

以心臟科醫師的角度來看糖尿病藥物的使用

朱俊源¹ 李文賢¹ 許柏超¹ 蘇河名^{1,2} 林宗憲^{1,2} 溫文才^{1,2} 賴文德^{1,2} 許勝雄^{1,2}

¹高雄醫學大學附設中和紀念醫院 心臟血管內科

²高雄醫學大學醫學院 內科學科

摘要

至今只有有限的研究顯示降血糖藥物能減少冠狀動脈疾病，其中最經典的研究是英國的UKPDS研究，使用雙胍類(Biguanides)，磺醯尿素類(Sulfonylurea)與胰島素(Insulin)在長期追蹤的研究中發現可降低心血管疾病發生率。新一代藥物中Thiazolidinedione (TZD)類衍生物在心血管疾病的角色最受爭議，上市後Rosiglitazone即因會伴隨增加心血管疾病而下市。阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑(α -glucosidase inhibitors)對於心血管的臨床預後尚無一致性的結論，需要更多資料來佐證。DPP-4抑制劑(Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors)與第1型類昇糖素胜肽(GLP-1)是最近研發的藥物，近期小型的研究顯示DPP-4與GLP-1可能能夠改善一些心血管疾病的監測指標(surrogate markers)。近期ACCORD與VADT研究都不支持要將HbA1c降至6.5%以下，這些積極降血糖的研究都發現，病人心血管疾病沒下降，但低血糖的危險性與死亡率會上升。血糖控制應該以病人為中心的方式(A Patient-Centered Approach)，著重個別化的治療(individualization of treatment)；因此以心臟科醫師的立場處方降血糖藥物，就降低心血管疾病的目的來看，對高心血管風險或已經確診心血管疾病的糖尿病病人，採取傳統標準治療至HbA1C < 7%即可。藥物的建議使用仍然是以雙胍類為首選，至於DPP-4抑制劑與GLP-1類對心血管疾病是否有所助益，可能須看未來幾年的研究而定了。

關鍵詞：糖尿病(Diabetes mellitus)
糖尿病藥物(Anti-diabetic drugs)
冠狀動脈疾病(Coronary artery disease)
心血管疾病(Cardiovascular disease)

前言

近年來對於糖尿病治療的藥物研發有長足的進步，然而也有一些有爭議的地方，例如是否需將糖尿病病人的糖化血色素(HbA1c)積極地降到6.5%以下及糖尿病病人服用降血糖藥物是否會增加心血管事件等。流行病學的資料

顯示，台灣地區糖尿病的盛行率逐年上升，目前約為6%，而在40歲以下以及80歲以上的族群其增加的幅度比其他年齡層顯著，至於發生率方面，在40歲以下的男性族群有顯著增加的趨勢^{1,2}。糖尿病患者若血糖控制不佳，會引發大血管病變，例如缺血性心臟病、冠狀動脈疾病、急性冠心症、缺血性腦梗塞和周邊血管

疾病等；以及小血管病變，包括視網膜病變、腎病變和神經相關病變等。心血管疾病是糖尿病患者最常見的死因³，相較於正常族群，會增加2到4倍的風險⁴，還有研究發現，有糖尿病但沒有過去心肌梗塞或冠狀動脈心臟病病史的病人，未來死於冠狀動脈心臟病的風險，並不小於先前有心肌梗塞或冠狀動脈心臟病病史但沒有糖尿病的病人，特別是在女性方面^{5,6}。另一方面來說，嚴格血糖控制，經由DCCT/DEIT研究證實，對於第一型糖尿病可以減少小血管病變的進展並且有持久效果⁷⁻⁹；經由日本的Kumamoto研究以及英國的UKPDS研究也證實對第二型糖尿病有類似效果，稱之為“延續效應”(legacy effect)¹⁰⁻¹³，亦即所謂代謝記憶(metabolic memory)的效應。在大血管病變方面，嚴格血糖控制，經由DCCT/DEIT後續研究顯示在第一型糖尿病可以顯著減少心血管事件並具有“延續效應”^{14,15}；然而在第二型糖尿病方面，UKPDS早期研究雖顯示不能顯著減少大血管病變¹¹，但後續長期追蹤研究顯示較佳的血糖控制仍然可以減少心血管事件以及心肌梗塞¹³，不過隨後的ACCORD, ADVANCE, 以及VADT研究卻顯示嚴格血糖控制並不能顯著減少主要心血管事件¹⁶⁻¹⁹，甚至可能因為低血糖而造成死亡率的增加¹⁶。至於在糖尿病的監控方面，HbA1c提供了三個月平均血糖值的估計，每增加1%的HbA1c會加18%的心血管事件風險；而每減少1%的HbA1c會減少14%的心肌梗塞、21%的糖尿病死亡以及37%的小血管併發症風險^{20,21}。但HbA1c正常並不能完全排除糖尿病或糖尿病前期(Prediabetes)^{4,22}。從加拿大的整合分析的資料顯示²³，空腹血糖值與口服葡萄糖耐受試驗2小時血糖值，都是發生心血管風險的危險因子，而來自歐洲的DECODE研究也顯示^{24,25}，口服葡萄糖耐受試驗2小時血糖值越高，死亡率越高，比空腹血糖值更能有效預測心血管疾病死亡率。日本的Funagata糖尿病研究顯示，葡萄糖耐受不良患者死於心血管疾病的風險較高，但空腹血糖值正常或偏高族群則相當；而國人的金山社區心臟血管疾病追蹤研究則顯示²⁶，空腹血糖值和口服葡萄糖耐受試驗

2小時血糖值，均與心血管疾病有顯著相關且預測能力相當。綜合上述資料，不論是HbA1c、空腹血糖值、葡萄糖耐受試驗2小時血糖值或餐後高血糖，臨床上都能用來評估糖尿病患者的心血管疾病風險。以心臟科醫師的立場來看，糖尿病藥物治療目的主要是希望能降低冠狀動脈疾病的致死率或是罹病率。若糖尿病病人以飲食控制及運動仍無法有效的控制血糖時，應早日考慮使用藥物治療。接下來的內容將討論各類型的降血糖藥物對心血管的相關風險。

一、磺醯尿素類(Sulfonylurea)

至今只有有限的研究顯示降血糖藥物能降冠狀動脈疾病。其中最經典的研究是英國的UKPDS研究^{11,12,27,28}。針對第二型糖尿病患者，使用磺醯尿素類降血糖藥物或胰島素嚴格控制血糖，相對於飲食控制，在長期追蹤10年之後，發現可顯著降低12%糖尿病相關併發症以及小血管病變，但在大血管病變方面的改善卻沒達到顯著水準。不過源自丹麥的回溯性研究發現，因為心肌梗塞住院但未接受冠狀動脈介入治療的第二型糖尿病患者，相較於單純服用Metformin，除了Gliclazide之外的磺醯尿素類藥物都可能增加心血管風險²⁹；另一個源自加拿大的回溯性研究發現，第一代磺醯尿素類藥物或Glyburide劑量增加後，心血管事件相關的死亡會增加，但Metformin劑量增加並不會³⁰。值得一提的是近期磺醯尿素類藥物的ADVANCE研究與胰島素藥物的ORIGIN研究都沒顯示他們可以顯著降低大血管病變^{17,31}。在ADVANCE研究中，針對第二型糖尿病的臨床試驗顯示，使用Gliclazide併用其他降血糖藥物，嚴格控制血糖使HbA1c降到6.5%，在追蹤5年之後，相對於一般控制(平均HbA1c7.3%)，並不能顯著下降主要心血管事件、心因性死亡率以及總死亡率，但顯著增加了低血糖的危險。然而也許須更久的追蹤來顯示這些新一代藥物的心血管保護作用。

二、雙胍類(Biguanides)

源自UKPDS研究顯示^{12,27}，對於過胖的第

二型糖尿病患者，使用 Metformin 追蹤 10.7 年之後，相較於飲食控制，可以顯著減少 32% 的糖尿病相關病變、42% 的糖尿病相關死亡以及 36% 的總死亡率；相較於磺醯尿素類或胰島素，可以顯著減少糖尿病相關病變、糖尿病相關死亡以及中風的風險；當磺醯尿素類與 Metformin 併用治療時，不會增加糖尿病相關死亡風險。由於雙胍類便宜又有效，比較沒有增加體重或低血糖的情形，因此多數的臨床治療指引都推薦其為糖尿病藥物的首選治療。然而在臨床使用上，Metformin 應該避免使用於心臟衰竭、腎功能不全、肝功能異常、代謝性酸中毒和急性疾病，因為它可能會引起乳酸性酸中毒。

三、Meglitinides 類

主要是包括 repaglinide 以及 nateglinide，目前沒有長期的臨床試驗證實 Meglitinides 是否會增加心血管事件。從丹麥的回溯性研究顯示，磺醯尿素類的 gliclazide 以及 Meglitinides 類的 repaglinide，相較於 Metformin 用於治療第二型糖尿病時，不管病人有無先前的心肌梗塞病史，都不會增加總死亡率、心因性死亡率或主要心血管事件³²。

四、Thiazolidinedione (TZD) 類衍生物

新一代藥物中 Thiazolidinedione (TZD) 類衍生物在心血管疾病的角色最受爭議。Dr. Nissen 在 2007 年針對 Rosiglitazone 所做的整合分析，顯示其會顯著增加 43% 的心肌梗塞以及 64% 的心因性死亡風險³³。Dr. Mannucci 在 2010 年分析 164 個臨床試驗後的整合分析發現，Rosiglitazone 會顯著減少 10% 的總死亡率、不顯著減少 6% 的心血管死亡率、不顯著增加 14% 的心肌梗塞和顯著增加 69% 的心臟衰竭³⁴。美國藥物食品管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 在 2010 年的 Rosiglitazone Cardiovascular Safety Meta-Analysis 中顯示，Rosiglitazone 會顯著增加 80% 的心肌梗塞和 50% 的心血管死亡率³⁵，而 Dr. Nissen 在 2010 年更新整合分析後顯示，Rosiglitazone 會顯著增加 28% 的心肌梗塞，但不會顯著增加心血管死亡率或

總死亡率。因為上述的整合分析並沒有一致性的結論，造成 Rosiglitazone 在 2010 年自歐洲下架，但在美國以及部分國家的臨床適應症被限制的情形。關於另一藥物 Pioglitazone 的安全性，在 2005 年發表的 PROACTIVE 研究³⁶，是一個專門用來評估心血管事件以及死亡率的前瞻性臨床試驗，顯示 Pioglitazone 能顯著減少過去有心血管病史的第二型糖尿病患者 16% 的血管病變，且不會增加整體死亡及事件率。在 2007 年發表的 PROACTIVE 次分析顯示³⁷，對於有心肌梗塞病史的第二型糖尿病病患，Pioglitazone 可以顯著減少 28% 的心肌梗塞、37% 的急性冠心症以及 19% 的大血管併發症，但也顯著增加 41% 的心衰竭住院，不過致死的心衰竭比率則與安慰劑相當。在 2007 年 Dr. Lincoff 的整合分析中，Pioglitazone 可以顯著下降 8% 至 20% 的主要心血管事件，但也顯著提高了 41% 的心衰竭危險³⁸。在 2008 年 Dr. Mannucci 發表的整合分析中，當排除了 PROACTIVE 研究之後顯示，Pioglitazone 可以顯著下降 70% 的總死亡率，但不顯著增加了 38% 的非致死心衰竭³⁹，也因為具有一致性，Pioglitazone 目前仍可適用於糖尿病治療。其實 Thiazolidinedione 類的藥物都會增加心衰竭的危險，因此臨床使用於心衰竭患者身上是絕對禁忌症，也因為 Thiazolidinedione 類衍生物的事件，目前美國藥物食品管理局對最近新上市的糖尿病藥物，都要求須有心血管疾病危險性評估的縱向性研究。

五、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase inhibitors)

此類藥物主要是包括 acarbose、miglitol 和 voglibose。 α -glucosidase inhibitors 在近端小腸抑制澱粉和雙醣類的分解，進而延緩其吸收，可降低餐後高血糖，但降血糖的效果不如磺醯尿素類和雙胍類，單獨使用並不會發生低血糖，卻可能會有脹氣或腹瀉等腸胃道副作用。在 2003 年 STOP-NIDDM 研究中⁴⁰，使用 acarbose 來治療葡萄糖耐受不良患者，相較於安慰劑，減少餐後高血糖可以顯著降低 53% 的主要心血管事件風險，而這其中主要是來自於心肌梗塞

的顯著減少。在2004年針對第二型糖尿病病患的一篇整合分析中⁴¹，從7個臨床隨機試驗的資料顯示，相較於安慰劑，使用acarbose可以顯著減少64%的心肌梗塞以及35%的心血管事件。然而在1999年UKPDS對於acarbose的前瞻性研究⁴²，以及在2005年一篇關於單獨使用 α -glucosidase inhibitors的整合分析中⁴³，對於第二型糖尿病病患，並沒有證據顯示對罹病率或致死率有顯著影響。總括來說， α -glucosidase inhibitors對於心血管的臨床預後尚無一致性的結論，需要更多資料來佐證⁴⁴。

六、DPP-4 抑制劑 (Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors) 與第 1 型類昇糖素胜肽 (Glucagon-like peptide-1 analogues, GLP-1 類)

這兩類都是近期研發的口服降血糖藥物。單獨使用GLP-1類並不會發失低血糖的危險而且會減少體重，但可能會有腸胃道的症狀，不過通常是發生在使用初期且後來症狀會緩解。2012年Dr. Sun發表的整合分析中⁴⁵，從45個GLP-1類臨床試驗的資料顯示並不會增加心血管風險。單獨使用DPP-4抑制劑不會發生低血糖，對體重也沒有影響。2012年Dr. Monami針對DPP-4抑制劑與血脂的整合分析發現⁴⁶，總膽固醇指數的顯著下降，可能有助於心血管危險的減少。這些藥物都有心血管疾病危險性評估的縱向性研究，如TECOS研究(Sitagliptin, NCT00790205)、SAVOR-TIMI研究(Saxagliptin, NCT011107886)和EXSCEL研究(Exenatide, NCT01144338)等。雖然這些大型的心血管疾病安全性研究都還在進行中，但是近期小型的研究顯示DPP-4與GLP-1類可能能夠改善一些心血管疾病的監測指標(surrogate markers)⁴⁷，然而有結論性的證據仍然須等大型研究的發表。

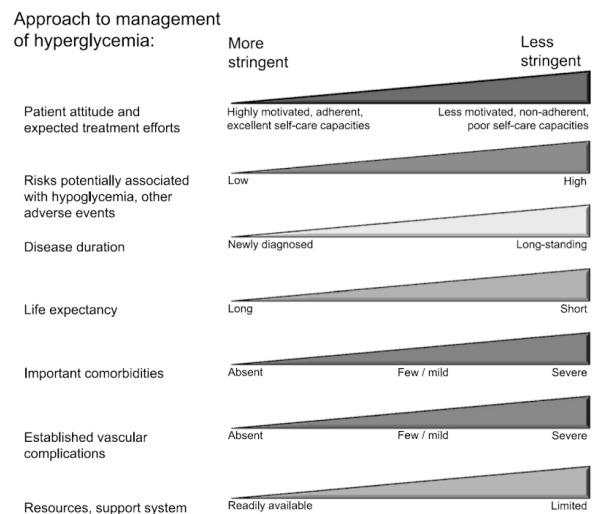
結論

至於到底血糖要降到多低才對冠狀動脈疾病最好，近期ACCORD與VADT研究都不支持要將HbA1C降至6.5%以下，這些積極降血糖的研究都發現病人心血管疾病沒下降，但低血糖的危險性與死亡率會上升^{16,18}。ACCORD研

究的事後分析，甚至顯示有心血管疾病的病人並沒有從積極降血糖獲得好處^{16,48}；另一發現是血糖控制越不好的糖尿病病患越容易發生低血糖，與有無接受積極血糖控制無關，HbA1c降幅較大並不會增加低血糖的風險，而可能增加低血糖的危險因子包括：女性、高齡、低教育水準、週邊神經病變病史、身體質量指數(Body Mass Index, BMI)較高、罹患糖尿病時間較長以及使用胰島素。

美國糖尿病協會(American Diabetes Association)以及歐洲糖尿病研究協會(European Association for the Study of Diabetes)在2012年提出第二型糖尿病血糖控制的共同聲明⁴⁹，強調以病人為中心的方式(A Patient-Centered Approach)，著重個別化的治療(individualization of treatment)；對大多數的糖尿病病人來說，控制HbA1c < 7%，空腹血糖值 < 130 mg/dl，餐後血糖值 < 180 mg/dl 即可；對於較年輕、糖尿病罹病時間短或沒有心血管疾病的族群，若沒有低血糖或其他副作用，則嚴格控制HbA1c為6.0-6.5%；對於有嚴重低血糖病史、高齡、嚴重併發症、積極控制仍血糖控制不佳(使用多重降血糖藥物及胰島素)或多重慢性疾病族群，則寬容控制HbA1c為7.5-8.0%或稍高(圖一)。

由於HbA1c降到6.5%只對小血管病變有幫忙，降低大血管病變的好處有限，因此以心臟科醫師的立場處方降血糖藥物，就降低心血管



圖一：個別化血糖控制的考量因素⁴⁹。

疾病的目的來看，對高心血管風險或已經確診心血管疾病的糖尿病病患，採取傳統標準治療至HbA1C < 7%即可。藥物的建議使用仍然是以雙胍類為首選^{13,50}，至於DPP-4抑制劑與GLP-1類對心血管疾病是否有所助益，可能須看未來幾年的研究而定了。

參考文獻

1. Chang CH, Shau WY, Jiang YD, et al. Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999-2004: a national health insurance data set study. *Diabet Med* 2010; 27: 636-43.
2. 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: 126-34.
3. 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.
4. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012; 35: S11-63.
5. 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.
6. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901-07.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
8. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-89.
9. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340-44.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
11. 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: 837-53.
12. 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: 854-65.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
15. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307-16.
16. 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: 2545-59.
17. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
18. 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: 129-39.
19. 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. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-92.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
21. 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* 2000; 321: 405-12.
22. 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
23. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
24. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617-21.
25. Decode Study Group tEDEG. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour

- diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
26. Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Fasting and postchallenge hyperglycemia and risk of cardiovascular disease in Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Am Heart J* 2008; 156: 996-1002.
 27. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310: 83-88.
 28. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-07.
 29. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 54.
 30. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174: 169-74.
 31. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28.
 32. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-08.
 33. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
 34. Mannucci E, Monami M, Di Bari M, et al. Cardiac safety profile of rosiglitazone: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 143: 135-40.
 35. FDA. Rosiglitazone Cardiovascular Safety Meta-Analysis; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM218495.pdf>. 2010.
 36. 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: 1279-89.
 37. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-80.
 38. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-88.
 39. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1221-38.
 40. 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: 486-94.
 41. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzina D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16.
 42. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-64.
 43. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 154-63.
 44. Joshi PH, Kalyani RR, Blumenthal RS, Donner TW. Cardiovascular effects of noninsulin, glucose-lowering agents: need for more outcomes data. *Am J Cardiol* 2012; 110: 32B-42B.
 45. Sun F, Yu K, Wu S, et al. Cardiovascular safety and glycaemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 386-95.
 46. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012; 29: 14-25.
 47. Dicker D. DPP-4 inhibitors: impact on glycaemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011; 34: S276-78.
 48. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444.
 49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
 50. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.

Anti-diabetic Drugs from A Cardiologist's Point of View

Chun-Yuan Chu¹, Wen-Hsien Lee¹, Po-Chao Hsu¹, Ho-Ming Su^{1,2}, Tsung-Hsien Lin^{1,2},
Wen-Chol Voon^{1,2}, Wen-Ter Lai^{1,2}, and Sheng-Hsiung Sheu^{1,2}

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital;*

²*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Only limited studies have shown that anti-diabetic drugs could reduce the mortality and morbidity associated with coronary artery disease (CAD), of which is the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) regarding with the use of biguanides, sulfonylurea, and insulin in the long-term follow-up. Thiazolidinedione (TZD) is controversial especially when Rosiglitazone associated with an increase in the risk of cardiovascular deaths. There is a lack of consistent conclusions on the cardiovascular outcomes for α -glucosidase inhibitors and further studies are needed. Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor (DPP-4 inhibitor) and Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are developed recently, which are capable of improving some cardiovascular surrogate markers. ACCORD and VADT studies do not support the intensive sugar control with a target HbA1c of 6.5% or less, which may increase the risk of hypoglycemia and mortality without any decrease in cardiovascular disease (CVD). Management of hyperglycemia should be based on a patient-centered approach with emphasis on individualization of treatment. To reduce CVD from a cardiologist's point of view, a simply target HbA1c of 7.0% is adequate for patients with high cardiovascular risk or diagnosed CVD and the biguanides is preferred. For DPP-4 and GLP-1, further research is required to evaluate the potential benefit in CVD.