

2005年美國糖尿病學會針對糖尿病合併高血壓 之標準治療建議

郝立智 楊純宜¹ 顧長生² 柴國樑³

永康榮民醫院 新陳代謝科
台南奇美醫院 ¹內科部新陳代謝科
永康榮民醫院 ²心臟內科
永康榮民醫院 ³內科部

摘要

高血壓(定義為收縮壓大於等於140 mmHg 且/或舒張壓大於等於90 mmHg)是糖尿病的常見合併症,影響大多數的糖尿病患並且根據糖尿病的類型、年齡、肥胖程度和種族不同而有所不同。高血壓是心血管疾病如心肌梗塞、腦中風與周邊血管疾病等大血管病變的危險因子,也是視網膜病變與腎臟病變兩種小血管病變的危險因子。隨機的臨床實驗已顯示糖尿病患將收縮壓降至130 mmHg 以下和舒張壓降至80 mmHg 以下對於減低心血管疾病如心肌梗塞、腦中風和腎臟病變的好處。流行病學研究分析發現糖尿病患血壓超過115/75 mmHg 和心血管疾病的發生率與死亡率增加有關。因此,以130/80 mmHg 當作糖尿病患血壓控制的目標是合理的。

非藥物性的治療方法在非糖尿病患的高血壓病人證明是有效的,包括限鈉、減重、增加攝取水果、蔬菜和低脂食物,減少飲酒量、運動等;並且對血糖及血脂肪也具有改善效果。使用降血壓藥物,包括血管張力素轉換酵素抑制劑(Angiotensin-converting enzyme inhibitors : ACEI)、昇壓素接受器阻斷劑(Angiotension receptor blockers : ARB)、 β 阻斷劑(β -blockers)、利尿劑(Diuretics)、鈣離子阻斷劑(Calcium channel blockers : 簡稱CCB)來降低血壓目前已有很好的監測試驗證實心血管疾病的良好效果。若血壓在160/100 mmHg 以上,就必需馬上接受藥物治療並且經常追蹤。對於這些病人,其他的心臟血管疾病的危險因子,包括肥胖症、高血脂症、抽煙、微白蛋白尿的存在和血糖的控制應該仔細地評估和治療,多數患者需要三種以上的降壓藥,才能達到理想血壓值。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)
高血壓 (Hypertension, HTN)
心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD)

糖尿病是相當錯綜複雜的全身性代謝疾病，所引起的慢性併發症並不只是血糖過高而已，而是加速血管硬化造成大血管病變，如中風及心臟冠狀動脈疾病，或者引起小血管病變，如腎功能衰退、視網膜病變，甚至失明。高血壓（定義為收縮壓大於等於140 mmHg 且/或舒張壓大於等於90 mmHg）是糖尿病的常見合併症，影響大多數的糖尿病患並且根據糖尿病的類型、年齡、肥胖程度和種族不同而有所不同。糖尿病患中大約有20~60% 同時合併有高血壓¹，而高血壓是心血管疾病如心肌梗塞、腦中風與周邊血管疾病等大血管病變的危險因子，也是視網膜病變與腎臟病變兩種小血管病變的危險因子。第1型糖尿病患常常是在發病後數年，由於併發腎臟病變導致血壓逐漸上升，大約有30% 的第1型糖尿病患會發生高血壓²⁻³。第2型糖尿病患有20-60% 罹患高血壓，通常在發病時，一部分病患就已合併有高血壓，甚至早在發病前幾年，就已經有高血壓，因此它的病理機轉與第1型糖尿病患不同，雖然年齡增加或肥胖都會造成血壓上升，但是將年齡和體重因素控制後，研究仍顯示第2型糖尿病患發生高血壓的危險性是非糖尿病患的1.5倍¹。目前認為除了腎臟病變、年齡與肥胖外，胰島素抵抗和種族差異等其他因素也可能是造成高血壓的原因。

據統計糖尿病患得到高血壓的機會是一般人的兩倍，台灣地區40歲以上的中老年人中約19% 患有高血壓，同年齡層的糖尿病病人則38% 患有高血壓，而高血壓病患中得糖尿病的機會也是一般人的兩倍，所以，糖尿病和高血壓息息相關。台大醫院針對台北市大安區40歲以上糖尿病患所做的調查，合併高血壓的比例為30.6%⁴。通常糖尿病患合併有高血壓的比例和罹患糖尿病的時間成正比。此外，糖尿病患得到高血壓的年齡也較一般人年輕。

對於一般的高血壓病患血壓控制的目標，通常定在140/90 mmHg 以下，研究指出收縮壓或舒張壓每上升5 mmHg，心血管疾病的發生率會增加20-30%⁵。隨機的臨床實驗已顯示糖尿病患將收縮壓降至130 mmHg 以下和舒張壓降至80 mmHg 以下對於減低心血管疾病如心肌梗塞、腦

中風和腎臟病變的好處⁶⁻⁹。流行病學研究分析發現糖尿病患血壓超過115/75 mmHg 和心血管疾病的發生率與死亡率增加有關^{6,10,11}。因此在2000年底，美國國家腎臟基金會將糖尿病患的血壓控制目標定在130/80 mmHg 以下¹²，隔年美國糖尿病學會與美國監測評估及治療高血壓國家聯合委員會JNC 也以130/80 mmHg 當作糖尿病患血壓控制的目標。至於合併腎臟病變，每日蛋白尿排出量大於1g 的病患，不論是糖尿病患或非糖尿病患，皆以125/75 mmHg 以下作為控制目標。

雖然針對糖尿病患合併高血壓的治療，在飲食和運動方面到目前並沒有大型良好控制的實驗支持！但是在非糖尿病患的本態性高血壓病人，每日鈉攝取量由4600 mg 降為2300 mg 時，血壓可以降低5/2-3 mmHg。其他有效的方法如戒煙、運動、減少飲酒量、攝取適當的鉀、鈣和鎂離子與維持良好的生活習慣，增加攝取水果、蔬菜和低脂食物、肥胖病患進行減重，將體重控制在理想範圍內⁶。研究顯示，每降低1公斤體重，可以降低1 mmHg 平均動脈壓，並且對血脂及血糖也具有改善效果¹³。不過這些非藥物性的治療方法在心血管疾病的功效目前尚未有很好的監測試驗。

使用降血壓藥物，包括血管張力素轉換酵素抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitors ; ACEI)、昇壓素接受器阻斷劑 (Angiotension receptor blockers ; ARB)、 β 阻斷劑 (β -blockers)、利尿劑 (Diuretics)、鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blockers ; 簡稱 CCB) 來降低血壓目前已有很好的監測試驗證實在心血管疾病的良好效果。許多的研究建議血管張力素轉換酵素抑制劑在心血管疾病的功效可能優於dihydropyridine calcium channel blockers (簡稱D-CCB)^{14,15}。除此之外，針對糖尿病合併腎臟病變的病人顯示昇壓素接受器阻斷劑在心血管疾病的功效優於DCCB¹⁶。相反地，根據最近完成的一項包含22,576名患者證實患有高血壓和心血管疾病的國際性Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) 研究的結果，一種使用verapamil (non-D-CCB) 作為多重藥物療法的治療策略，在高血壓

的治療上，與 β 阻斷劑和利尿劑的合併治療同樣有效。在降低心血管疾病的死亡率方面和 β 阻斷劑相同！並且，針對糖尿病的病人來分析，也是一樣的效果¹⁷。

實證醫學的大型研究報告顯示，血管張力素轉換酵素抑制劑可以降低發生腦中風、冠心病、心臟衰竭的機率，也可以降低心血管疾病與發生心肌梗塞後的死亡率，此外對腎臟有保護作用；在具有高危險心血管疾病不管有無高血壓的病人，研究發現血管張力素轉換酵素抑制劑可以改善心血管疾病的預後¹⁸⁻¹⁹。在具有心臟衰竭的病人分析發現血管張力素轉換酵素抑制劑的效果比昇壓素接受器阻斷劑來得好！有一個研究報告針對糖尿病合併高血壓和左心室肥大的病人顯示，昇壓素接受器阻斷劑在心血管疾病的效果優於 β 阻斷劑²⁰。

ALLHAT (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)是一個大型而且隨意的研究，探討不同的降血壓藥物最初的治療效果。報告顯示使用chlorthalidone、amlodipine和lisinopril的效果並無多大的不同。糖尿病患使用thiazide利尿劑，效果比其他藥物稍微有效，尤其是在減低心臟衰竭方面²¹，可以降低心血管疾病之併發症，例如SHEP (systolic hypertension in the elderly program)研究顯示，罹患高血壓的60歲以上糖尿病老人服用低劑量thiazide利尿劑組與對照組比較，心血管疾病的發生情形可以降低34% ($p < 0.05$)，而且相較於非糖尿病患，降壓結果受益更多²²。使用 α 阻斷劑會增加心血管疾病的發生機率，尤其是發生心臟衰竭的危險性較高，療效比不上利尿劑²³，因此研究進行一半就提早結束²⁴。目前 α 阻斷劑不是糖尿病患的第一選擇。

高血壓的診斷必須測量兩次的血壓值都超過130/85 mmHg，而且時間需間隔一周以上。確定診斷後，應該要測量躺下與立姿的血壓，因為若合併心臟的自主神經病變時，容易發生姿勢性低血壓，必須特別注意。身體檢查方面包括身高、體重、周邊循環情形，並且應該注意是否有器官損害或導致高血壓的次發原因，如視網膜病變、頸動脈雜音、頸靜脈壓上升、心雜音、腹部雜音

等。同時應該詢問是否服用藥物，如綜合感冒藥、口服避孕藥、食慾抑制劑、甲狀腺素等皆可能影響血壓。此外所有新診斷出高血壓的病患還要接受胸部X光檢查、心電圖、尿液分析、尿白蛋白、糖化血色素、血比容、血脂肪、肌酸酐、鉀、鈣離子等檢查，並且使用心臟超音波評估心臟功能及左心室是否有肥大情形²⁵。

在開始治療之前，病人應該在一個月內再次測量血壓值以確定高血壓的存在。若血壓在160/100 mmHg以上，就必需馬上接受藥物治療並且經常追蹤⁶。對於這些病人，其他的心臟血管疾病的危險因子，包括肥胖症、高血脂症、抽煙、微白蛋白尿的存在(在開始治療之前先評估)和血糖的控制應該仔細地評估和治療，多數患者需要三種以上的降壓藥，才能達到理想血壓值。

糖尿病婦女合併慢性高血壓在懷孕時理想的血壓值是控制收縮壓在110-129 mmHg之間和舒張壓在65-79 mmHg之間，如此有助於孕婦的長期健康！過低的血壓可能和胎兒的生長受損有關，口服避孕藥可能會使血壓升高，同時隨著服用時間增長，出現高血壓症狀的風險也會隨之提高。服用口服避孕藥的女性應定期量測血壓，若出現高血壓的症狀，應考慮採取其他的避孕方式。高血壓的懷孕婦女應謹慎追蹤身體狀況，因為母子的危險性均會升高。在考慮胎兒安全的情況下，methyldopa、labetalol、diltiazem、clonidine和prazosin是較為安全和有效的降血壓用藥。懷孕期間不應使用血管張力素轉換酵素抑制劑與昇壓素接受器阻斷劑，因為可能導致胎兒缺陷，正計畫懷孕的婦女也應迴避使用。在懷孕時若長期使用利尿劑會限制孕婦的血漿容量，造成子宮胎盤的通透性不足²⁶。

建議

根據美國糖尿病學會ADA的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性評論，而作出不同等級的建議²⁶。

- A-Level evidence 有力的支持證據
- B-Level evidence 不少的支持證據
- C-Level evidence 有限的支持證據
- Expert consensus 專家共同意見

篩檢和診斷

每次糖尿病就診時，血壓必須測量一次，一旦發現病人的血壓值超過130/80mmHg，必須擇日再測量一次以確定之。(C級)

目標

1. 糖尿病人的收縮壓應該降至130 mmHg以下。(C級)
2. 糖尿病人的舒張壓應該降至80 mmHg以下。(B級)

治療

1. 收縮壓大於140 mmHg以上或舒張壓大於90 mmHg以上，就需要合併使用藥物與生活行為治療。(A級)

2. 若要達到血壓理想目標一般需要多種藥物合併使用(兩種以上降血壓藥物給予適當的劑量)。(B級)

3. 如果血壓在130-139/80-89 mmHg之間，可以先接受最多三個月的生活行為治療，若血壓目標無法達成，可加上阻斷腎素昇壓素系統的降血壓藥物治療。(E級)

4. 最初的藥物治療應該給予可以減少糖尿病患的心臟血管疾病發生的藥物(例如血管張力素轉換酵素抑制劑、昇壓素接受器阻斷劑、β阻斷劑、利尿劑、鈣離子阻斷劑)。(A級)

5. 所有糖尿病合併高血壓的病患應該接受包括一種血管張力素轉換酵素抑制劑或一種昇壓素接受器阻斷劑的藥物治療。假如其中一種藥物無法承受，另外一種藥物應該替代之；假如為了達到血壓理想目標，應該加上thiazide利尿劑。(E級)

6. 假如血管張力素轉換酵素抑制劑、昇壓素接受器阻斷劑、或利尿劑被用來使用的話，應該監測腎功能和血鉀濃度。(E級)

7. 雖然說目前沒有充足的一對一比較血管張力素轉換酵素抑制劑和昇壓素接受器阻斷劑的研究試驗，不過已有臨床試驗可以支持下列論點：

(1) 在第1型糖尿病合併高血壓和任何程度的白蛋白尿，研究證實血管張力素轉換酵素抑制劑

可以延緩腎臟病變繼續惡化的速度。(A級)

(2) 在第2型糖尿病合併高血壓和微白蛋白尿，研究證實血管張力素轉換酵素抑制劑和昇壓素接受器阻斷劑可以延緩巨白蛋白尿繼續惡化的速度。(A級)

(3) 在那些第2型糖尿病合併高血壓和巨白蛋白尿和腎臟功能不全的患者，研究證實昇壓素接受器阻斷劑可以延緩腎臟病變繼續惡化的速度。(A級)

(4) 在懷孕的婦女合併糖尿病和慢性高血壓時，理想的血壓值是控制收縮壓在110-129 mmHg之間和舒張壓在65-79 mmHg之間，如此有助於孕婦的長期健康和減少胎兒的生長受損。懷孕期間不應使用血管張力素轉換酵素抑制劑與昇壓素接受器阻斷劑。(E級)

(5) 在年紀大的高血壓患者，血壓應該慢慢地降低，以避免併發症的產生。(E級)

(6) 那些雖然接受過多種降血壓藥物治療仍然無法達到理想的血壓值患者，應該轉介給對於照顧高血壓患者有經驗的醫師。(E級)

(7) 針對糖尿病合併高血壓的病患，當臨床上需要時，應該要測量躺下與立姿的血壓，因為若合併心臟的自主神經病變時，容易發生姿勢性低血壓，必須特別注意。(E級)

參考文獻

1. Hypertension in Diabetic Study (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hyperten* 1993; 11: 309-17.
2. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes: the Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care* 2001; 24: 823-7.
3. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-9.
4. Tai TY, Chuang LM, Chen CJ, Lin BJ. Link between hypertension and diabetes mellitus epidemiological study of Chinese adults in Taiwan. *Diabetes Care* 1991; 14: 1013-20.
5. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report

- of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 : 2560-72.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 8. 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 HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
 10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
 11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
 12. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Special Report: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
 13. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Amery A. Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hyperten* 1989; 7: S19-23.
 14. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 15. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 16. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-49.
 17. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
 18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59.
 19. PROGRESS group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
 20. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
 21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
 22. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
 23. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
 24. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355: 863-4.
 25. Arauz-Pacheco, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
 26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1) 2005; 28: S4-36.

2005 ADA Standard Recommendations for Treatment of Diabetes with Hypertension

Lyh-Jyh Hao, Chwen-Yi Yang¹, Chang-Sheng Ku², Kuo-Liang Chai³

Division of Endocrinology and Metabolism, Yung Kang Veterans Hospital

¹*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Chi-Mei Foundation Hospital, Tainan, Taiwan*

²*Division of Cardiology, Yung Kang Veterans Hospital*

³*Department of Internal Medicine, Yung Kang Veterans Hospital*

Hypertension (HTN) (BP \geq 140/90 mmHg) is a common comorbidity of diabetes, affecting the majority of people with diabetes, depending on type of diabetes, age, obesity, and ethnicity. HTN is also a major risk factor for CVD and microvascular complications such as retinopathy and nephropathy. Randomized clinical trials have demonstrated the benefit (reduction of CHD events, stroke, and nephropathy) of lowering BP to <130 mmHg systolic and <80 mmHg diastolic in individuals with diabetes. Epidemiologic analyses show that BP >115/75 mmHg is associated with increased cardiovascular event rates and mortality in individuals with diabetes. Therefore, a target BP goal of <130/80 mmHg is reasonable. Nonpharmacological strategies include reducing sodium intake and body weight; increasing consumption of fruits, vegetables, and low-fat dairy products; avoiding excessive alcohol consumption; and increasing activity levels have been shown to be effective in reducing BP in nondiabetic individuals and may also positively affect glycemia and lipid control. Lowering of BP with regimens based on antihypertensive drugs, including ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), β -blockers, diuretics, and calcium channel blockers, has been shown to be effective in lowering cardiovascular events. Systolic BP \geq 160 mmHg or diastolic BP \geq 100 mmHg, however, mandates that immediate pharmacological therapy be initiated and should be seen as often as needed. In these patients, other cardiovascular risk factors, including obesity, hyperlipidemia, smoking, presence of microalbuminuria, and glycemic control, should be carefully assessed and treated. Many patients will require three or more drugs to reach target goals. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 107-112)