性動脈粥狀硬化 (Subclinical atherosclerosis)

前言

冠狀動脈心臟病(簡稱冠心病)是糖尿病最常見和最危險的併發症之一。1998年Haffner發表一個指標性研究指出，經過七年的觀察有糖尿病但無冠心病的患者與無糖尿病但已發生心肌梗塞患者，未來心臟事件的發生率和死亡率相仿¹。亞臨床冠狀動脈粥狀硬化(subclinical atherosclerosis)或冠心病普遍存在糖尿病人的另一證據顯示在一個死後解剖的病理研究²，Goraya發現在75%無冠心病史的糖尿病人有嚴重冠狀動脈硬

化，並且有50%存在多條血管疾病。因此糖尿病已被醫學界認為是冠心病的同義詞。2001年「美國膽固醇教育計畫」(National Cholesterol Education Program; NCEP)成人治療指引(ATP III)明確將無冠心病的糖尿病從冠心病的危險因素提升為「冠心病的同義症」(CADequivalent)³。同時依據此準則所有糖尿病人都要把低密度脂蛋白(low density lipoprotein; LDL)膽固醇降至100 mg/dL以下，如確定有冠心病更要降至70 mg/dL以下。根據統計糖尿病患的死亡原因65%~70%與心臟血管疾病有關，罹患冠心病導致之死

亡與併發症是一般人的二到四倍⁴。雖然許多糖尿病患已有冠狀動脈硬化或心肌缺氧，但是病患的自覺症狀不明顯，容易被忽略，難以達到早期診斷早期防治的目標。在臨床上是否所有糖尿病人都需要作冠心病篩檢目前仍無定論，基於成本效益考量一般認為應選擇高風險病患優先篩檢，但又如何界定高危險族群。本文除了闡述糖尿病人的冠心病風險及篩檢的合理性外，並且討論何種檢查才是適當的篩檢工具。這些課題仍然存在極大爭議，所以也陳述正反雙方的意見，與未來研發的方針。

糖尿病是冠心病的同義詞是否還需要篩檢？

強心研究 (Strong Heart Study) 將糖尿病人依據 NCEP ATP III 的心臟病危險指數作風險評估，雖然十年風險大多高於 20%，但發現其中具有許多危險因子者才會合併冠心病(真正的冠心病同義症) 需要積極的 statin 治療。因此建議糖尿病人仍需考量整體危險因子表現，來訂定治療目標⁵。此與 2002 年美國心臟學會的觀點大相逕庭，認為糖尿病人都要視為高危險群處置 (除了少數年輕、女性病患之外)，不需再個別計算絕對風險⁶。反之持篩檢肯定態度的學者認為如能偵測無症狀糖尿病人有無冠心病，具有預後及治療上的重要性，除了須採取積極的藥物 (如 aspirin, β -blockers, statins, ACE inhibitors) 或血管再暢通療法 (revascularization)，更能促發病患積極接受治療的動機。由臨床角度分析，已有冠心病的糖尿病患 10 年死亡率高達 70%，如發生心肌梗塞 30 天死亡率超過 50%，即使存活也有一半病患在 5 年內死亡，為非糖尿病患的兩倍，對於藥物及血管再暢通療法的療效也不及一般人⁷。因此祇有在未發病前早期篩檢出高風險病人(如出現心肌缺血之客觀證據) 早期治療才可望能改善這種不良預後。針對這個課題許多研究利用心肌灌注閃爍照影(MPS)的方法偵測，發現糖尿病人普遍存在無痛性心肌缺血(silent ischemia)，在著名的 DIAD 研究有 22% 出現 MPS 異常⁸，Zellweger (Cedars-Sinai 團隊)⁹ 統計有 42%，Rajagopalan (Mayo Clinic 團隊)¹⁰ 統計更高達 58%。發生率之

所以有不小差距的原因在選擇的病人風險高低不一，但這些研究均顯示早期偵測糖尿病人無症狀冠心病並予適當治療的必要性，同時也都認同運動或藥物灌注閃爍照影的診斷價值。

糖尿病人應符合那些條件才需要作冠心病篩檢？

目前雖無準則，但早在 1998 年美國糖尿病學會 (ADA) 曾列舉糖尿病人需要作心臟病偵測的適應症 (見表一)¹¹，值得注意的是此為許多專家的共識而非根據實證。

一、症狀的考慮：ADA 建議有症狀 (典型或非典型心絞痛、呼吸困難) 糖尿病人應接受篩檢，但 Mayo Clinic¹⁰ 與 Cedars-Sinai 團隊⁹ 均認為有無心絞痛並不影響 MPS 異常的發生率，後者還顯示有呼吸困難症狀的糖尿病人更常見 MPS 異常。

二、年齡的考慮：Valensi 等人收集 370 位具有至少兩項冠心病危險因子的糖尿病人，以壓力單光子放射電腦斷層攝影 (stress single photon emission computed tomography; SPECT) 和運動心電圖去偵測無痛性心肌缺血，發現其盛行率有年齡差異，大於 60 歲為 43%，小於 60 歲為 30%，同時後續 3 年的心血管事件也和大於 60 歲病人較有關係。所以建議大於 60 歲的無症狀糖尿病人比較需要作冠心病早期篩檢¹²。

三、危險因子的考慮：Scognamiglio 及其同

表一：1998 年美國糖尿病學會列舉糖尿病人需要作心臟病偵測的適應症¹¹

1. 典型或非典型心臟症狀
2. 靜態心電圖呈現缺血或梗塞變化
3. 合併周邊或頸動脈阻塞疾病
4. 35 歲以上，平日缺乏運動，計劃開始接受運動訓練者
5. 除糖尿病外還具有下列二個或二個以上的危險因子：
 - a) 總膽固醇 ≥ 240 mg/dL 低密度脂蛋白-膽固醇 ≥ 160 mg/dL 或高密度脂蛋白-膽固醇 < 35 mg/dL*
 - b) 血壓 $> 140/90$ mmHg
 - c) 抽煙
 - d) 早發性冠心病家族史
 - e) 微量或巨量蛋白尿測試陽性

* 2001 年 NCEP, ATP III 指引已修正為總膽固醇 ≥ 200 mg/dL 低密度脂蛋白-膽固醇 ≥ 130 mg/dL

表二：在無症狀糖尿病人以危險因子數目多寡（A組：至少有二個危險因子；B組：最多有一個危險因子）分組，進行冠心病篩檢的結果¹³

	A組	B組	P值
病人數	1170	729	
異常運動超音波心圖結果	695(59.4%)	438(60%)	
冠狀動脈有意義狹窄	64.6%	65.5%	P=0.92
三條血管疾病	33.3%	7.6%	P<.001
瀰漫性血管病變	54.9%	18.8%	P<.001
完全阻塞病變	31.2%	3.5%	P<.001
單條血管疾病	46.3%	70.6%	P<.001
無法施行PCI或CABG	187(41.6%)	32(11.0%)	P<.001
施行PCI成功率	178(84%)	122(91%)	P<.001
完全血管再暢通治療	73.3%	97.2%	P<.001

僚納入 1,899 位無症狀糖尿病人¹³，其中 1,121 位至少有二個危險因子(A組)其餘 778 位最多有一個危險因子(B組)，所有病人均接受心肌對比劑超音波心圖檢查(dipyridamole myocardial contrast echocardiography)，如有心肌灌流缺損再施行冠狀動脈攝影以檢視受患血管。結果 AB 兩組心肌灌流缺損率相同(59.4%比60%)，有意義冠狀動脈狹窄(64.6%比65.5%)也無差異，但其血管解剖構造卻有所不同(見表二)。很清楚地顯示無論糖尿病患具備的危險因子多寡，篩檢出心肌灌流缺損及冠心病罹患率都很高，即使在 B 組(最多有一個危險因子的族群)也一樣高，但其血管解剖構造較多單一血管疾病，較少三條血管疾病、瀰漫性或完全阻塞病變。反之如以 1998 年 ADA 建議的策略(至少有二個危險因子)診斷出的血管病變¹¹，大多已無法施行血管再暢通治療，即使治療也會失敗或不完全。因此糖尿病人一經診斷出冠心病，往往已存在廣泛的動脈硬化阻塞性病變，即使有先進的藥物或介入性治療也有很高的致病率及死亡率，如能在早期就診斷出來，就不致發生心肌併發症，其血管解剖構造也比較有利於施行血管再暢通治療。作者建議再加上目前主張的積極多危險因素處置(aggressive multifactorial treatment)，才可望改善病人預後。DIAD 是另一指標性的研究⁸，依照上述合乎 1998 年 ADA 建議篩檢的適應症(二個或二個以上危險因子的病人)，以 Tc99 sestamibi SPECT 心

表三：2002 年 ACC/AHA 運動試驗準則針對無症狀糖尿病人認為具有下列情況之一其心血管疾病可能性增加¹⁴

1.超過 35 歲的第一型糖尿病人
2.患病超過 10 年的第二型糖尿病人
3.患病超過 15 年的第一型糖尿病人
4.同時具有另一項冠心病危險因子
5.存在微小血管病變(增殖性視網膜病變、微量蛋白尿)
6.合併周邊血管阻塞疾病或自主神經病變

肌灌流照影偵測糖尿病人的無痛性心肌缺血，追蹤 5 年後發現無痛性心肌缺血發生率有 22%，男性、糖尿病患病期間與異常 Valsalva 反應(自主神經病變)是最強的預測因子。值得注意的是如以 1998 年 ADA 建議的篩檢標準，將無法診斷出 41% 的無痛性心肌缺血。

四、異常心電圖與糖尿病其他併發症的考慮：Mayo Clinic 團隊以 MPS 檢查無冠心病糖尿病人的研究¹⁰，stress SPECT 照影異常率高達 58%，依照影缺損的總體分數(Summed stress score)屬高危險異常影像者有 18%。心電圖出現 Q 波或 ST-T 波異常及合併周邊血管阻塞疾病是高危險異常影像最強的預測因子，同時 MPS 異常程度(分成高、中、低危險性)也能預測未來死亡率。

所以糖尿病雖然是冠心病的同義症，但個別病人的危險性仍舊有差異，有學者建議不宜以合併幾個危險因子作為篩檢的適應症，上述幾項因素也需參考，如年齡(>60 歲)，糖尿病罹病時間(>15 年)，出現呼吸困難症狀，心電圖異常(Q 波或 ST-T 波段異常)，合併自主神經病變及周邊血管阻塞疾病等都應優先選擇作篩檢。因此美國心臟學會 2002 年的共識似乎較符合近期這些研究的結果(見表三)¹⁴。

應選擇何種檢查做為糖尿病患無症狀冠心病的篩檢工具

因為醫療資源有限，無法讓所有糖尿病人都接受篩檢，而選擇的診斷工具也必須合乎成本效益的原則。

一、糖尿病人施行運動試驗的特殊考量

糖尿病患因自律神經功能失常其靜止心率增

快，心電圖常見ST-T波段異常，有時因為以前的隱性心肌梗塞、傳導異常、左心室質量增加而使ST節段下降的診斷特異性減少，在施行腳踏車運動試驗 (exercise Treadmill testing) 出現ST節段下降時常無胸痛，所以腳踏車運動試驗是否可作為糖尿病患冠心病的篩檢工具，目前仍缺乏有力的支持證據。然而腳踏車運動試驗畢竟是一項已建立而便宜的檢查，針對糖尿病人除非運動耐受不良或心電圖異常影響判讀，否則仍然要列為首選的診斷方法¹⁵，如有疑慮可再安排進一步的壓力試驗或影像檢查，以釐清有無偽陽性，尤其在女性患者。

二、MPS 是否可作為篩檢或風險分級的優先選擇呢？

MPS 檢查能偵測無痛性心肌缺血，且能預估心導管攝影血管阻塞的嚴重度以及接受血管再疏通療法的效益，有效地將糖尿病患作危險分級和預後分析¹⁶，臨床上病人是否需要接受再暢通療法終究要作功能性的MPS 檢查，所以有人主張針對疑似患者直接施行MPS，中間不需另行篩檢。但在 Mayo Clinic 團隊¹⁰的研究發現40% 高危險性MPS 異常 (顯示有廣泛嚴重缺血或結痂心肌) 作血管攝影僅有輕微病灶，15% 輕中度MPS 異常者並無狹窄病灶。理由是很多糖尿病人有潛在心肌病變及影響血管擴張的因素，如在微小血管的內皮及平滑肌細胞功能不全，容易出現偽陽性。即使MPS 檢查真的正常也比非糖尿病患者風險高，亦即雖無心肌缺血但仍可能存在亞臨床冠狀動脈硬化¹⁷，不代表處於低危險狀況。加上MPS 陽性率偏低且花費昂貴，有相當高的放射線暴露量且此設備並不普遍，所以在考量有限的醫療資源下，MPS 檢查不太適合用來篩檢無症狀糖尿病患，比較適合施行於風險較高的患者 (如已有症狀或腳踏車運動試驗陽性)。

三、運動心臟超音波檢查 (Stress echocardiography) 比較適合風險高的病人

對於已經有症狀或高風險的糖尿病人 stress echo 和MPS 檢查同樣是理想的偵測工具，而且相較之下花費便宜，如出現明顯異常同樣可藉以預測未來心血管事件及血管再暢通療法的好處¹⁸；如檢查結果正常則預後良好，每年心血管事件發生

率僅2%¹⁹。此在非糖尿病人意味幾年內將是安全的，但在糖尿病人的冠心病通常進展快速，所以可能祇有二到三年的「安全期」，例如在Elhendy的試驗，stress echo 正常的糖尿病人僅能維持一年，在第二、三年就有1.8%和7.6%出現異常²⁰。

四、糖尿病人需要偵測亞臨床動脈硬化

從另一個角度看，根據統計有68%的急性心肌梗塞患者先前的血管狹窄程度小於50%²¹，而且毫無症狀，大多無法利用以前的非侵襲性診斷工具事先或早期偵測出來，此稱為「亞臨床性動脈粥狀硬化」。而且MPS 正常的糖尿病人比MPS 正常的非糖尿病人還是容易發生心血管事件²²，這些事實提供了在亞臨床性動脈硬化使用非侵襲性斑塊影像檢查 (plaque imaging techniques) 的合理性。測量冠狀動脈鈣化指數和頸動脈中內膜厚度 (carotid intima-media thickness; cIMT) 是目前廣為肯定的兩種影像檢查。

五、以頸動脈中內膜厚度預估未來心臟病風險也可作為糖尿病人無症狀冠心病的篩檢工具，但證據較薄弱

在一般無症狀成人cIMT 早已被許多前瞻性研究認定有助於預估未來心臟病風險，但此認定並不一定能延伸到糖尿病人，雖然許多研究報告都顯示糖尿病人cIMT 比平常人厚 (即存在更多的動脈硬化斑塊負載量)。Yamasaki 追蹤287位糖尿病人3年，認為測量cIMT 有助於預估非致死性心血管事件²³，但少有其他前瞻性報告證實在糖尿病人測量cIMT 有助於預估預後。Bernard 以無冠心病但至少具有一項危險因子的糖尿病人為對象，利用cIMT 與佛拉明罕風險分數 (Framingham risk score; FRS) 預測未來5年心血管事件。結果顯示cIMT 不只是與FRS 相同的獨立預測因子，兩者亦能相輔相成而有加成的預估效力；進一步分析cIMT 雖能預測糖尿病與非糖尿病人未來的心臟病風險，但經過其他危險因子矯正後，在糖尿病人僅有中等效力²⁴。除此之外目前仍缺乏更有力的證據支持cIMT 用來作為糖尿病人冠心病的篩檢工具。

六、以「冠狀動脈鈣化指數」作為無症狀糖尿病人冠心病篩檢工具的合理性

冠狀動脈鈣化是動脈粥樣硬化的標記，「冠

狀動脈鈣化分數」(coronary artery calcium score; CAC) 是用電子束電腦斷層 (electron beam computed tomography; EBCT) 或多切面電腦斷層掃描儀 (Multislice computed tomography; MSCT) 依據每一條冠狀動脈鈣化沉積的容積和密度來計算，能夠反應整個冠狀動脈硬化斑塊的承載量。這個指數並非直接與血管的狹窄的百分比一致，但是它與動脈粥樣硬化的嚴重度有密切關係²⁵。多項研究證實鈣化承載量(指數)可直接預測未來冠心病事件的發生率以及是否存在嚴重的血管狹窄，此方法的目的不在診斷冠心病而是測定亞臨床性動脈粥狀硬化以利於危險分級和預後分析。

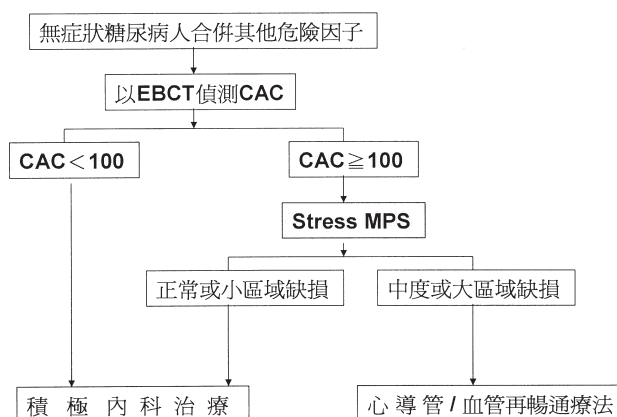
許多研究報告指出CAC在糖尿病人比非糖尿病人高，CAC指數大於400者有25.9%，為非糖尿病人的四倍；排除性別、高血壓、高膽固醇、抽煙、家族史等危險因素後，仍有二倍²⁶。Elkeles統計糖尿病人CAC指數平均為119，其中年齡、男性、糖尿病罹病時間是決定指數高低的因素²⁷。

Raggi統計高達10,377糖尿病人的CAC指數及其五年預後²⁸，其死亡率隨CAC指數升高而增加，如CAC指數為0，五年死亡率僅有1%。糖尿病人CAC平均281 ± 567，非糖尿病人平均119 ± 341 (p < 0.0001)，追蹤5年後死亡率分別為3.5%和2.0%。如將糖尿病人CAC值從低至高分成5級(0~10, 11~100, 101~400, 401~1000, > 1000)顯示與死亡率呈線性關係，每跳一級死亡率增加44%。但如CAC = 0其存活曲線與非糖尿病人且CAC = 0的曲線相同，可見部分糖尿病人只要CAC = 0(佔此研究樣本30%)並非冠心病的同義症。然而Hausleiter的研究顯示16% CAC陰性(糖尿病人佔10%)的冠狀動脈攝影可見非鈣化性斑塊²⁹，意味少數CAC = 0的糖尿病人可能出現偽陰性，我們需要再發展能同時偵測軟性、鈣化及易損傷斑塊(vulnerable plaque)的檢查。

已有實證支持偵測CAC可預估一般人未來的死亡率，並增加FRS的預測效力，尤其在中度危險群。包括Raggi的許多研究都認同檢測CAC和MPS一樣可以有效地評定糖尿病人的預後，但CAC「閾值」應設在那仍有爭議。Sato

用冠狀動脈攝影與CAC檢測有症狀糖尿病人是否有冠心病(大於50%狹窄)³⁰，結果顯示CAC在102時以ROC曲線分析敏感性和特異性最佳，分別為77%。一般而言如將CAC值調高，敏感度降低但特異性會增加。

在MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 研究顯示沒有一位CAC < 10的病人能以MPS誘發心肌缺血，而CAC > 400的病人卻有46%異常率³¹。Anand及同僚使用EBCT與MPS同時檢視無症狀糖尿病人，結果沒有一位CAC < 10的病人MPS異常，而MPS異常也和CAC指數高低成正比，如其值大於100，MPS異常率升高(39%，相較於全部普查為13%)，如CAC值超過400及1000，MPS異常率分別高達60%與71%³²。其後18個月的追蹤如CAC < 10病人不會有心血管事件發生，反之多數的事件都發生在CAC > 400的病人，重要的是只有CAC和MPS異常程度能夠預測未來事件。因此Anand提出無症狀糖尿病人的篩檢模式(如圖一)，建議無症狀糖尿病人接受階段性的篩檢(stepwise screening)，即先作CAC，如超過100接著才作MPS，好處是CAC比MPS花費便宜75%，而且放射劑量減少65%。從這裡可以觀察到CAC可作為糖尿病人無症狀冠心病的篩檢工具，伴演MPS「守門員」的角色，兩者可說是相輔相成。



CAC：鈣化指數，MPS：心肌灌注閃爍造影

圖一：無症狀糖尿病人階段性的篩檢模式(依據參考文獻32修正)

無症狀糖尿病患需不需要接受冠心病篩檢目前仍有極大爭議

一、選擇一個有用的篩檢試驗標準必須符合下列要項³³：

- (一)、篩檢的疾病必須普遍存在篩檢對象，亦即要有相當多受患個體
- (二)、篩檢試驗需要準確，清楚地分出低危險和高危險性
- (三)、辨識出的受患個體經治療後可望改善預後
- (四)、此過程必須合乎成本效益分析。

以電子束或多切面電腦斷層掃描「冠狀動脈鈣化分數」是目前早期偵測冠心病的主流，根據上述要項我們再來檢視：到底無症狀糖尿病人是否需要篩檢？有多少比例的糖尿病人罹患冠心病？幾個回溯性的大型研究顯示無症狀糖尿病人約25至58%有MPS異常；唯一的前瞻性DIAD研究，被認為數據較客觀，大約5個無症狀糖尿病人即有一個心肌缺血，16個存在1個中重度MPS異常(6%)，需要作心導管⁸。然而在Anand的研究，經過EBCT篩選後中重度MPS異常則有31.5%，同時CAC值如果是0，就可判定屬低危險性，這點應是偵測CAC的最大價值³²。雖然缺乏實證數據，Anand主張的階段性的篩檢(即先測CAC有必要再作MPS)應該比讓每一位無症狀糖尿病人都去作MPS更符合成本效益。

二、目前準則依然沒有共識

糖尿病患與冠心病的高度連結已是不爭的事實，而測定CAC也能清楚地分出低危險和高危險性族群。然而美國心臟協會與預防專責小組³⁴對於糖尿病人的冠心病篩檢不表贊同，認為以新的斑塊影像技術(包括CAC)來界定風險分級，例如用cIMT(頸動脈中內膜厚度)來決定病人是否要作冠狀動脈介入術，其結果可能陽性率過低(無狹窄或無意義狹窄)。這些病人的血管腔內的確有動脈粥樣硬化，然而無論這些檢查結果如何，根據目前糖尿病預防準則都需要積極內科治療，況且尚未有證據顯示冠狀動脈整型術比內科治療更能改善存活率。NCEP III也主張既然糖尿病是「冠心病的同義症」就不須再加以篩檢，因為不會因此而改變積極防治的方針。然而2001

年NCEP III準則發佈至今，每年糖尿病導致的死亡率不減反增，此顯示為避免糖尿病相關的心血管疾病應有更積極的作為，既然糖尿病患普遍會有無痛性心肌缺血及亞臨床性動脈粥狀硬化，不應該等到病人出現症狀或大血管病變，或已有心電圖異常才接受檢查。

2006年發表的EBCT使用指引雖然也不主張早期篩檢，但認為EBCT偵測CAC有四點在糖尿病患可能有好處³⁵：

(一)、NCEP指引主要針對第二型糖尿病，雖然第一型糖尿病的心血管危險性不遜於前者，NCEP對降低LDL的建議較不積極。如檢測出陽性CAC，意味需要比照第二型糖尿病積極治療。

(二)、年輕的糖尿病患(三十幾歲以下)較少發生動脈硬化，相對危險性較低，所以NCEP建議視臨床情況給予降血脂治療，CAC篩檢可藉以決定其治療方針。

(三)、糖尿病患不僅需要服用多種藥物，而且需要嚴格遵循飲食、運動、戒煙等建議，陽性CAC能促使病患對醫囑的順從性。

(四)、監測CAC可望能追蹤疾病的進展及治療效益。

三、成本效益分析的方法仍難服眾

近期Diamond和Beller兩人針對篩檢爭議在美國心臟學院雜誌有相當精彩的討論。Diamond認為所有糖尿病患都無條件地給予statins，比常規性篩檢出無痛性心肌缺血再治療陽性的病患還

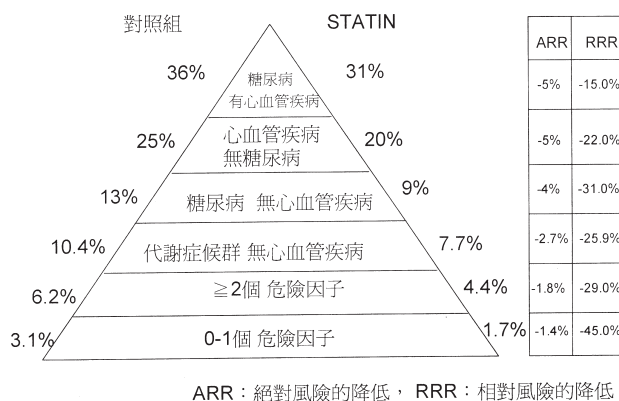
表四：糖尿病人預防心血管疾病無條件(治療)與限制性(檢查→治療)策略的比較³⁶

計量	治療	檢查→治療
標的人口	一千四百萬	一千四百萬
檢查人口	0	一千四百萬
治療人口	一千四百萬	二百八十萬
預估事件	280,000	224,000
檢查費用	0	\$ 11.3億
治療費用	\$ 10.1億	\$ 2億
所有費用	\$ 10.1億	\$ 13.3億
可預防事件	84,000	67,200
費用/可預防事件	\$ 120,238	\$ 197,917
費用/life year	\$ 9,249	\$ 15,224

要便宜，而且可以預防更多的心血管事件³⁶。他們利用 back-of-the-envelope calculation 分析（見表四），以 statins 治療美國一千四百萬糖尿病患（花費 10.1 億），能預防 84000 個事件，增加 1092000 life-years，其成本效益分析為 \$9249 / life-year；相對地以 MPS 篩檢同樣數量的病人，將花費 11.3 億，辨識出 20% 左右陽性病患，然後還要積極給予 statins（還沒包括進一步診療的費用），其成本效益分析為 \$15224/life-year。總結前者（無篩檢，治療每個病人）比後者（篩檢每個病人，治療陽性患者）節省 24 % 經費，每年還可防止更多（25%）的心血管事件。Diamond 強調光是檢查無法救命，只有治療才能救命，而檢查結果可能不當地屏棄應有的治療。然而 Beller 抱持相反觀點³⁷，認為篩檢的目的不只是一要使用 statins，所有糖尿病患本來就需要把 LDL 降到 100 以下，而是要辨識出高危險病人給予更積極的診療，篩檢陰性者仍需 statins 治療。因為無條件給予 statins 與有條件篩檢其間預後差距很小（五年間 7.0% 比 7.6%），需要 80000 人的隨機試驗才能達成有效分析。Beller 認為不需這麼多人，只需要針對高危險族群分析即可，重點在如何找出真正高危險的病患，不應揚棄篩檢，而是要發掘更好的篩檢方法（如發展同時偵測軟性、鈣化及易損傷病灶的檢查），以及嘗試各種治療方式和不同積極度的治療進行分析。與其毫無限制地使用 statins 和 ACEIs，為何不篩檢出高危險的病患，Diamond 認為贊同這個觀點的人必須先要回答三個問題：這要花多少經費？能獲得多少效益？而錢要從那裡來？這些爭論不祇是理想與現實的問題，關鍵也在是否有理想而經濟的篩檢方法以及早期治療糖尿病冠心病人的有效方法（冠狀動脈繞道手術之外）。

四、積極的 statin 治療能否降低鈣化指數，並可作為療效追蹤的參考是一未知課題

另一方面我們都把積極的 statin 治療作為糖尿病人預防冠心病最重要的方針，statin 能有效降低 LDL，穩定及減少動脈硬化斑塊。依據 NCEP III 及 2004 年的修正，建議所有糖尿病人需要把 LDL 膽固醇降至 100 mg/dl 以下，如確定合併有冠心病更要降至 70 mg/dl 以下³⁸。集合許多臨床試驗顯示 statins 在糖尿病人初級預防減少心



圖二：Statins 用於初級預防和次級預防對未來 5 年心血管疾病事件風險的效益³⁹

血管疾病風險的效益優於次級預防（如圖二）³⁹，這也呼應 Diamond 所主張的所有糖尿病患都要無條件地給予 statins，無論有無合併危險因子，但是在現實環境不且健保尚未核准，即使在使用規範下，也只有少數病患達到 LDL 治療目標。以台灣 REALITY 研究為例，statins 用於需要嚴格控制 LDL 的高危險群（已有冠心病或糖尿病人），僅有 15.9% 達成 ATP III 的目標。國外一個超過 1500 名非常高危險群的調查，達成 LDL 低於 70 mg/dl 目標也只有 18%⁴⁰。可見光是控制 LDL 就已經是嚴峻的挑戰。

此外以 statins 降低 LDL 是否能降低鈣化指數，並作為療效追蹤的參考是一未知課題。早期只有少數研究如 Callister 的數據顯示以 statins 把 LDL 降到 120 mg/dL 以下，可以減少鈣化指數⁴¹。近期有一個研究針對無冠心病史但至少有二個危險因子，CAC 超過 30 的族群，每日接受 atorvastatin 80 毫克或 10 毫克，將 LDL 膽固醇平均降至 87 與 106 mg/dL，但是一年後兩者 CAC 進展的程度沒有差別⁴²。類似研究還有 BELLES trial 在高膽固醇血症的停經期婦女，每日給予 atorvastatin 80 毫克更嚴格地控制 LDL 與 pravastatin 40 毫克比較，經過一年同樣無法降低 CAC 進展⁴³。另外 St. Francis Heart Study 每天給予 atorvastatin 20 毫克，vitamin C 1 克，vitamin E 1000 單位，aspirin 81 毫克和單獨給予 aspirin 81 毫克比較，4.3 年後在 CAC 進展亦無差異⁴⁴。這些研究結果顯示降血脂治療、CAC 進展及總動脈硬化斑塊間的關係比想像中複雜，而僅僅一年的觀察很難看

出CAC進展有意義的變化。然而Statins是否能減緩糖尿病人鈣化指數進展仍是熱門課題，Raggi在一個回溯性研究以一系列EBCT追蹤CAC的進展及心肌梗塞發生率。約一年期間，如無服用Statins，在糖尿病人CAC的進展比非糖尿病人多33%，如有Statins治療則多17.7%。發生心肌梗塞的糖尿病人CAC的進展比非糖尿病人多20%。即使服用Statins，糖尿病仍是CAC進展的預估因子，而監測CAC可用以評估療效⁴⁵。

五、即使篩檢出高危險族群，目前真正能改善其預後的武器仍然有限

以CAC測量亞臨床性動脈硬化或以MPS偵測無痛性心肌缺血與短期預後，優於已建立的傳統危險因子，但最大的挑戰是應用於臨床，導引治療方針是否真能改善糖尿病人的預後？糖尿病人常合併多條血管冠心病，不只治療困難，預後也較差。眾知即使在一般穩定型狹心症患者，以經皮下冠狀動脈介入術(percutaneous coronary intervention; PCI)無法減少心肌梗塞的發生或改善其存活率，所以在低危險性的無症狀糖尿病人施行血管再暢通性治療是否有此效益也令人懷疑。BARI(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)研究近十年的存活統計結果也明示在多條血管疾病的糖尿病人以冠狀動脈繞道手術(CABG)治療的結果仍優於PCI，後者的死亡率為前者1.7倍⁴⁶。雖然過去的研究大多認為CABG的療效優於PCI，然而塗藥支架的發展與藥物治療的進步(如statins, ACEIs, glitazones, GPIIb/IIIa receptor inhibitors)，可能使這種情況改變，兩者療效是否仍存在差異，有賴大型的隨機分配試驗如FREEDOM等研究結果出爐，才會有答案。

是否能達成完全的血管再暢通(complete revascularization)是治療糖尿病人血管病灶重要的考量，如前述Scognamiglio研究經早期篩檢出的冠心病人，其血管解剖構造較有利於施行完全的血管再暢通治療，應該就會有較佳的預後，雖然目前仍缺乏類似的前瞻性試驗。以前有些觀察性研究認為施行血管再暢通療法有助於改善無症狀心肌缺血病人的預後，梅約診所一項報告指出

無症狀糖尿病人如MPS造影顯示嚴重異常，以CABG治療能有效改善其存活率⁴⁷，但目前只有少數小規模研究顯示篩檢出冠心病的糖尿病人如接受血管再疏通療法會有好處。Faglia et al針對高危險性無症狀糖尿病人發表一個先期研究⁴⁸，評估「積極篩檢策略」的價值。在4.3年期間，篩檢出來並獲得積極治療的病人，其心血管事件發生率顯著減少，大約篩檢6個這樣的病人可以防止1個心血管事件。然而在缺乏明顯臨床效益的證據前多數指引仍對篩檢抱持較保守的態度，更多資訊還要等待Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)等研究的結果。未來DIAD研究整個結果發表後也將有助於釐清，無症狀糖尿病人有無經過MPS篩檢，其預後是否存在差異？然而其研究樣本是否足夠顯現出統計學差異未知。

結論與建議

糖尿病患與冠心病的高度連結是不爭的事實，而施行MPS和測定CAC也能清楚地分出低危險和高危險性族群。雖然無症狀糖尿病患不需要接受冠心病篩檢目前仍有極大爭議，筆者認為現階段的作法應先由臨床判定，選擇高危險病患(依據ACC/AHA 2002年準則)優先作篩檢。即使如此因為醫療資源有限，我們可以遵循Anand所提出的階段性篩檢，即先作CAC，超過100接著才作MPS檢查，如有高危險性的心肌缺血(依其定義超過10%左心室心肌)，才進一步作心導管攝影及必要的血管再暢通療法。糖尿病患如存在無痛性心肌缺血或亞臨床性動脈粥狀硬化是否都需要把LDL膽固醇的治療目標設定在70 mg/dL以下，且是否有必要以CAC追蹤療效仍需實證支持。關於成本效益考量以及是否因此可以改善糖尿病患的預後有待BARI-2D、DIAD、FREEDOM與更多的研究加以釐清。

參考文獻

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.

2. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946-53.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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: 2486-97.
4. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: S14-21.
5. ET Lee, BV Howard, W Wang, et al. Prediction of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes and albuminuria: the Strong Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2897-905.
6. Redberg RF, Greenland P, Fuster V, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group III: risk assessment in persons with diabetes. *Circulation* 2002; 105: e144-e152.
7. Marcelo F Di Carli, Rory Hachamovitch. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 50-3.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-61.
9. Zellweger M, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-50.
10. Navin Rajagopalan, Todd D Miller, David O Hodge, Robert L Frye, Raymond J Gibbons. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-9.
11. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
12. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2722-7.
13. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 65-71.
14. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883-92.
15. AR Albers, MZ Krichavsky, GJ Balady. Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113: 583-92.
16. Abdou Elhendy, Jeroen J Bax, Don Poldermans. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1634-46.
17. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827-32.
18. Dal Porto R, Faletta F, Picano E, et al. Safety, feasibility, and diagnostic accuracy of accelerated high-dose dipyridamole stress echocardiography. *Am Coll Cardiol* 2001; 37: 520-4.
19. Jeroen J Bax, Ernst E van der Wall. Assessment of coronary artery disease in patients with (a)symptomatic diabetes. *European Heart Journal* 2006; 27: 631-2.
20. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DM, Pellikka PA. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1551-7.
21. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
22. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32-40.
23. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-5.
24. Bernard S, Serusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1158-62.
25. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-33.
26. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335-8.
27. RS Elkeles, MD Feher, MD Flather, et al. The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (the PREDICT Study). *Diabet Med* 2004; 21: 1129-34.
28. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1663-9.
29. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-

- slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 312-8.
30. Toshihiko Sato, Keiko Yamagami, Takanori Hasegawa, et al. Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 696-701.
31. Wang L, Jerosch Herold M, Jacobs Jr DR, et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults—the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1018-26.
32. Anand DV, Lim ETS, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006; 27: 713-21.
33. Miller TD, Redberg RF, Wackers FJ. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease: why not? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 761-4.
34. US Preventive Services Task Force: Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 569-72.
35. P Greenl, R O Bonow, B H Brundage, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 378-402.
36. G A. Diamond, S Kaul, PK Shah. Screen Testing: Cardiovascular Prevention in Asymptomatic Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1915-7.
37. George A Beller. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1918-23.
38. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
39. Davidson MH. Global risk management in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99: 41B-50B.
40. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, Pasternak RC, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005; 96: 556-63.
41. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-7.
42. Schmermund, S Achenbach, T Budde, et al. Effect of Intensive Versus Standard Lipid-Lowering Treatment With Atorvastatin on the Progression of Calcified Coronary Atherosclerosis Over 12 Months: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation* 2006; 113: 427-37.
43. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005; 112: 563-71.
44. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 166-72.
45. Raggi P, Cooil B, Ratti C, Callister TQ, Budoff M. Progression of coronary calcification and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 46: 238-43.
46. The BARI Investigators. The final 10-year follow-up result from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600-6.
47. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2006; 112: 311-6.
48. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005; 149: e1-e6.

Screening for Asymptomatic Coronary Heart Disease in Diabetic Patients

Chao-Chin Chen, and Meng-Huan Lei

Division of Cardiology, Department of Medicine, Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan

Diabetes mellitus (DM) is an important risk factor for cardiovascular disease. Moreover, coronary artery disease (CAD) are the leading causes for morbidity and mortality in patients with type 2 DM. The conundrum of CAD in conjunction with type 2 diabetes is that it is often silent and when it becomes clinically manifest the disease is often in an advanced stage. The currently available data do suggest a significant prevalence of undiagnosed CAD in this population, which may warrant screening. To make this screening more affordable, high risk diabetic patients with 1, or ≥ 2 additional coronary risk factors should be defined first and foremost. Several reports have shown that detection of coronary atherosclerosis by imaging of coronary calcification using cardiac computed tomography(CT) or silent ischemia by stress myocardial perfusion scintigraphy (MPS) may predicted short-term outcome and improve risk stratification. A stepwise screening, with assessment of atherosclerosis by cardiac CT, followed by MPS if needed, maybe an optimal modality and cost-effective. Finally, the screening algorithm should result in the alteration of individual treatment strategies and lead to improved outcome. Accordingly, further studies are needed to address this issue and should include cost-effective analyses. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 227-237)