

Aspirin在糖尿病對於心臟血管疾病初級預防的新進展

溫旻杰 蘇聖強 何志聰

三軍總醫院 內科部內分泌及新陳代謝科

摘要

在心臟血管疾病中，糖尿病是大家所熟知的主要危險因子，雖然Aspirin已經是臨床使用上相當普遍的藥物，在糖尿病對於冠心病的次級預防已經有很強的證據來加以佐證，但是直接針對糖尿病病患的初級預防方面直到最近兩年才有The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial、Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial、The Fremantle Diabetes Study、以及香港Leung等人多個的大型臨床試驗被發表出來。雖然POPADAD及JPAD研究中並沒有發現aspirin在降低心臟血管疾病風險具有統計學意義，但是在The Fremantle Diabetes Study中便可以發現，aspirin在降低所有原因死亡及心臟血管疾病死亡為獨立的相關因子，且在子群分析中可以發現在大於65歲的病人以及男性，aspirin亦可以是降低所有原因死亡的獨立預測因子，在香港Leung等人的研究中卻發現aspirin不但沒有減少血管事件發生反而增加其傷害比率。在關於aspirin所產生的出血併發症方面，雖然發現aspirin可以增加出血的機率，但其所佔的比率並不算高，在所有原因死亡上亦沒有達到統計學上的意義，而香港Leung等人研究中卻發現aspirin可以增加腸胃道出血的機率，並達到統計學意義。因此，低劑量的aspirin對於糖尿病之心臟血管疾病的初級預防，雖然在某部分有正面的幫助，但考慮其仍然有出血的風險，所以建議依病患無腸胃道出血病史及所含心血管疾病風險因子多寡分別考量使用，使病人獲得最大的益處。

關鍵詞： Aspirin
糖尿病(Diabetes)
心臟血管事件(Cardiovascular events)
死亡率(Mortality)

前言

糖尿病在台灣的盛行率在19歲以上的男性有3.7%，女性有6.3%，而45歲以上的人口中，男性達到了7.9%，女性甚至達到了17.3%¹。糖尿病本身就是一個很強的心血管疾病危險因子，Framingham Heart Study報告中指出糖尿病在冠

心症中的勝算比(odds ratio)男性為1.5，女性為1.8；而中風的相對危險比(relative risk)在男性中是1.4，女性為1.7²。因心血管疾病死亡的比率，糖尿病病患對於沒有糖尿病的病患甚至有2至4倍之多³。

Aspirin是目前臨床上使用相當廣泛的藥物，其抗血小板凝集的機轉也有許多的研究支持。

在較早的研究之中，aspirin對於心血管疾病的次級預防(secondary prevention)，幾乎獲得一致性的證據支持其效果^{4,5}。但是對於糖尿病人心血管疾病的初級預防，aspirin在其中獲得的證據並不足夠。本篇文章乃就最近幾年的aspirin在糖尿病病患心血管疾病的初級預防的最新研究進展做進一步的探討。

本文

糖尿病和心臟血管疾病一直都有著密不可分的關係，1998年Finnish的一項研究，其研究對象為1,373個非糖尿病病患及1,059個糖尿病病患，年齡為45至64歲，追蹤7年，研究結果顯示同時患有糖尿病以及之前患有心肌梗塞的病患死亡率最高，但有糖尿病而之前未患有心肌梗塞的病患卻與沒有糖尿病而之前得過心肌梗塞的病患死亡率相當³。2005年Scotland的一項研究中含有7,052個男性及8,354個女性，年齡介於45至64歲之間，追蹤25年，其結果亦顯示同時患有糖尿病以及冠心病的病患死亡率最高，有糖尿病而未有冠心病的病患與沒有糖尿病而有冠心病的病患死亡率相當，而糖尿病對於女性的影響更甚於男性⁶。這些研究顯示出糖尿病與冠心病對於未來的死亡率是相當的，更顯示出積極治療糖尿病的重要性。

在病患罹患糖尿病後，經過40年後整體的死亡率為50%，但沒有糖尿病病患的死亡率卻只有10%²，其中糖尿病的病患所增加的死亡率主要是在缺血性心臟病和腦血管疾病上面⁷。目前所知道的糖尿病對於血小板的影響有促進血小板的聚集(agggregation)、增加collagen surface receptors的表現、血小板活化的標誌增加、以及增大thromboxane的合成。高血糖的環境會對身體產生oxidative stress，進一步使arachidonic acid產生過氧化反應(oxidation)而產生具有生物活性的isoprostanes，這個機轉也和血小板的持續活化相關⁸。

在抑制血小板作用的部分，aspirin是目前臨床上使用相當廣泛的藥物，其最主要的作用機轉是透過Cyclooxygenase (COX)的抑制而達到

抗血小板凝集。Aspirin對於心血管疾病的初級預防及次級預防已經有許多的研究來支持，當aspirin使用在糖尿病的病患時，目前也有一些大型的研究來陳述其功效；2002年Antithrombotic Trialists' Collaboration meta-analysis研究中囊括了287個隨機試驗，比較抗血小板藥物（最主要是aspirin）和控制組之間的差異共有135,000個病人，其中比較不同的抗血小板藥物之間的差異共有77,000個病人，對於含有糖尿病的病人之中，其次級預防可以達到25%之多，且aspirin不同劑量間的比較可以發現每天使用75~150 mg的病人可以減少32%的血管事件風險(odds reduction)發生，每天使用160~325 mg的病人可以減少26%，每天使用500~1,500 mg的病人可以減少19%的血管事件風險發生，而每天服用小於75 mg的病人其血管事件的風險只有下降13%。但較可惜的是對於初級預防的部分，裡面總共囊括了九個試驗含有4,961個糖尿病病人，可以發現血管事件風險可以下降7%，但並未達到統計學上的意義⁵。

對於糖尿病病患的初級預防中，一直都沒有大型的臨床試驗來加以證實，而歐美國家對於糖尿病病患使用抗血小板藥物的初級預防也只能採用從次級預防獲得的益處中以及非糖尿病族群初級預防的資料做外推的方式來做建議。因此美國糖尿病醫學會糖尿病治療指引中，對於糖尿病病患使用抗血小板藥物的初級預防中所建議的病患標準為：大於50歲的男性或者是大於60歲的女性並且擁有至少一個主要的心血管危險因子（包含有心血管疾病的家族病史、高血壓、抽煙、血脂異常、蛋白尿等），其所建議的劑量為每天服用75~162 mg（建議等級為C）⁹。

在最近兩年之中便有The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial、Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial、The Fremantle Diabetes Study、以及香港Leung等人多個大型的臨床試驗陳述aspirin在糖尿病初級預防中扮演的角色。表一為這幾個研

表一：Aspirin治療的研究設計及結果

	ATC	POPADAD	JPAD	FDS	HKDRS
Year	2005	2008	2008	2009	2009
Country	-	Scotland	Japan	Australia	Hong Kong
Study design	Meta-analysis of nine randomized trials	Randomised double blind, 2×2 factorial, placebo controlled trial	Randomised open label, controlled trial with blinded end point assessment	A longitudinal observational cohort study of patients from a postcode-defined urban community	A longitudinal observational study
Patient population	Patients with diabetes without history of MI or stroke	Patients aged ≥40 years with type 1 or type 2 diabetes and an ankle brachial pressure index ≤0.99 but no symptomatic cardiovascular disease	Patients with type 2 diabetes without history of atherosclerotic disease	Patients with type 2 diabetes	Patients aged ≥30 years with type 2 diabetes
Aspirin dose	75-650 mg/day	100 mg/day	81 or 100 mg/day	75 or 300 mg/day	75 to 325 mg/day
Primary outcome measure	Serious vascular events (non-fatal MI or non-fatal stroke or vascular death)	Death from coronary heart disease or stroke, non-fatal MI or stroke, or amputation above ankle for critical limb ischaemia, death from coronary heart disease or stroke	Atherosclerotic events including fatal or non-fatal ischemic heart disease, fatal or non-fatal stroke, and peripheral arterial disease	Cardiovascular and all-cause mortality	Combination of death from a vascular cause and major vascular events including
Number (aspirin vs no aspirin)	2568 vs 2568	638 vs 638	1262 vs 1277	651 vs 625	1034 vs 4697
Age	-	60.3	64.5	64.1	58
Mean diabetes duration	-	6.2	7	4	8.1
Duration of therapy(years)	-	6.7	4.37	11.6	4.6
HbA1C	-	-	-	7.4	-
Conclusion	7% risk reduction (odds ratio), p=ns	Composite end point: HR: 0.98 (0.76 to 1.26), P=0.86 Death from coronary heart disease or stroke: HR: 1.23 (0.79 to 1.93), P=0.36	HR: 0.80 (0.58-1.10), P=0.16	All patients: All cause mortality: HR: 0.53 (0.28 to 0.98), P=0.044 Cardiovascular mortality: HR: 0.3 (0.09 to 0.95), P=0.041 ≥65-year-old: All cause mortality: HR: 0.4 (0.19 to 0.84), P=0.015 Male : All cause mortality: HR: 0.34 (0.12 to 0.93), P=0.035	HR: 2.07 (1.66 to 2.59), P<0.001
Adverse events		GI bleeding: 28 (4.4%) vs 31 (4.9%), P=0.69	GI bleeding: 12 (0.95%) vs. 4 (0.31%)		Upper GI bleeding: HR: 2.19 (1.53 to 3.15), P<0.001

註：ATC=Antithrombotic Trialists' Collaboration meta-analysis; POPADAD=Prevention of Progression of Arterial Disease And Diabetes; JPAD=Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes; FDS=The Fremantle Diabetes Study; HKDRS=Hong Kong Diabetes Registry Study; GI bleeding=Gastrointestinal bleeding; MI=myocardial infarction; "-" =not available; HR=hazard ratio.

究的基本資料、實驗設計、以及結果。在POPADAD試驗中，有16個Scotland的醫學中心參與了POPADAD試驗，它為雙盲隨機試驗，為每日服用aspirin 100 mg、抗氧化劑與安慰劑之間的比較，參與隨機分組的病人有1,276人，年齡皆大於40歲，踝臂指數(ankle brachial index, ABI)為小於或等於0.99，追蹤時間平均為6.7年。在使用aspirin及安慰劑的兩組間各有638個病人，在aspirin這一組達到主要的終點(primary end point)的有116 (18.2%)位，安慰劑這一組有117 (18.3%)位；因為冠狀動脈疾病或者是中風死亡的病患，在aspirin這一組達到主要終點的有43 (6.7%)位，安慰劑這一組有35 (5.5%)位，皆沒有達到統計學上的意義¹⁰。

JPAD為隨機、開放標籤(open-label)、盲目終點(blinded end-point)的臨床試驗，所使用的藥物為每日服用81 mg或者是100 mg的aspirin，主要的終點為任何的動脈粥狀硬化事件，追蹤時間平均為4.4年。參與試驗的病患都是第二型糖尿病，年齡介於30至85歲之間，所有參與隨機分組的有2,539個病人，分至aspirin的病患1,262位，而未接受aspirin的病患1,277位。追蹤的過程中達到主要終點的病患，在aspirin這一組的病患68 (5.4%)位，在未接受aspirin的這一組有86 (6.7%)位，未達統計學上的意義；因冠狀動脈或者是腦血管疾病死亡的病患，在aspirin這一組的病患1 (0.08%)位，在未接受aspirin的這一組有10 (0.8%)位，發生事件的病患太少，無法達到統計學上的能力(power)。但此研究在其子群分析中，可以發現在65歲以上的這一子群中其接受aspirin的病患所下降的傷害比率(hazard ratio)可達32%，並且具有統計學上的意義²。

The Fremantle Diabetes Study為postcode-defined縱貫觀察性世代研究(longitudinal observational cohort study)，參與初級預防的病患651個病人，年齡平均為60.7歲，所用的aspirin為每天服用75 mg或者是每兩天服用300 mg，平均追蹤11.6年。在追蹤的7,537個人年中，總共有160 (24.6%)位死亡，其中有70 (43.8%)位是跟心臟血管疾病有關。若在沒有任何的校正

下，有使用aspirin的病人和沒有使用aspirin的病人其Kaplan-Meier存活分析中，在log rank test下並沒有達到統計學上的意義，但若校正過其他的危險因子下，使用aspirin的病人是減少所有原因死亡(hazard ratio: 0.53)及心臟血管疾病死亡(hazard ratio: 0.3)的獨立相關因子。若在大於65歲這一子群的次分析，未校正過的Kaplan-Meier存活分析中，aspirin對於所有原因死亡及心臟血管疾病死亡的關係性依然沒有達到統計學上的意義；但若校正過後可以發現規則的服用aspirin對於所有原因死亡是一個顯著的獨立預測因子(hazard ratio: 0.4)。對於小於65歲這子群的次分析，對於所有原因死亡及心臟血管疾病死亡的關係性就沒有統計學上的意義。在性別的差異上也可以發現男性使用aspirin對於所有原因死亡也可以是獨立的預測因子(hazard ratio: 0.34)；但這種相關性在女性身上就沒有辦法發現了¹¹。

香港Leung等人也從Hong Kong Diabetes Registry收集了5,731個平均年紀為58歲的糖尿病病患做縱貫觀察性世代研究，平均追蹤了4.6年。分至aspirin的病患1,034位，而未接受aspirin的病患4,835位，其接受aspirin的劑量為每日75至325 mg。追蹤的過程中達到主要終點(血管性死亡、非死亡性心肌梗塞、非死亡性中風)的病患，在aspirin這一組的病患138 (13.3%)位，在未接受aspirin的這一組有260 (5.5%)位，使得接受aspirin的病患其傷害比率增加至2.07。在香港的臨床試驗中對於aspirin所扮演的角色並沒有看到有明顯的幫助，反而有害處的可能性產生¹²。

在2009年11月De Berardis等人針對了包含JPAD及POPADAD在內的6個隨機控制性臨床試驗進行meta-analysis，主要研究在患有糖尿病且未得到心血管疾病的病患之中使用aspirin和未使用aspirin對於主要心血管事件的影響。在這6個隨機試驗中總共包括了10,117個病患，其中有5個研究中發現(9,584個病患)，對於主要心血管事件的影響中aspirin雖然可以使相對危險比下降至0.90 (95%信賴區間為0.81至1.00)但是其並未達到統計學上的意義；對於心血管性死亡率來

說有4個研究含有8,557個病患，統計起來可以使相對危險比下降至0.94 (95%信賴區間為0.72至1.23)，但是此結果依然沒有達到統計學上的意義。在這個研究的子群分析中，可以發現只有男性病患使用aspirin可以使得心肌梗塞的相對危險比下降至0.57，並達到統計學上的意義；而女性的子群分析中，便沒有相關的發現¹³。

針對aspirin的不良事件(adverse event)，這些大型的研究也有加入探討。在Antithrombotic Trialists' Collaboration研究中，雖然沒有將aspirin獨立分別出來，但可見其接受抗血小板治療的病人和控制組的病人之中，非致死性的顱外出血比率有明顯變高(440 (0.93%) vs 262 (0.56%))，但是對於死亡性顱外出血的病患則無統計學上的意義(95 (0.2%) vs 71 (0.15%))⁵。在POPADAD研究中，產生腸胃道出血的比率在aspirin這一組和安慰劑這一組分別有有28 (4.4%)人及31 (4.9%)人，而在腸胃道症狀方面則分別為73 (11.4%)人及94 (14.7%)人，皆沒有達到統計學上的意義¹⁰。JPAD研究中，腸胃道出血的部分在aspirin這一組的病患12 (0.95%)位，在未接受aspirin的這一組有4 (0.31%)位，其出血性中風及嚴重性腸胃道出血的部分，在接受aspirin和未接受aspirin的病患分別有10 (0.79%)位及7 (0.55%)位，統計學上也沒有意義了²。香港Leung等人的研究中，可以發現接受aspirin的病患其產生上腸胃道出血的病患佔了4.3%，而未接受aspirin的病患1.4%出現上腸胃道出血的併發症，其傷害比率亦上升到2.19並達到統計學上的意義¹²。在De Berardis等人的meta-analysis中，發現在使用aspirin的病患中對於任何原因的出血 (3個臨床試驗，總人數 7,281人)所產生的相對危險性可以達到2.50，腸胃道出血 (3個臨床試驗，總人數 4,846人)的相對危險性可以達到2.11，但這2項結果皆未達到統計學上的意義¹³。

討論

在以前很少有專門設計給糖尿病病患對於心臟血管疾病初級預防的大型臨床研究，台灣本土的相關資料也相當缺乏¹⁴，而歐美的糖尿病

指引也多半是靠著次級預防研究結果的外推或大型研究中的糖尿病子群再分析的結果來做成結論，最近的兩年才有多個較大型的研究發表，但其中的研究結果依然是有各自的限制。在POPADAD研究中，所選入的病患本身就是較高危險的一群病患，其選入的病人ABI皆要小於或等於0.99，這便要考慮是否這些病人本身就有無症狀性的周邊血管病變，也使的這一個研究有偏向次級預防的問題。另外，這研究本來預計的事件發生率為每100個人年中就有8至12個事件發生，實際做實驗卻發現每100個人年中只有2個事件發生，也使的POPADAD研究所收集的病人數不足因而無法到達能達到統計學上意義的1,600人，數據呈現的能力(power)也就不夠了^{15,16}。

在JPAD研究中，明顯發現即使是沒有使用aspirin的那一組人，其事件發生率也只有每100個人年1.7個事件而已，較預期的每100個人年5.2個事件低了許多，雖然這篇文章證實了日本人心血管事件的低發生率，但也因此讓收集病患的數量不夠多，以致數據呈現的能力(power)不夠^{15,17}。即使是發生率太低，但還是可以在65歲以上這一個子群病患中發現aspirin仍然可以減少所有的動脈粥狀硬化事件。這也是目前所發表的前瞻性研究的文章中，少數的亞洲人數據，可能會比歐美國家的數據更能符合國人的狀況。

The Fremantle Diabetes Study中，可以發現到對於初級預防的部分，aspirin的使用可以使所有原因死亡及心臟血管疾病死亡降低並達到統計學上的意義，其中在男性及大於65歲的人中，使用aspirin也可以降低所有原因死亡的風險比率¹¹，但其個案數相較於前兩個研究是比較偏少的。

在De Berardis等人的meta-analysis中，雖然對於主要心血管事件以及心血管性死亡率並沒有達到統計學上的意義，只有男性病患使用aspirin可以使得心肌梗塞的相對危險比下降至0.57。對於出血的併發症來說，雖然相對危險性有所增加但仍然未達統計學上的意義。

在上述POPADAD及JPAD兩個研究以及De Berardis等人的meta-analysis中另外要考慮的問題是追蹤的時間不夠長，事件的發生次數不夠多，也因此無法達到統計學上的意義，而The Fremantle Diabetes Study的平均追蹤時限延長為11.6年後，就可以開始看到統計學上的意義，這一個研究也加強了學會指引的證據力。

在香港Leung等人的研究中卻發現在接受aspirin的病患會使得血管事件傷害比率增加至2.07。雖然此研究為縱貫觀察性世代研究，並非為隨機試驗，會有不可避免的選擇性偏差出現，而且追蹤時間較短，這些情況亦會影響研究結果，但因為是華人的研究，仍然深具參考價值。

臨床的使用上，aspirin的不良事件(adverse event)中最容易引起大家注意的問題是出血的危險性，雖然POPADAD研究中並沒有發現aspirin會增加腸胃道出血的風險；在JPAD研究中卻又發現使用aspirin的病人中腸胃道出血的人數比率雖然只有0.79%但仍然有偏多的現象，從這兩個研究之中又可以發現，使用aspirin並不會增加病患的死亡率，相對的，在De Berardis等人的meta-analysis中卻可以發現aspirin會增加腸胃道出血以及任何原因出血的風險，但並未達到統計學上的意義；在香港Leung等人的研究也可以發現到華人服用aspirin後會有增加傷害比率並達到統計學上意義的問題。在這兩個研究中可以發現到對於aspirin的使用上仍然可能會產生出血的風險。

在劑量的選擇上，目前的研究也發現，當aspirin的劑量在80~325 mg/day時，即可有效抑制COX-1達95%以上；若劑量達到500 mg/day以上時，則會對COX-2產生抑制的效果。而藥物對COX-1和COX-2所產生的選擇性抑制，又分別使腸胃道或心血管不良反應的危險性上升。此外，東方人和西方人之間亦存在著種族的差異，很多東方人的用藥劑量要比西方人小，因此，aspirin最佳的使用劑量還需要更多的研究加以佐證¹⁴。目前本國的2010糖尿病臨床照護指引中對於aspirin使用的建議為：低劑量的aspirin(每

日75-162 mg)建議使用於超過40歲的第1型或第2型糖尿病人，或另具心血管危險因子（包含有心血管疾病家族史、高血壓、吸菸、血脂異常或微量白蛋白尿等）；低於30歲的病人，則不建議使用；低於21歲的病人，禁止使用，以免增加Reye's Syndrome的風險¹⁸。

除了以上的研究之外，目前正在進行的研究還有：ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, International Standard Randomized Controlled Trial) 和 ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) 兩個臨床試驗。ASCEND試驗中總共納入了10,000個人，而ACCEPT-D試驗中總共納入了5,170個病患，在人數上面或許可以獲得更有力的證據來佐證aspirin在糖尿病心血管事件中初級預防的角色¹⁹⁻²¹。

結論

無庸置疑的糖尿病本身就是一個會造成心血管風險的重要危險因子，在次級預防上面aspirin使用於糖尿病的病人身上也有強大的證據力。本篇文章中也陳述aspirin在沒有罹患過心血管疾病的糖尿病病人中扮演初級預防的角色，經過近幾年針對糖尿病病患的研究，有部分證據表示低劑量的aspirin可以針對特定族群（大於65歲男性）有達到初級預防的效果，在致死性出血併發症中亦無發現有統計學意義的相關資料。可是在華人的研究中卻發現aspirin不但沒有降低風險，反而還增加了心血管事件以及產生較高的腸胃道出血機會。因此，低劑量的aspirin對於糖尿病人之心臟血管疾病的初級預防，在某些部分依然有正面的幫助，但考慮其仍然有出血的風險，所以建議依病患有無腸胃道出血病史以及所含心血管疾病風險因子多寡分別考量使用，使病人獲得最大的益處。

參考文獻

1. Pan WH, Yeh WT, Chang HY, Hwu CM, Ho LT. Prevalence and awareness of diabetes and mean fasting glucose by age, sex, and region: results from the Nutrition and Health Survey

- in Taiwan, 1993-1996. *Diabet Med* 2003; 20: 182-5.
2. 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: 2134-41.
 3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. 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.
 4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 6. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-93.
 7. Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006; 29: 391-7.
 8. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1282-91.
 9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11-S61.
 10. 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.
 11. Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 317-21.
 12. Leung WY, So WY, Stewart D, et al. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients--a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 57.
 13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
 14. 林中生、許惠恒、陳昌明等人。阿斯匹林在初級預防中的最佳應用—族群和劑量的選擇。內科學誌 2007；18：1-10。
 15. Younis N, Williams S, Soran H. Aspirin therapy and primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 997-1000.
 16. Farkouh ME. ACP Journal Club. Aspirin and/or antioxidants did not prevent CV events in diabetes and peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2009; 150: JC1-8.
 17. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008; 300: 2180-1.
 18. 中華民國糖尿病學會。2010糖尿病臨床照護指引。初版。台北市：糖尿病學會 2010；68-88。
 19. A study of Cardiovascular events in Diabetes. [http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/about_pro.htm] (accessed February 6, 2010).
 20. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention trial in diabetes (ACCePT-D): design of a randomized study of the efficacy of low dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8: 21.
 21. Colwell JA. Does aspirin use reduce cardiovascular risk in diabetes? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 188-90.

New Development of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in People with Diabetes

Min-Jie Wen, Sheng-Chiang Su, and Chih-Tsueng He

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan*

Diabetes is well known to be the major risk factor of cardiovascular disease (CVD). The clinical use of aspirin is already quite common in diabetes for secondary prevention of coronary heart disease under much strong evidence being corroborated. In recent two years, there were several large-scale clinical trials published for the clinical use of aspirin directly to diabetic patients in primary prevention. Although there was no statistically significant data of aspirin in reducing the risk of CVD, aspirin was an independent associated factor in reducing all-cause mortality and CVD mortality reported in the Fremantle Diabetes Study (FDS). Aspirin was also an independent associated factor in reducing all-cause mortality in the subgroup analysis of more than 65-year-old patient, as well as men in the FDS. But in the study of Leung et al. in Hong Kong, aspirin had not only failed to reduce vascular events but also increased their hazard ratio. Although aspirin could increase the chance of bleeding, the risk was not high, and the all-cause mortality didn't reach the statistical significance, neither. Otherwise, in the study of Leung et al., aspirin could increase the chance of gastrointestinal bleeding, and reached statistical significance. Therefore, the low-dose aspirin for primary prevention of CVD in diabetic patients has a certain part of the positive help, but there is still the risk of bleeding. It is proposed to do in accordance with the use of patients with the number of risk factor of CVD and previous history of gastrointestinal bleeding, in which patients receive the maximum benefits. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 235-242)