

目 錄

序	1
第一章 摘要	3
第二章 流行病學.....	13
第三章 第 1 型糖尿病病理生理學.....	20
第四章 第 2 型糖尿病病理生理學.....	22
第五章 診斷	26
第 1 型、第 2 型糖尿病的鑑別診斷	28
第六章 糖尿病人的篩檢.....	32
第七章 代謝症候群	39
第八章 第 2 型糖尿病的預防	41
第九章 以病人為中心的整合性糖尿病照護	44
第十章 血糖治療目標	50
第十一章 糖尿病人血糖自我監測與生活型態的調整	58
1、糖尿病自我管理衛教.....	58
2、自我血糖監測.....	61
3、飲食計畫	63
4、體能活動.....	66

第十二章	糖尿病的治療	69
	1、第 1 型糖尿病的胰島素治療.....	69
	2、胰臟 / 胰島細胞移植	75
	3、第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程.....	77
	4、抗糖尿病藥物.....	79
	5、第 2 型糖尿病的注射藥物	88
	6、代謝性手術	94
第十三章	糖尿病的急性併發症	101
第十四章	低血糖	108
第十五章	糖尿病的心血管併發症與其危險因子的處理.....	111
	1、高血壓.....	111
	2、血脂異常	116
	3、抗血小板治療.....	122
	4、心血管併發症.....	125
	5、腦血管併發症.....	128
	6、周邊動脈疾病.....	129
第十六章	糖尿病的小血管併發症與糖尿病足	131
	1、視網膜病變	131

	2、糖尿病腎臟疾病	134
	3、神經病變	146
	4、糖尿病足	150
第十七章	糖尿病的其他共病症	156
	1、骨質疏鬆	156
	2、糖尿病人的口腔衛生	160
	3、糖尿病與癌症	163
第十八章	糖尿病人的體重管理	164
第十九章	糖尿病兒童的照護	169
第二十章	妊娠糖尿病與糖尿病人的孕期照護	177
第二十一章	老年人的糖尿病照護	187
第二十二章	住院病人的血糖照護	196
第二十三章	與糖尿病相關的特殊情況	209
	1、精神疾病、人類免疫不全病毒帶原與愛滋病 ...	209
	2、類固醇治療和其它藥物	213
	3、感染與疫苗注射	218
	4、器官移植後	220
第二十四章	糖尿病人的臨床監測	222

1、糖尿病人的臨床監測建議	222
2、糖尿病人的臨床監測執行率	223
第二十五章 糖尿病的醫療經濟學	227
附錄一 方法學與臨床建議分類方式	234
參考文獻	236
2018 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	283

序

自前一版 2015 糖尿病臨床照護指引出版至今，已經過了 3 年，期間糖尿病學會在全台舉辦多場指引研討會，並與會員及專家進行研討溝通。在這幾年之間，糖尿病照護的各領域進步甚快，從檢驗檢查、降血糖藥物發展應用、糖尿病併發症防治、特殊族群照顧以及落實以病人為中心的照護等面向，陸陸續續皆有新的研究結果或觀念。為了配合世界潮流，本學會於 2016 下半年成立了數個糖尿病照護的工作小組，包括基礎研究、流行病學、糖尿病用藥、糖尿病併發症與妊娠期糖尿病等，召集相關專家整理與討論國內外最新資訊，並於 2017 上半年發表了糖尿病神經病變與糖尿病足兩本照護指引。之後緊接著成立糖尿病臨床照護指引編輯委員會，進行指引的改版工作。經過多次會議討論，以及眾多糖尿病相關學者專家的努力編撰與修訂，終於完成這本“2018 糖尿病臨床照護指引”。

本版指引更新了許多章節內容，例如臨床上重要的降血糖藥物使用流程圖，除了加入這幾年國內新上市的藥物，如第 2 型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑、似升糖素胜肽 -1 受體促進劑與新一代的長效胰島素等之外，也根據專家學者意見以及國內外指引內容做了一些調整。此外，這幾年有許多降血糖藥物與心血管疾病的臨床試驗結果發表，在本指引中也一併回顧並提供這些重要的臨床實證證據。最近一些新的血糖監測工具，如連續血糖監測與糖化白蛋白等，已於 2017 年通過健保給付，本指引也為此特別於相關章節中介紹。近年來，婦女糖尿病的照護頗受重視，尤其是妊娠期的糖尿病，本指引除了以專章討論外，內容更包含國人研究的寶貴資料。因應國內老年人口比例增加，本指引也增加了許多老年糖尿病照顧的相關內容。由於以病人主體之整合照護模式，是目前越來越強調與重視的觀念，特別是醫病共享決策模式，本指引也於相關章節引入其相關重點。所有章節的開頭均列有重要的臨床建議，並提供相關之證據等級、建議強度以及尤其華人之參考文獻。至於證據等級與建議強

度，乃參考國家衛生研究院實證臨床指引平台並加以修改，以讓各會員在使用時能有所依循。此外各專有名詞的翻譯，依循國內常用之名詞，參考相關出版資料並經專家學者討論後決定；如尚未有一致譯名者，會於翻譯中文名後加註原有英文專有名詞。最後，本指引於第一章特別針對臨床重要的問題，節錄出各章節的重點，供使用者快速了解此次新版指引的重點。

此次指引能夠順利完成改版，要感謝所有指引工作小組的委員、編輯、撰稿者與審稿專家的付出，特別是林時逸秘書長、李弘元副秘書長與學會秘書處人員的辛勞，更要謝謝學會所有理監事的指導。另外也要感謝的是，在指引初稿完成上網公告後，不吝提出意見與指正的各位會員、醫師與專家。另為使 2018 版糖尿病臨床照護指引能更全面推廣，經學會討論決定讓會員與非會員醫療專業人員，可透過學會網頁免費瀏覽與下載。

本指引兼具知識、臨床照護技巧與提升醫療品質等元素，並期待能因此落實以病人為中心與整合照護的概念。值得強調的是，本指引的目的在提供臨床執業的參考依據，但面對糖尿病人照顧時，仍需依個別實際狀況，做出調整與最佳處置。

最後敬祝大家身體健康平安順利！

社團法人中華民國糖尿病學會 理事長

許惠恒

第一章 摘要

根據不同的計算方式，推估 2014-2015 年時，台灣有接受治療的糖尿病人口介於 173 萬到 220 萬人之間。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；第 1 型與第 2 型糖尿病的鑑別診斷，請見表三；妊娠糖尿病的診斷標準，請見表四。其他細節，包括猛爆性第 1 型糖尿病（fulminant type 1 diabetes）與成人遲發性自體免疫糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults, LADA）的診斷，請見第 5 章與第 20 章。

表一：糖尿病的診斷標準

1. 糖化血色素 $\geq 6.5\%$	或
2. 空腹血漿葡萄糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$ (7.0 mmol/L) 空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量	或
3. 口服葡萄糖耐受試驗 第 2 小時血漿葡萄糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (11.1 mmol/L)	或
4. 高血糖症狀（包括多吃、多尿、頻渴和體重減輕） 且隨機血漿葡萄糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (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。目前仍不建議使用即時檢驗（point-of-care testing）測定 HbA1c 來診斷糖尿病。
- 貧血和血色素疾病的病人建議以血漿葡萄糖值來診斷糖尿病。
- 當數值在診斷標準附近時，建議進行重複測試以確認。

表二：糖尿病高風險群（糖尿病前期）的分類

1. 葡萄糖失耐： 口服葡萄糖耐受試驗第 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 :5.7-6.4%

表三：第 1 型和第 2 型糖尿病的鑑別診斷

	第 1 型糖尿病	第 2 型糖尿病
發病年齡	通常小於 30 歲	通常大於 40 歲
發病症狀	急性 - 有明顯症狀	慢性 - 通常無症狀
臨床表現	體型瘦 體重減輕 多尿 頻渴	肥胖 有明顯的第 2 型糖尿病家族史 種族 - 高盛行率的族群 黑色棘皮症 (acanthosis nigricans) 多囊性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS)
酮酸血症	較常出現	通常沒有
空腹血清 C- 肽濃度	低或無法偵測	低、正常或高
升糖素刺激後血清 C- 肽濃度	低或無法偵測	低、正常或高
自體抗體 (包括 ICA, GADA, IA-2A, IAA 及 ZnT8Ab)	較常出現	通常沒有
治療	依賴胰島素	改變生活型態、口服抗糖尿病藥或胰島素
自體免疫疾病的關聯性	多數有	無

ICA: Islet Cell Cytoplasmic Autoantibodies; GADA: Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies; IA-2A: Insulinoma-Associated-2 Autoantibodies; IAA: Insulin Autoantibodies; ZnT8Ab: Zinc Transporter 8 Autoantibodies

表四：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，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%）。之後於妊娠 24-28 週時進行 75g 口服葡萄糖耐量試驗 (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 challenge test 篩檢（不用空腹），若 1 小時血糖 ≥ 130 mg/dl（敏感性 90%）或 ≥ 140 mg/dl（敏感性 80%）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。

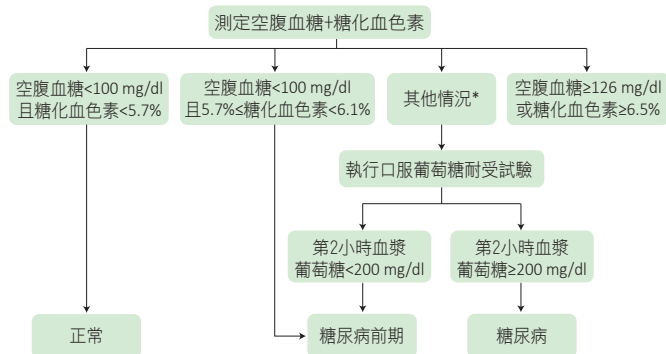
糖尿病的篩檢

針對糖尿病的篩檢對象，本學會提出三種建議的做法，整理於表五，台灣糖尿病風險評估公式算法，請見第 6 章。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 6 章。

表五：成人糖尿病篩檢建議

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。
<ul style="list-style-type: none"> • 身體質量指數 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 或腰圍男 / 女 $\geq 90/80\text{cm}$。 • 一等親人罹患糖尿病。 • 曾罹患心血管疾病。 • 高血壓 ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) 或正接受高血壓治療。 • 高密度脂蛋白膽固醇 $< 35 \text{ mg/dl}$ 或三酸甘油酯 $> 250 \text{ mg/dl}$。 • 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)。
B. 曾檢查為葡萄糖耐失、空腹血糖偏高、或 $\text{HbA1c} \geq 5.7\%$ 者，建議每年篩檢。

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 $< 100 \text{ mg/dl}$ 且 $6.1\% \leq$ 糖化血色素 $< 6.5\%$ ，以及 $100 \leq$ 空腹血糖 $< 126 \text{ mg/dl}$ 且糖化血色素 $< 6.5\%$

糖尿病人的治療目標

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；兒童與青少年第 1 型糖尿病的血糖控制目標建議，請見表九；妊娠糖尿病的血糖控制目標，請見表十。詳細內容請見第 10、15、16、19、20 與 21 章。

表六：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
	腎病變患者	< 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)

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)	<7.5%	90–130 mg/dl	90–150 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)	<8.5%	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

表九：兒童及青少年第 1 型糖尿病的血糖控制目標

空腹血糖	睡前血糖	HbA1c
90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	<7.5%

- 治療目標要依照病人實際情況而定 (individualized)。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%)。
- 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 (CGM)。
- 在接受 basal-bolus 胰島素治療的孩童，當空腹血糖與 HbA1c 的結果不一致時，要考慮測定餐後血糖值。

表十：妊娠糖尿病人之治療目標

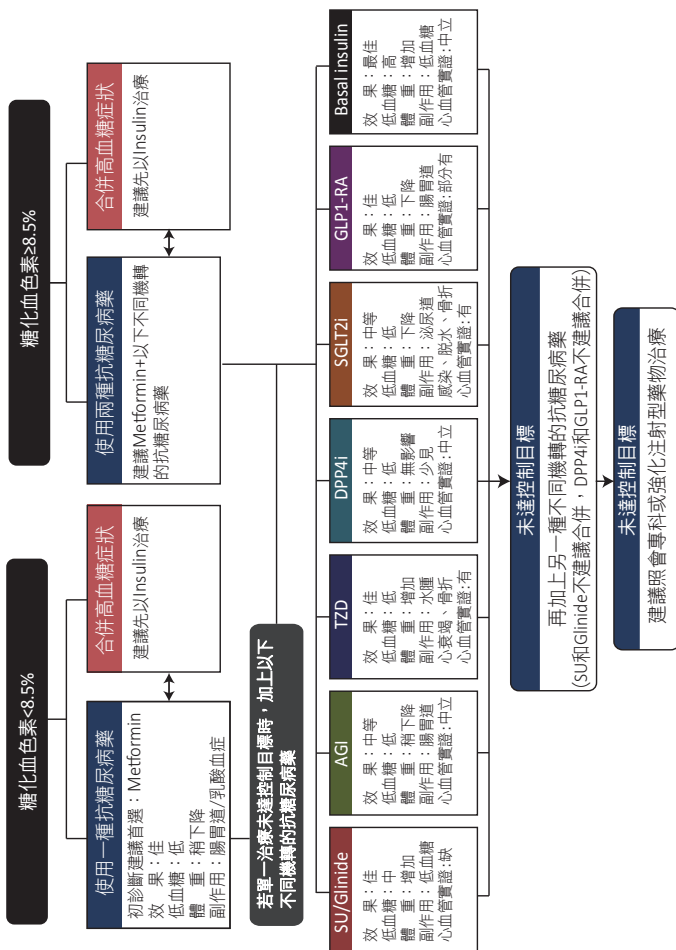
空腹血糖	<95 mg/dl
餐後 1 小時血糖	<140 mg/dl
餐後 2 小時血糖	<120 mg/dl
糖化白蛋白	<15.8%

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，詳情請見第 12 章。

圖二：第 2 型糖尿病病人高血糖的處理流程

第2型糖尿病病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程之說明：

- 健康之生活型態是治療高血糖的基本。
- 糖胖症患者建議同時考慮體重的控制。
- 糖化血色素控制目標為 <7%，但有些病人需要較寬鬆的目標。
- 選擇抗糖尿病藥，建議考量藥物效能及副作用，依照病人個別情況而定，並注意年齡及共病症，減少低血糖的發生。
- 如無副作用或不能忍受，口服抗糖尿病藥宜以雙胍類為優先。
- 一種抗糖尿病藥服用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第二種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 罹患動脈硬化性心血管疾病者，第二種抗糖尿病藥的選擇，建議選擇可降低心血管疾病發生率或死亡率的藥物。
- 糖化血色素 $\geq 8.5\%$ 時，宜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。
- 三種抗糖尿病藥使用三個月以上，糖化血色素未達目標，宜考慮使用強化胰島素治療，包括基礎長效胰島素併用一次或二次或三次餐前速效胰島素；及二次或三次預混胰島素。
- 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。
- 代謝性手術對第 2 型糖尿病併有中度或重度肥胖（身體質量指數 $\geq 32.5 \text{ kg/m}^2$ ）的病人，是治療的選擇之一。

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，請見表十一，細節請見第 24 章。

表十一：糖尿病人臨床監測建議表

測試項目	建議頻率
糖化血色素及靜脈血漿糖 (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	1 年 3-6 個月
眼睛：視力、眼底檢查 (註 3)	1 年
足部：脈搏、踝臂動脈收縮壓比值 (註 4)	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，細節請見第十章。

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：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。

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 4：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

住院病人的血糖控制目標如表十二。關於住院病人之血糖照護細節，請見第 22 章。

表十二：住院病人的血糖控制目標

	目標
針對大多數重症患者與非重症患者	140 ~ 180 mg/dl

- 部分患者可考慮更嚴格的血糖控制目標，例如 < 140 mg/dL，但希望在儘量減少低血糖發生的前提下安全達標。
- 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。

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：心血管疾病、腦血管疾病、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，對病患個人與家庭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 歲以上成人糖尿病人罹病率從 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人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 150 萬例死亡與糖尿病直接相關，有 220 萬例死亡是高血糖所致，且高血糖所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 2017 年第八版更新的統計資料顯示，全世界成年人口（20-79 歲）中，約有 4.25 億的糖尿病患者，盛行率為 8.8%，男性略多於女性（2.21 億；2.03 億），分布於工作年齡人口（20-64 歲）的糖尿病患約 3.26 億人，年齡在 65-99 歲之間的糖尿病人口則達 1.23 億人；全球健康支出的 12% 是用於糖尿病患的照護 [9]；大約 79% 的人生活在低收入國家。如果年齡擴大到 18-99 歲，糖尿病人數就增加到 4.51 億。如果這些趨勢繼續下去，到 2045 年，18-99 歲的人將有 6.93 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。全球糖尿病人每年花費大約 7,270 億美元，是相當沉重的負擔 [9]。此次的 IDF 資料特別加強 65 歲以上老年人口的分析，65 歲以上糖尿病人數最多的國家是 2017 年的中國，美國和印度。IDF 提醒全球專家與政府重視高齡人口的糖尿病議題（相關盛行率資料，整理於表一）[9]。

IDF 的資料中提到第一型糖尿病部分，據估計，全球有 1,106,200 名 20 歲以下的兒童和青少年患有第一型糖尿病，由於年齡範圍從 0-15 歲擴大到 20 歲，比以前增加了一倍以上，年齡在 20 歲以上的人數估計超過 132,600(表一)，許多國家的兒童和青少年中第一型糖尿病的發病率在不斷上升，特別是在 15 歲以下的兒童和青少年中，估計總體年增長率在 3% 左右，病患人數在地區和國家上存在很大的差異。歐洲和北美以及加勒比地區擁有 20 歲以下第一型糖尿病的兒童和青少年人數最多。超過四分之一（28.4%）的第一型糖尿病兒童和青少年居住在歐洲，在 15 歲和 20 歲以下的年齡組中，美國、印度和巴西是第 1 型糖尿病兒童發病率和流行率最高的國家。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，第一型糖尿病兒童的壽命通常很短，這些因素都有可能導致第一型糖尿病被嚴重低估，而這些地區的第一型糖尿病兒童與青少年，可能有嚴重的併發症甚

至死亡 [9]。

據 IDF 估計，2017 年約有四百萬名年齡在 20 至 79 歲之間的人死於糖尿病，相當於每八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 10.7%，甚至高於傳染病死亡人數（2015 年的資料顯示，HIV/AIDS 死亡人數約 110 萬人；10 萬人死於肺結核；40 萬人死於瘧疾）。全球整體看來，女性糖尿病死亡人數（2.1 百萬）高於男性（1.8 百萬）。然而，北美和加勒比地區是唯一男性死於糖尿病的比例高於女性的地區。整體而言，死亡率估計值比 2015 年減少 100 萬，可能是由於全球死亡率估計值下降所致。目前只有南美和中美洲地區及以色列的死亡率仍在上升。糖尿病導致的過早死亡和殘疾，也造成各國經濟的負面影響，通常稱之為糖尿病的間接成本，據估計，在美國由於糖尿病導致間接成本損失可達 690 億美元 [9]。

IDF 估計在 20-79 歲年齡組中，60 歲以下佔糖尿病死亡的 46.1% [9]。然而，國內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，本學會於 2012 年曾以全民健保資料庫，整理出「台灣糖尿病年鑑 2000-2009」，根據這份資料統計，台灣的糖尿病人數隨著時間的增加而增加，由 2000 年時的 70.7 萬 (20-79 歲成年人口盛行率 4.31%)，增加至 2008 年的 120.5 萬人 (20-79 歲成年人口盛行率 6.38%) [2, 5, 11-13]。之後再依據陸續釋出的健保資料庫，並利用同樣的糖尿病診斷依據，顯示國人糖尿病人口至 2015 年止，已增至 173 萬左右 (文獻尚未發表)。另根據衛生福利部國民健康署民國 103 及 104 年健康促進統計年報 (年報分析資料來源：前行政院衛生署食品藥物管理局民國 2005-

2008 年國民營養健康狀況變遷調查，以及國民健康署民國 102-10 年國民營養健康狀況變遷調查（經百分比加權調整）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%），又預估到 2018 年，台灣 65 歲以上老年人口比率將超過 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，老年人的糖尿病的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 [3,15]。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，不但發生率最高，且在觀察期間顯著增加（ $p < 0.001$ ），發生率女性略高

於男性；須注意的是，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 [16]。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%，門診低血糖事件與累積發生率與住院低血糖事件累積發生率依序為 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% [17]。顯示在對第 1 型糖尿病人的治療與照護上，都還有須改善的空間。

表一之 1：IDF 估計 2017 年全球糖尿病概況與推估 2045 年趨勢 [9]

	2017	2045
全球人口	75 億	95 億
成年人口 (20-79 歲)	48.4 億	63.7 億
孩童人口 (0-14 歲)	19.2 億	-
糖尿病患 (20-79 歲)		
全球盛行率	8.8% (7.2-11.3%)	9.9% (7.5-12.7%)
糖尿病人口數	4.25 億 (3.46-5.45 億)	6.29 億 (4.77-8.09 億)
糖尿病導致死亡人數	400 萬	-
糖尿病健康支出 (20-79 歲)		
	7,270 億	7,760 億
懷孕期高血糖 (20-79 歲)		
受影響的活產比例	16.2%	-
受影響的活產數	2,013 萬	-
葡萄糖失耐 Impaired glucose tolerance		
全球盛行率	7.3% (4.8-11.9%)	8.3% (5.6-13.9%)

(接續下一頁)

葡萄糖失耐人口數	3.52 億 (2.34-5.77 億)	5.32 億 (3.54-8.84 億)
第一型糖尿病 (0-19 歲)		
第一型糖尿病人口數	1,106,500	-
每年新診斷第一型糖尿病人口數	132,600	-

表一之 2：

IDF 估計 2017 年與 2045 年各區域 20-79 歲成人糖尿病盛行率比較 [9]

區域	2017		2045	
	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
北美洲	11.0% (9.2-12.5%)	13.9% (10.8-14.5%)	11.1% (9.1-12.7%)	14.8% (11.8-16.7%)
中東與北非	10.8% (7.5-14.2%)	9.6% (6.7-12.7%)	10.8% (7.4-14.3%)	12.1% (8.4-15.9%)
中南美洲	10.1% (7.9-12.8%)	8.5% (6.5-10.7%)	10.1% (7.9-12.8%)	11.1% (8.6-13.9%)
西太平洋區	8.6% (7.6-11.0%)	9.5% (8.4-12.0%)	7.4% (5.8-9.2%)	10.3% (7.8-12.8%)
東南亞	7.6% (6.3-9.5%)	8.0% (6.7-9.8%)	7.6% (6.2-9.6%)	10.1% (8.3-12.4%)
歐洲	6.8% (5.4-9.9%)	8.8% (7.0-12.0%)	6.9% (5.5-9.9%)	10.2% (8.2-13.7%)
非洲	4.4% (2.9-7.8%)	3.3% (2.1-6.0%)	4.3% (2.9-7.7%)	3.9% (2.6-6.8%)

表二、衛生福利部國民健康署估計台灣糖尿病盛行率 [3, 15]

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	年齡	總計	男	女
2005-2008	20-39 歲	1.1	0.6	1.6
	40-64 歲	10.9	15.1	6.7

(接續下一頁)

年度		總計	男	女
2013-2015	65 歲以上	24.5	25.5	23.4
	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中華民國 2014、2015 年健康促進統計年報 [3, 15]

資料來源：

前行政院衛生署食品藥物管理局民國 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查

國民健康署民國 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 2016 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 [15]

死亡原因糖尿病		總計	男性	女性
	順位	5	6	3
死亡人數	死亡人數 (人)	9,960		
	較上年增減 %	4.5		
死亡率	死亡率 (每十萬人口)	42.4	42.8	41.9
	較上年增減 %	4.3		
死亡年齡中位數 (歲)	死亡年齡中位數	77	74	80
	較十年前增減歲數	3	2	4
70 歲以下平均生命年數損失 (年)	70 歲以下平均生命年數損失	10.7	11.3	9.5
	較上年增減年數	-0.5	-0.6	-0.2
	較十年前增減年數	-0.5	-0.9	-0.3

第三章 第 1 型糖尿病病理生理學

第 1 型糖尿病

分類分為第 1A 型糖尿病和第 1B 型糖尿病。

病因

第 1A 型糖尿病與遺傳 [18, 19] 和環境 [20] 有關，它是一種緩慢、漸進性的自體免疫疾病，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 [21, 22]。

第 1B 型糖尿病則無自體免疫現象，原因不明，亦稱特發性第 1 型糖尿病。

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），這種變化影響肝臟、肌肉和脂肪組織 [22]。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，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，如腎上腺素（epinephrine）、皮質醇（cortisol）、生長素（growth

hormone) 和升糖素 (glucagon)，也扮演重要的角色 [22]。

當血糖值高過腎閾值 (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 [22]。

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 [22]。

第四章 第 2 型糖尿病病理生理學

一、胰島素的作用與阻抗 (insulin actions and resistance)

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。而胰島素的作用無法正常運作，也正是第 2 型糖尿病最重要的致病機轉之一。

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 (insulin resistance)。當一個人進入青春期的時候，因為荷爾蒙的改變，進入成人期之後因為身體活動度的減少，及營養過多而造成肥胖的問題，都會產生胰島素作用的阻抗。再加上老化的作用，除了胰島素分泌下降外，也會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，以壓制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，有時候有些病人的血中胰島素濃度甚至高過正常人。當胰島素的分泌功能不足以代償周邊組織的胰島素阻抗時，血中的葡萄糖濃度就會上升，造成所謂的糖尿病 [23]。

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 [23]。早上空腹時胰島素濃度較低及升糖素 (glucagon) 的濃度較高，在第 2 型糖尿病人因為有肝臟胰島素阻抗，因此會增加肝臟葡萄糖的輸出，造成了早上的空腹血糖升高。第 2 型糖尿病人也因肌肉的胰島素阻抗，使胰島素刺激下肌肉的葡萄糖吸收作用變差，進而造成了血糖升高。

此外與胰島素阻抗相關的另一個重要的組織，就是脂肪組織。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，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，譬如血中脂締素 (adiponectin) 濃度降低 [24]，這些都有助於脂肪組織之胰島素阻抗之形成。特別是當脂肪組織的容量不足時，剩餘的脂肪就會堆積在脂肪以外的其他身體組織內，譬如肝臟、肌肉、甚至胰臟等，這就是所謂的異位性脂肪 (ectopic fat) 堆積。當脂肪堆積在脂肪組織以外的其它組織時，會更進一步造成胰島素阻抗。譬如脂肪堆積在橫紋肌組織內，就會減少肌肉對葡萄糖的攝取。另外脂肪堆積在胰島內，也會造成胰島素分泌的障礙，因此就會更進一步造成血糖的上升 [25, 26]。近年來糖尿病的流行率上升，一個重要的環境因素就是因為肥胖的流行率上升。譬如近年來在我國青少年的糖尿病，也已經是以第 2 型糖尿病為主，這是因為肥胖的在青少年的流行率大增所致 [27]。而肥胖所造成的胰島素阻抗，也與許多人類的疾病有關，統合起來就被稱為代謝症候群，其中就包括較高的血糖 [28]，而代謝症候群會更進一步，增加病人發生心血管疾病的風險。

二、其它與高血糖相關的組織或器官

除了傳統肝臟、肌肉和脂肪組織三個和胰島素阻抗息息相關的器官，以及負責胰島素分泌的胰島 β 細胞 (beta cells) 外，還有其它組織或器官也與高血糖有關 [25]。其中重要的有胰島中分泌升糖素的 α 細胞 (alpha cells)，腸道神經內分泌細胞 (neuroendocrine cells) 分泌的腸泌素 (incretin)，腎臟腎小管 (renal tubule) 葡萄糖的再吸收 (reabsorption)，及中樞神經系統調節血糖的機制。

當第 2 型糖尿病病人的血糖偏高時，理論上 α 細胞所分泌的升糖素就應該減少，可是有一部分的第 2 型糖尿病病人，其血中升糖素的濃度仍然偏高，因此更造就了高血糖。其二、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 insulintropic peptide) 二者，兩者共同的作用可以促進胰島素的分泌，而類升糖素肽 -1 還可以抑制升糖素分泌。在第 2 型糖尿病病人，其腸泌素的

分泌或反應皆降低，因此也會進一步造成血糖的上升。

另外在腎臟的近端腎小管，有負責葡萄糖與鈉 (sodium) 共同回收的運輸器，稱為鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2(SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2)，負責回收糖尿病病人腎絲球所過濾出的葡萄糖，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。

最後在中樞神經系統中的多巴胺 (dopamine) 神經傳導物質，也被證明與血糖的調控有關，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，我們也知道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 (adrenocorticotropin, ACTH) 及腎上腺皮質醇濃度上升，都與血糖上升有關。了解以上的第 2 型糖尿病的病理生理學，對於病人血糖的變化與病程的詮釋，以及生活型態及藥物治療的選擇都有幫助。

三、成因

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 [29]，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 [29, 30]，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 [29]，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 [30]，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，譬如母親是妊娠型糖尿病，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 [31]。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。

第五章 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 [32-36]

糖尿病的分類

糖尿病的分類包括：(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（見第二十章）。

表一：糖尿病的分類

I. 第 1 型糖尿病 (β 細胞破壞，通常會造成絕對胰島素缺乏) 自體免疫 (autoimmune) 特發性 (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，至以胰島素為主，合併胰島素阻抗)
III. 其他型糖尿病 β 細胞功能的基因缺陷 胰島素作用的基因缺陷 胰臟外分泌的疾病：胰臟炎、胰臟受傷 / 切除、腫瘤、囊性纖維化、鐵質沉積症 內分泌疾病：Cushing's syndrome、acromegaly、pheochromocytoma、hyperthyroidism、aldosteronoma 等 藥物或化學試劑誘發 感染 罕見的免疫性疾病 其他遺傳性症候群相關的糖尿病
IV. 妊娠糖尿病

源自參考文獻 [37]

糖尿病的診斷

未懷孕及無貧血成年人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且隨機血漿葡萄糖大於 200 mg/dL 時，即可診斷為糖尿病；如無典型高血糖症狀而符合表二之診斷標準時，建議針對該診斷試驗重複檢測，二次數據均符合診斷標準即可診斷為糖尿病。如果有不同二項符合標準，亦可診斷為糖尿病。如果有一項符合標準，另一項不符合，建議針對後者進行重複檢測，並依此結果進行確診 [38]。

檢測空腹血漿葡萄糖較口服葡萄糖耐受試驗（Oral Glucose Tolerance Test, OGTT）容易、便宜，且接受度高，是目前糖尿病常規的檢查方法。但是空腹血漿葡萄糖 < 126 mg/dL 的民眾，如果強烈懷疑罹患糖尿病時，也建議進一步做口服葡萄糖耐受試驗，以確定診斷（另見第六章 糖尿病人的篩檢）。

表二：糖尿病的診斷標準

1. 糖化血色素 \geq 6.5%	或
2. 空腹血漿葡萄糖 \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量	或
3. 口服葡萄糖耐受試驗 第 2 小時血漿葡萄糖 \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	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 \geq 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。目前仍不建議使用較方便之即時檢驗 (point-of-care testing) 測定 HbA1c 來診斷糖尿病。
- 貧血和血色素疾病的病人建議以血漿葡萄糖值來診斷糖尿病。
- 當數值在診斷標準附近時，建議進行重複測試以確認。

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）和空腹血糖偏高（Impaired Fasting Glucose，

IFG)，二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，且和肥胖、血脂異常和高血壓有關。值得注意的是，過去針對預防第 2 型糖尿病發生的介入性試驗，效果主要見於葡萄糖失耐族群，而非空腹血糖偏高或符合 HbA1c 定義的糖尿病前期族群。

表三：糖尿病高風險群（糖尿病前期）的分類

1. 葡萄糖失耐： 口服葡萄糖耐受試驗第 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 :5.7-6.4%

第 1 型、第 2 型糖尿病的鑑別診斷

糖尿病人的分類，有時的確很困難。單從血糖值並無法區分第 1 型或第 2 型糖尿病（表四）。被視為第 1 型糖尿病的典型特徵—酮酸血症，有時在第 1 型糖尿病人不會出現，而有時在第 2 型糖尿病人也會出現，所以酮酸血症並不是診斷第 1 型糖尿病的必要條件 [39, 40]。

某些年輕人糖尿病的歸類特別困難，因為其可能是第 1 型或第 2 型糖尿病。潛伏性成人自體免疫糖尿病（Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA）開始的臨床表現可能類似於第 2 型糖尿病，但在數個月或幾年後，便會進展為需長期依賴胰島素治療。雖然歐洲人的第 2 型糖尿病通常發病的年齡為 50 歲以上（且經常無臨床症狀），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 歲時就罹患糖尿病的機率逐漸增加，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，然後再依據對治療的反應重新評估。診斷第 1 型和第 2 型糖尿病除臨床特徵外，尚可參考空腹和升糖素刺激試驗（glucagon stimulation test）後的血清 C- 胜肽（C-peptide）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 6 分鐘後，分別抽血檢測 C-

胜肽。一般來說，若空腹血清 C- 胜肽濃度 $< 0.5 \text{ ng/ml}$ ，或升糖素注射 6 分鐘後，血清 C- 胜肽濃度 $< 1.8 \text{ ng/ml}$ ，或 6 分鐘和 0 分鐘血清 C- 胜肽濃度相差 $< 0.7 \text{ ng/ml}$ ，則可診斷為第 1 型糖尿病 [41, 42]。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 [796-798]。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% [799]。因此臨床上判讀時，亦需考量病人年齡及罹患糖尿病的時間。

ASDIAB (Asia Diabetes) Study Group 的研究顯示，檢測糖尿病人血清 C- 胜肽和抗麩氨酸脫羧基酶 (Anti-glutamic acid decarboxylase, Anti-GAD65)，有助於第 1 型與第 2 型糖尿病的鑑別診斷 [43]。

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 所提出 [44]，其特徵是患者 β 細胞破壞過程非常快，發病迅速，幾乎沒有 C- 胜肽分泌，胰臟外分泌酶 (如澱粉酶，脂肪酶和彈性蛋白酶 -1) 升高，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，各國之推估盛行率不等，在日本約佔急性發病第 1 型糖尿病人的 19.4%，韓國推估佔新診斷第 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，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中毒；最初的糖化血色素 $< 8.5\%$ 且血糖值 $\geq 288 \text{ mg/dL}$ [45]；發病初始升糖素刺激試驗若空腹血清 C- 胜肽濃度 $< 0.3 \text{ ng/ml}$ ，且升糖素注射 6 分鐘後，血清 C- 胜肽濃度 $< 0.5 \text{ ng/ml}$ 。

成人遲發型自體免疫糖尿病 (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，故臨床上容易被誤診為第 2 型糖尿病。然而，隨著疾病的進展，胰島 β 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)。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 [46]。

表四：第 1 型和第 2 型糖尿病的鑑別診斷

	第 1 型糖尿病	第 2 型糖尿病
發病年齡	通常小於 30 歲	通常大於 40 歲
發病症狀	急性 - 有明顯症狀	慢性 - 通常無症狀
臨床表現	體型瘦 體重減輕 多尿 頻渴	肥胖 有明顯的第 2 型糖尿病家族史 種族 - 高盛行率的族群 黑色棘皮症 (acanthosis nigricans) 多囊性卵巢症候群 (polycystic vary syndrome, PCOS)
酮酸血症	較常出現	通常沒有
空腹血清 C- 胜肽濃度	低或無法偵測	低、正常或高
升糖素刺激後血清 C- 胜肽濃度	低或無法偵測	低、正常或高
自體抗體 (包括 ICA, GADA, IA-2A, IAA 及 ZnT8Ab)	較常出現	通常沒有
治療	依賴胰島素	改變生活型態、口服抗糖尿病藥或胰島素
自體免疫疾病的關聯性	多數有	無

ICA: Islet Cell Cytoplasmic Autoantibodies; GADA: Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies; IA-2A: Insulinoma-Associated-2 Autoantibodies; IAA: Insulin Autoantibodies; ZnT8Ab: Zinc Transporter 8 Autoantibodies

源自參考文獻 [47, 48]

圖一：黑色棘皮症：頸部、腋下周圍皮膚呈現黑色，其通常是胰島素阻抗的徵候之一。



第六章 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 歲以上民眾，建議每 3 年篩檢 1 次；65 歲以上民眾，建議每年篩檢 1 次。(表一)	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 3 年 1 次。(表一、二)	中	中等建議	有 [49, 50]
符合特定危險因子者，也建議篩檢。(表一)	中	中等建議	

糖尿病人的篩檢

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 [51]、1988 年在埔里 [52]、1991 年在金門 [53]、1995 年在花蓮 [54] 與 1996 年在台南地區 [55] 的調查，結果顯示有超過 40% 的糖尿病人未就醫 [56]。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 [57]。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 [49, 50, 58-69]。台灣糖尿病風險評估公式 (Taiwan DRS) 是依據台灣人的資料所推導出來的 DRS [49, 50]，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 [70]。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。 $X = -8.3805 + 60 \times 0.0325 + 100 \times 0.0423 + 0.5866 + 0.2429 = -1.371$ ，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 [71]。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 \geq 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 (表一)。

其中，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 [72]。相對地，台灣的金山社區追蹤研究收集了 2,960 位受試者，平均追蹤 9 年，共有 548 位新診斷二型糖尿病人。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 [73]。

此外，針對糖尿病高危險的族群，在開始服用會造成血糖上升的藥物 (例如：類固醇、thiazide 類利尿劑、非典型抗精神病藥物 [74]) 之前，也應先做糖尿病的篩檢；而在服藥期間須定期監測血糖的變化。

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 [75, 76]，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 [77]，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的同時，篩檢其血糖有助於糖尿病的早期診斷。

何時作糖尿病的確定診斷

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 [78]。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 [71]。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 [57, 79]。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 [80]。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 [57, 81]，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 [82]。

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 [83]。如果同時檢驗空腹血糖與糖化血色素，參考流程如圖一，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， $\geq 6.5\%$ 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 [71]。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方式仍有爭議，雖然多數的研究認為以空腹血糖檢測或是葡萄糖耐量試驗為佳，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，除非在某些特定的情況下則不建議使用 HbA1c (例如：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) [84]。

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。 <ul style="list-style-type: none"> • 身體質量指數 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 或腰圍男 / 女 $\geq 90/80\text{cm}$。 • 一等親人罹患糖尿病。 • 曾罹患心血管疾病。 • 高血壓 ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) 或正接受高血壓治療。 • 高密度脂蛋白膽固醇 $< 35 \text{ mg/dl}$ 或三酸甘油酯 $> 250 \text{ mg/dl}$。 • 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)。 B. 曾檢查為葡萄糖失耐、空腹血糖偏高、或 HbA1c $\geq 5.7\%$ 者，建議每年篩檢。

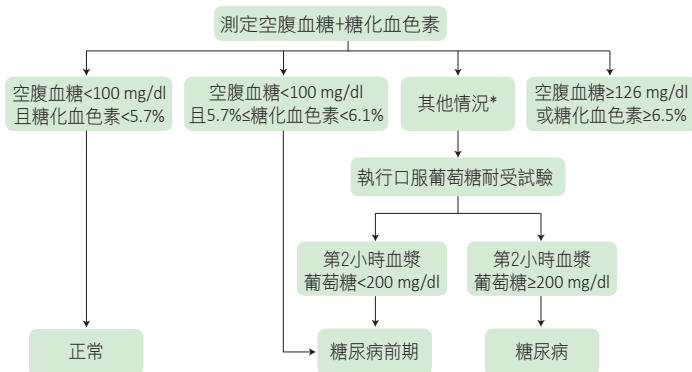
表二：台灣糖尿病風險評估公式 (Taiwan diabetes risk scores) 的計算方法

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

第七章 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。這些參數的綜合體，指出了代謝症候群在臨床的重要性，它是糖尿病與心血管疾病的風險因子 [85, 86]。在國人第 2 型糖尿病病人有缺氧性心血管疾病的風險中，以代謝症候群組成中之高血壓最為重要 [87]。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 [88]。不同的專業團體，所提出代謝症候群的定義有所不同，最常被引用的有世界衛生組織 [89]、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) [90]、歐洲胰島素阻抗研究組織 (European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR) [91]，以及國際糖尿病聯盟 [92] 的定義。國際糖尿病聯盟也針對不同的族群，提出不同腹部肥胖定義的腰圍切點 [93]。2006 年我國行政院衛生署，也公佈了台灣成年人代謝症候群的診斷標準 (表一) [94]。至於兒童與青少年的診斷標準，國際糖尿病聯盟建議，在 6-10 歲兒童不做代謝症候群的診斷；10-16 歲青少年代謝症候群的診斷標準，除腹部肥胖是以大於 90 百分位和高密度脂蛋白膽固醇過低 (男、女性皆為低於 40 mg/dl) 外，其它條件與表一相同；16 歲以上代謝症候群的診斷標準則與成年人相同 [95]。修訂後的美國膽固醇治療指引 (2013 ACC/AHA

guideline) 中沒有針對代謝症候群的建議 [96]，但是其重要性仍然值得臨床關注。

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 [56, 97]，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 [98]。而在糖尿病的發生上，腹部肥胖並非必要之條件 [85]，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 [99]。另外，代謝症候群者可能伴隨較高的骨質流失 [100]，亦值得重視。

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 [101]。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：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。
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。

第八章 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、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，以減少第 2 型糖尿病的風險。	高	強烈建議	有 [102]

如何預防第 2 型糖尿病，可以分成二方面同時進行 [103-107]。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（見第七章）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 [105]。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 [104]。同時，糖尿病自我管理教育和支持計劃為第 2 型糖尿病高危險群患者接受教育與支持的適當時機，以利發展且維持可預防或延緩糖尿病的行為 [104]。

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) [102]、芬蘭的糖尿病預防研究 (Finnish Diabetes Prevention

Study) [108] 和美國的糖尿病預防計畫 (Diabetes Prevention Program, DPP) [109]，皆以葡萄糖失耐的病人為研究的對象，探討生活型態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）糖尿病的發生率達 58%，而大慶研究飲食加運動組可降低 42%，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%，以及鼓勵達成每天至少三次，每次至少 10 分鐘，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 [104]（表一），並且至少每年接受一次空腹血糖檢查或口服葡萄糖耐受試驗。

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 [109]、acarbose [110]、rosiglitazone [111]、orlistat [112]、pioglitazone [113]、Phenamine/Topiramate ER [114] 以及減重手術 [115] 等，均可降低第 2 型糖尿病的發生率。不過，並不是所有第 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則尚無定論。目前各國的指引並無建議將任何抗糖尿病藥物或減重藥物及手術用於治療第 2 型糖尿病高危險群的病人，僅於美國 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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ，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者 (Lifestyle intervention) 但 HbA1c 仍升高的患者）[104]，另美國 AACE 指引中則建議 metformin 及 acarbose 可考慮用於此類病人 [107]。

表一：預防糖尿病的生活型態

調整生活型態以預防糖尿病
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）。

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)
(%)	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	Phentamine /Topiramate	475	71 or 79	2
SOS study	Bariatric surgery	1703	75	10

Da Qing: The Da Qing IGTT and 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; SOS study: Swedish Obese Subjects Study

第九章 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			
以患者為中心的溝通方式，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)。	中	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	
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。	中	強烈建議	有
糖尿病自我管理衛教			
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	

(接續下一頁)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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病人，建議減少熱量攝取，維持健康飲食型態。	高	強烈建議	
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（[116], [117], 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）。

二、整合性的糖尿病照護

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、社經心理、共病症以及鼓勵病人參與自己照護的決策。主要的目的在於提供醫療團隊，盡量提供病理完善的服務。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）。評估糖尿病人先前的治療方式以及危險因子控制的情形。

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（見下一節）

三、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。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 [100]。

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 [71, 100, 118]。

2014 年美國糖尿病學會所發佈的糖尿病標準照護指引 [100, 118]，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 [118]。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（Taking Medication）、解決問題（Problem Solving）、健康善處（Healthy

Coping)、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 [119]。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 [118, 120-122]。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 [120]。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 [123-125]。

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 [126]。在這過程中最重要的核心，是病人自我效能的增進，意即讓病人有自信與能力，針對自身問題，

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。

第十章 血糖治療目標

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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 [127]
65 歲以上老年糖尿病人的治療目標： <ul style="list-style-type: none"> • 健康狀態正常者，糖化血色素 <7.5%。 • 健康狀態中等者，糖化血色素 <8.0%。 • 健康狀態較差者，糖化血色素 <8.5%。 	低	中等建議	
兒童及青少年第 1 型糖尿病的血糖控制目標為糖化血色素 <7.5%，並依據個人情況調整。	低	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 [128, 129]，加強血糖控制，確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 [130]。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 [131]。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%。2012 年國際糖尿病聯盟 (International diabetes association, IDF) [132] 並且建議空腹血糖目標值為 115mg/dl，餐後血糖目標值為 160mg/dl。此外，根據 2017 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 [133]，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 80-130mg/dl，餐後血糖目標值為 <160mg/dl；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 <7.5%，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），糖化血色素的建議值為 <8.5%。在第 1 型糖尿病的兒童及青少年，血糖的目標為空腹血糖 90-130mg/dl，睡前血糖 90-150mg/dl，糖化血色素 <7.5% [133]。治療目標要依照病人實際情況而定 (individualize)。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. 糖化血色素 <7%)。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 (CGM)。在接受 basal-bolus 胰島素治療的孩童，當空腹血糖與糖化血色素的結果不一致時，要考慮測定餐後血糖值 [133]。關於妊娠期糖尿病的血糖控制目標，請見第二十章。

表一：成年人糖尿病的治療目標

空腹 (餐前) 血糖 (mg/dl)	餐後 2 小時血糖 (mg/dl)	HbA1c (%)
80-130	80-160	<7.0 (需個別化考量)

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)	<7.5%	90-130 mg/dl	90-150 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)	<8.5%	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl	<150/90 mmHg

表三：兒童及青少年第 1 型糖尿病的血糖控制目標

空腹血糖	睡前血糖	HbA1c
90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	<7.5%

- 治療目標要依照病人實際情況而定 (individualized)。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%)。
- 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 (CGM)。
- 在接受 basal-bolus 胰島素治療的孩童, 當空腹血糖與 HbA1c 的結果不一致時, 要考慮測定餐後血糖值。

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, 考量的因素如下表所示, 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 [133]。必須強調的是, 根據英國前瞻性糖尿病研究 [128] 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。

表四：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 (eAG, estimated Average Glucose) 研究報告 [134]，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。

表五：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 [135-139]。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 [140]，因此可在糖化血色素不準確時，例如貧血、慢性腎臟

病 [141, 142] 或是懷孕時 [139]，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 [143-145]。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 [146]。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 [147]，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 [148, 149] 為： $GA = (HbA1c - 2.015) \times 4$ 。

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 [148]，以及日本 JDS HbA1c 數值與 NGSP 的 HbA1c 數值之轉換公式 [149]，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。孕婦之糖化白蛋白範圍詳見第 20 章。

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 [149, 150]	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 ([152, 153])。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患者，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，但針對嚴重低血糖事件的減少在證據上尚未達一致性 [133, 154, 155]。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 [154, 155]，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 [155]。

在積極胰島素治療之第 1 型糖尿病 (≥ 25 歲) 和第 2 型糖尿病患者、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 型糖尿病患者也能有進一步有益維持血糖的穩定 [133, 155]。專業性 (回溯性) 連續式血糖監測系統運用於年紀較輕的成人、青少年與兒童的證據雖較低，但可能也有助益 [133]。

對住院病人血糖的管理，專業性 (回溯性) 連續式血糖監測系統可以提供完整的血糖趨勢變化，減少低血糖發生事件，但在血糖控制上目前證據尚未建議例行性使用 [133]。整體而言具有以下情況之糖尿病患者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 [133, 155]。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。

第十一章 糖尿病人血糖自我監測與生活型態的調整

1. 糖尿病自我管理衛教

(Diabetes Self-Management Education ; DSME)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病人建議規律接受糖尿病自我管理衛教	中	強烈建議	有 [156-158]

糖尿病衛教包括糖尿病自我管理教育 (DSME) 與糖尿病自我管理支持 (Diabetes Self-Management Support; DSMS)，因此優先為患者進行營養治療，身體活動，戒菸諮詢和心理社會護理各方評估，並提供個別可及之改善行動加強糖尿病護理管理。

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。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 [159]。但近年有關病人自我管理衛教概念，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、可接受且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，對體重與生活品質也都有所改善 [159, 160]。

DSME 和 DSMS 有助於獲得最佳糖尿病自我護理的知識、技能和能力，並納入糖尿病人的需求、目標和生活體驗。2017 年美國糖尿病學會所發佈的糖尿病標準照護指引 [159]，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【1】組織結構 (Internal Structure)，組織化的衛教架構；【2】利益相關者投入 (Stakeholder Input)，收集相關者或專家的意見，以提高質量和參與者的利用率；【3】衛教實施方式 - 評估服務的人口 (Evaluation of Population Served)，提供需求一致的教育和工具的運用；【4】整合衛教計畫內容，確保執行標準和監督 (Quality Coordinator Overseeing) DSMES 服務；【5】DSMES 團隊 (DSMES Team)，照護成員接受 CDE(diabetes educator) 訓練獲得認證，成為衛教人員；【6】個人化衛教模式 (Individualization) 與課程 (Curriculum)；【7】衛教結果評估；【8】衛教成果持續的支持 (Ongoing Support)，維持照護知識、技能和行為的變化；【9】衛教成果追蹤 (Participant Progress)，透過 SMART 提供修正，幫助目標設定；【10】衛教品質持續提升改善 (Quality Improvement)，跟隨醫療的進步，提供適切照護 [159]。

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 (Taking Medication)、解決問題 (Problem Solving)、健康善處 (Healthy Coping)、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 [118]。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，更是對病人的行為影響甚鉅。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。

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 [126]。在這過程中最重要的核心，是病人自我效能的增進，意即讓病人有自信與能力，針對自身問題，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。

2. 自我血糖監測

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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	有 [161]
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	
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 [162, 163]
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	

- 採用積極胰島素療法或使用胰島素幫浦治療者，建議 1 日至少 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 [133, 153, 164, 165]。
- 採用非積極療法的胰島素治療者，建議每日監測次數至少和注射次數相同。[153]
- 非胰島素治療者血糖自我監測，運用血糖自我監測的臨床效益和結論不如胰島素治療者明確 [132, 133, 153, 164, 166, 167]，近

期的綜合分析顯示和未執行血糖自我監測者比較有微幅但顯著的血糖控制改善效益 [168-170]。

- 非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，但建議個別考量其知識、技巧、意願和運用能力 [132, 133, 153, 166]。
- 醫病雙方對監測的目標與數據的運用建議有共識，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。[132, 133, 153, 166]。
- 從新診斷起，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值。[132, 166]。
- 非胰島素治療者運用血糖自我監測時，採用規劃測頻與時段的結構量測，結合衛教並針對血糖起伏模式給予治療介入，可以得到血糖改善的效果 [171-174]。
- 運用血糖自我監測是目前最務實的餐後血糖監測方法，不論治療型態，建議監測餐後 1-2 小時的血糖，特別是當餐前血糖已達控制目標，但糖化血色素仍然過高的病人 [171]。
- 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 [133, 153, 166]。
- 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 [153]。
- 糖化血色素通常 3 個月檢查 1 次，若控制穩定且達目標者，建議 1 年至少檢測 2 次 [132, 133, 153, 166]。考量現實狀況，也可使用 point of care 機器測定糖化血色素，好處是在短時間內得

到數據，以提供治療調整的參考。 [132, 133, 153, 166]

- 糖化血色素是血糖控制狀況與引導治療階段的指標，數據建議必須精準。運用上受紅血球異常影響而有限制，且無法反應血糖的變動與低血糖，若懷疑數據與臨床狀況不符時，需判斷原因，並配合血糖自我監測或尋求替代檢測方式。將糖化血色素換算成估算平均血糖值，可能有助於和病人的解釋與溝通 [167]。

3. 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	無
多選用低升糖指數和膳食纖維含量高的食物，包括全穀類、蔬菜類、水果類等。糖尿病人應避免含糖的食品及飲料，有助於體重控制和降低心血管疾病及脂肪肝的風險。	中	中等建議	無
富含單元不飽和脂肪酸的飲食型態（地中海飲食或得舒飲食）可以改善血糖和血脂肪的控制。	中	中等建議	無
含有 ω -3 脂肪酸的食物，如多脂魚（EPA 和 DHA），核果和種子類（ALA）等食物，可推薦作為預防或治療心血管疾病，但是 ω -3 脂肪酸的營養保健品並無法改善血糖。	中	中等建議	無

所有的糖尿病人都應該接受個別化的醫療營養治療，並由合格的營養師給予相關飲食的知識與技能。飲食原則應該強調的是健康的飲食型態，包括營養密度和高品質食物。地中海飲食 [175]，

得舒 (Dietary Approaches to Stop Hypertension, 縮寫 DASH) 飲食 [176, 177]，植物性飲食都是健康的飲食型態。

醫療營養治療目標

以健康的飲食型態為主，進而控制並維持理想體重，並讓個人化的血糖，血脂，血壓達標，延緩或預防併發症的發生。飲食計畫應根據個人需求或文化背景，給予健康飲食建議以及行為改變，同時避免強調個別之營養素或單一食物，以提供營養均衡的飲食。

體重控制

對於體重過重或肥胖的糖尿病人，建議減少熱量攝取，維持健康飲食型態和生活型態，以促進減重。對於肥胖的糖尿病人，體重減輕超過 5%，就可改善血糖、血脂、血壓的控制 [178]。藉由減少所吃的份量和避免額外的脂肪與醣類，來降低每日所攝取的總熱量，食物建議以營養素密集的食物，例如：全穀，蔬菜，水果，瘦肉，核果，食物的選擇仍須視病人的健康狀況來調整。

醣類

碳水化合物的份量與飯後血糖改善有關，但是糖尿病人飲食的碳水化合物的理想份量至今仍未有結論 [179, 180]。注意醣類的來源，多選用低升糖指數和膳食纖維含量高的食物，包括全穀類、蔬菜類、水果類等。糖尿病人應避免含糖成分較高的飲食及飲料，有助於體重控制和降低心血管疾病及脂肪肝的風險。

第 1 型或使用餐前胰島素的第 2 型糖尿病人，應該學習胰島素劑量與相對應的碳水化合物攝取量，若該餐攝取較多的蛋白質與脂肪，應注意所造成的飯後血糖的改變並調整該餐的胰島素劑量 [181, 182]。

蛋白質

腎臟功能正常的糖尿病人，其飲食中蛋白質的量，一般佔總熱量的 15-20%，但是蛋白質攝取量仍應以飲食型態作個別調整。對於糖尿病腎病變病人（有蛋白尿或是腎絲球過濾率下降者），每日蛋

白質攝取量建議 0.8g/ 公斤 / 日，目前並不推薦糖尿病合併慢性腎臟病者，降低正常每日蛋白質攝取量，此舉不會改變血糖和心血管疾病的變化，不會減緩腎功能指數的下降 [183]。

脂肪

每日攝取脂肪量的理想份量至今仍有爭論 [184]，目前建議佔總熱量的 20-35%，但是對於代謝症候群和心血管疾病風險的降低，攝取脂肪的型態比總量重要 [185-187]。富含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 [186]，但是營養保健品並沒有相同效果。

含有 ω -3 脂肪酸的食物，如多脂魚 (EPA 和 DHA)，核果和種子類 (ALA) 等食物，可推薦作為預防或治療心血管疾病，但是 ω -3 脂肪酸的營養保健品並無法改善血糖，也沒有心血管疾病的初級或次級的預防效果 [188-190]。

酒精

飲酒成癮、健康出現問題（例如：肝病、胰臟炎、嚴重神經病變、嚴重高三酸甘油酯血症）、和懷孕的糖尿病人，建議戒酒。糖尿病人若飲酒應適量，成人男性不超過每日 2 份酒精當量 (standard drink)，女性不超過每日 1 份酒精當量為宜。所謂 1 份「酒精當量」相當於 15 g 純酒精的量。

為減少使用磺醯脲類或胰島素的病人，因飲酒而引發夜間的低血糖，飲酒時，建議搭配食物進食，並加強對飲酒相關延遲性低血糖 (Delayed hypoglycemia) 的衛教。此外，飲酒引起的體重增加或高血糖也應避免。

其它營養素

- 建議糖尿病的病人，控制鈉的攝取。每日鈉的攝取量，建議不超過 2300 毫克以上（補充：1 公克的鹽含有 400 毫克鈉，1 茶匙相當於 6 公克的鹽含有 2400 毫克鈉）。

目前並無足夠的臨床醫學研究證實，大量補充抗氧化劑（例如：Vitamins E、C、carotene）或鉻（Chromium）等，或每日常規補充 Vitamin D，肉桂（cinnamon）等營養品，對糖尿病人的血糖控制有益。根據臨床研究的證據，並不推薦糖尿病人常規補充抗氧化劑（例如：Vitamins E、C、carotene）[188]。

針對特殊狀況的糖尿病人的營養介入原則

急性期或是管灌的住院病人

- 一般而言，熱量的攝取範圍，建議為 25-35 kcal/kg/day。
- 視病人的狀況，斟酌使用標準或以低醣類的腸道營養品，作為管灌病人的營養來源。

安養機構的糖尿病人

- 注意醣類攝取的總量，和固定 3 餐進食的時間。
- 注意體重的監測與變化，以避免發生營養不良。

4. 體能活動 [15, 191, 192]

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，應避免久坐的生活型態。	高	強烈建議	
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。	高	強烈建議	
第 1 型及第 2 型兒童青少年及糖尿病前期患者建議每天至少從事 60 分鐘以上中度或強度有氧運動，包括每週 3 次高強度肌肉與骨骼強化運動。	高	強烈建議	

（接續下一頁）

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
如果無其他合併症的禁忌，成人糖尿病人每週應從事 150 分鐘中度身體活動，不要連續兩天不運動。每週 2-3 次阻力運動，兩次阻力運動至少間隔一天。	第 1 型 / 中 第 2 型 / 高	強烈建議	
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高強度間歇運動，時間可縮短至每週至少 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	

體能活動在糖尿病生活型態的調整中佔重要角色，靜態久坐的生活增加了罹患第 2 型糖尿病的風險，規律的運動，可以降低胰島素抵抗、改善血糖控制（特別是餐後），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 [193, 194]。

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，儘量減少長時間坐著不動的狀態，即使是工作需要，也建議每 30 分鐘起身活動筋骨。可以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 150 分鐘中等強度的有氧體能活動，例如快走、慢跑、有氧體操、游泳、球類運動等，所謂的中等

強度以呼吸會有點喘，有流汗，心跳達 40-60% 保留心跳率 (HRR) (註) [195]，55-70% 最大心跳率，或是自覺運動強度 (rating of perceived exertion, RPE)，有點費力但不至於太吃力的狀態。

臨床上評估強度的方法常用的方法是透過最大心跳率 (HRmax)、保留心跳率或自覺運動強度。自覺運動強度常用的 Borg 量表是以 6-20 分為範圍，6 分為安靜休息狀態，20 分表示已達主觀上所盡最大努力 (maximal exertion)，而中強度則約在 13 分左右，該量表分數乘以 10，與心跳有高度相關，所以廣泛用於評估有氧運動的強度。

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。阻力訓練負重的選擇依體能肌耐力狀態而定，各人依年齡性別及體能狀況差異化極大，建議由專業合格體適能指導員進行個別評估指導，避免運動傷害。

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高強度間歇運動，每週達 75 分鐘，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 [191, 192]。

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，請醫師先行評估心肺功能，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 [192]。

註：

最大心跳率 HRmax = 220 - 年齡

% 保留心跳率 HRR = (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

第十二章 糖尿病的治療

1、第 1 型糖尿病的胰島素治療

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 1 型糖尿病人，長期積極控制血糖，能降低日後小血管、心血管併發症和死亡率。	高	強烈建議	
每日多次注射胰島素 (multiple daily injections, MDI)，有助糖化血色素的改善。	高	強烈建議	
使用胰島素幫浦，比起每日多次注射胰島素，可達到較佳的血糖控制。	高	強烈建議	有 [196, 197]
依血糖值、進食量和預期運動量來調整胰島素劑量，有助血糖的穩定和糖化血色素的改善。	高	強烈建議	

在第 1 型糖尿病人，胰島素治療是胰臟、胰島移植、或人工胰臟外唯一的選擇。第 1 型糖尿病的治療，包含三要素：胰島素注射、飲食計畫和血糖監測 [198]。

第 1 型糖尿病人採用胰島素治療的原則，是儘量模擬生理性的胰島素分泌曲線；包含基礎胰島素和餐前短（速）效胰島素。前者持續分泌的微小劑量，在未進食時，維持血糖正常。基礎胰島素除了控制血糖外，也提供了維持生命的元素。後者為餐後即時分泌的劑量，使胰島素的高峰與血糖的高峰相互吻合，以達到最佳的生理療效。

治療目標是儘可能維持病人原有的作息和飲食習慣，來設計胰

島素治療的方式，使每日 24 小時的血糖穩定和接近正常值。讓病人能有正常的生長和發育，並維持身心健康和良好的生活品質。

第 1 型糖尿病人，長期積極控制好血糖，能降低日後小血管、心血管併發症和死亡率。依據美國糖尿病控制及併發症試驗（Diabetes Control and Complications Trial, DCCT）的研究，在第 1 型糖尿病人，每日皮下注射 3 或 3 次以上的胰島素（包含 3 次餐前短（速）效胰島素，與一次或一次以上的睡前中（長）效胰島素），或使用連續性皮下胰島素輸注者，與一日皮下注射 2 次胰島素者比較，前者較可有效預防或延緩小血管併發症的發生和進展，另外，也可減少心血管疾病的發生率與總死亡率 [199]。使用連續性皮下胰島素輸注較每日多次皮下注射胰島素，糖化血色素下降的效果更佳，並且能減少低血糖發生的次數與機會 [200]。若以胰島素類似物取代人類胰島素，來執行每日多次注射，目前也有明顯證據顯示胰島素類似物，控制糖化血色素成效類似且能更有效降低糖化血色素 [201, 202]。

積極胰島素治療可減少血管和神經病變

1993 年針對第 1 型糖尿病人，美國所設計的糖尿病控制及併發症試驗發表後，確認了積極胰島素治療可降低糖化血色素約 2.0%，且有效降低小血管和神經病變 39-76% 後，臨床治療指引都建議，積極胰島素治療為第 1 型糖尿病病人的首選治療方式 [203]。2005 年後針對同一群受試者一系列長期追蹤報告（Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)）確立了積極胰島素治療可以降低大血管病變的風險 [199, 204, 205]。新診斷的糖尿病人，儘早開始積極胰島素治療，還能延緩殘存胰島素分泌能力的喪失。

兒童視個別情況適用於積極血糖控制

要特別注意的是，積極血糖控制，雖降低了糖化血色素，但嚴重低血糖的發生率卻增達 3 倍；且美國糖尿病控制及併發症試驗研

究對象的年齡為 13-39 歲，因此積極血糖控制，並不建議使用於 12 歲以下的第 1 型糖尿病童。6 歲以下的嬰幼兒對胰島素非常敏感，發生低血糖時可能不會表達，腦部又易受傷害，故建議細心觀察他們的反應、頻繁監測血糖和放寬血糖控制的目標。但基於低血糖對長期神經認知影響證據不明確、而高血糖與血糖變異度的負面影響證據明確、新的積極治療策略與指標與 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 建議一致，美國糖尿病學會於 2018 發佈的第 1 型糖尿病立場聲明中，建議 18 歲以下第 1 型糖尿病童的血糖建議控制目標為空腹血糖 90-130 mg/dl，睡前血糖 90-150 mg/dl，HbA1c < 7.5%，並再次強調指標需個別化調整 [198, 206]。

胰島素劑型、劑量和注射方式

胰島素的需求量，取決於病人的胰島素敏感度、飲食、活動和本身尚存的胰島素分泌能力。胰島素敏感度隨年齡、體重、運動量、胖瘦、疾病、服用藥物、精神壓力、青春期和生理時鐘的變化而異。

基礎胰島素的最佳選擇是每日 1 次到 2 次長效胰島素。餐前胰島素，則可選擇速效或短效胰島素。

皮下注射胰島素的起始劑量，建議兒童為 0.5-1.0 U/kg/day，青少年為 1.0-1.5 U/kg/day。注射的方式建議要個人化，包括胰島素劑型、劑量和注射次數的選擇。胰島素劑型和劑量要與飲食內容、進食速度和活動量互相配合；注射次數，依年齡、照護者或病人的配合度等因素來決定。常用的注射方式如下：

(1) 1 日注射 2 次

- 1 日 2 次（早餐前、晚餐前）注射速效（或短效）和中效的胰島素，此種治療方式，較不合乎正常胰臟分泌的生理功能，因此只用於無法每日多次注射者，或 1 日注射 2 次，即可維持良好血糖控制者。起始劑量是早餐前占全日總劑量的 2/3（自行混合速效或短效與中效比為 1：2），晚餐前占全日總

劑量的 1/3（速效或短效與中效比為 1：1）；再根據血糖監測結果，來調整劑量。

- 為減少餐前的等待，可將短效胰島素改為速效胰島素。使用預混型胰島素對遵從醫囑較差的青少年來說雖可免除自行混合兩種胰島素的麻煩，但效果不確定不建議使用。

（2）每日多次注射胰島素，有助糖化血色素的控制

- 1 日注射 3 次以上，臨床上有很多組合可以使用（表一），原則上都可以達到積極胰島素治療的目的。不過要配合 1 日至少 4 次的血糖自我監測，才能調整至最佳劑量，並隨時做必要的介入與處理。
- 1 日注射 3 次，是一實用且不錯的注射方式，可由照護者於家中注射，再根據血糖監測結果，來調整劑量。若習慣吃宵夜，睡前注射中效時，可酌量加上速（短）效胰島素。
- 1 日注射 4 次（表一），以全日總劑量的 40-50% 作為中效或長效胰島素的起始劑量（在幼童為 25-30%）[196-198]，剩餘的劑量，約平均、或依照進餐醣類食物的比率分配，做為 3 餐前速效或短效胰島素的起始劑量。不過總劑量和如何分配 1 日的注射量，建議依臨床的狀況與血糖監測的結果來調整。為了維持更平穩的血糖控制，可以把睡前長效胰島素分成兩半，一半在早上給予，另一半則在晚上睡前給予 [207]。唯目前可以使用的長效胰島素如 Glargine, Toujeo, Detemir 或 Degludec，不建議和其它的胰島素混合注射，故需 1 日多注射 1 次，成為 1 日注射 4~5 次胰島素（表一：1 日注射 5 次）。

表一：每日多次注射方式舉例

注射方式	早餐	中餐	晚餐	睡前
1日注射2次	速(短)效胰島素 + 中效胰島素		速(短)效胰島素 + 中效胰島素	
1日注射3次	速(短)效胰島素 + 中效胰島素		速(短)效胰島素	中效胰島素, 或 速(短)效胰島素 + 中效胰島素
1日注射4次(1)	速(短)效胰島素, 或速(短)效胰島素 + 中效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	中效胰島素
1日注射4次(2)	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	長效胰島素
1日注射5次(3)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素
1日注射5次(1)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	
1日注射5次(2)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	長效胰島素

(3) 使用胰島素幫浦，比起每日多次注射胰島素，可達到較佳的血糖控制

- 使用胰島素幫浦，因為可以設定於固定時間，自動皮下注射小劑量的胰島素，並可隨時添加餐前胰島素和矯正劑量（correction bolus），所以不需要長效胰島素作為基礎胰島素，只要一種速（或短）效胰島素裝置在幫浦內即可。進食前，利用醣類計算，可推算出每餐前要注射的胰島素劑量，和經由餐前血糖的測量，計算出所需的矯正劑量，同時考量活性胰島素，來決定總共要注射多少劑量。幫浦的缺點是價格較高，目前在台灣無健保給付；幫浦是利用每一段時間來給予基礎胰島素，所以不能離身超過 2 小時，否則體內胰島素會不足；不過只要經過完整的教育和訓練，使用幫浦是安全的。幫浦的優點，不僅是在基礎胰島素的調控較為精細，更可以減少低血糖的發生；在餐前注射劑量的彈性，能使第 1 型糖尿病人，得到更佳的血糖控制和生活品質 [196, 197]。統合分析的研究顯示，胰島素幫浦較每日多次注射更能降低約 0.5% 的糖化血色素 [208]。

(4) 吸入型胰島素

- FDA 於 2014 年 6 月核可新的吸入型胰島素 Afrezza (Technosphere insulin) 上市，可使用於提供餐前速效胰島素，使用時仍需搭配皮下注射基礎胰島素。在 2015 年的研究已證實有和皮下注射 Aspart insulin 類似的血糖控制效果 [209]，但會有較高比例會引起咳嗽。使用前需做肺功能檢查，避免使用在有肺部疾病的患者身上。

(5) 特別提醒

- 嬰幼兒的胰島素給予，若餵食頻繁，可於每次進食時，給予傳統 1 日注射 2 次、或只給予中效（長效）每日注射 2-3 次。總劑量和調整的劑量，有時為 0.25 U，很難準確；此時可用 0.5 U 一格的筆針或空針。發病於出生後 6 個月內的糖尿病可能是 KCNJ11 或 ABCC8 基因突變所致，建議檢測是否有此突變。若是，則建議使用磺醯脲類口服治療，以達到更好且安全的療效 [210-214]。
- 嬰幼兒和學齡前兒童常有突發性的運動和不規則的飲食，常易發生低血糖，可考慮進餐後，再依進食量注射速效胰島素。
- 學齡兒童常常仍不會也不願意中餐在學校注射胰島素。因此，選用胰島素治療時，建議考慮中餐注射的可行與否。低血糖的預防和緊急處理，建議由家長向學校請求適當人員的協助，建議可由校護或導師經訓練後來負責。鼓勵學童正常參與活動，體育課前補充點心，以預防低血糖的發生。
- 青少年常會有違規行為和飲食問題，如違規駕車、未婚懷孕、藥物濫用等，在投與胰島素時，皆建議列入考慮。建議維持良好的親子溝通和醫病關係，給與正向的心理建設和鼓勵。

結論

第 1 型糖尿病人從開始發病，即需要接受胰島素的長期治療，建議醫療團隊協助家長共同照護病童的成長和發展。隨著病童年齡、體重、飲食、運動量和生活環境的改變，要隨時調整血糖的控制標準，並協助病人提升生活品質和維護身心健康。

2、胰臟 / 胰島細胞移植

以胰臟和胰島移植是目前最符合第 1 型糖尿病人生理需求的一種治療方式。近年來，由於移植成績的改善，胰臟和胰島移植已可使病人不需注射胰島素而維持正常的血糖，因而避免糖尿病慢性併發症和嚴重低血糖的發生，同時病人也可以擁有彈性的飲食，又不必每日注射，這也大大的提高了病人的生活品質。

一、胰臟移植

近年來，國內胰臟移植的病例逐漸增加，成績相當優異 [215]。大部份的胰臟移植與腎臟移植同時進行（Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation, SPK），少數病例是先移植腎臟再移植胰臟（Pancreas After Kidney Transplantation, PAK）或單獨胰臟移植（Pancreas Transplantation Alone, PTA）[215-217]。胰臟移植與腎臟移植同時進行，和先移植腎臟再移植胰臟的對象為糖尿病病人合併有末期腎病變而須換腎者，而單獨胰臟移植則是針對尚未有末期腎病變，但血糖控制不穩定，或發生低血糖不自覺的病人 [215-217]。手術的方法，是將正常的胰臟移植至骨盆腔右側，其動、靜脈，分別接上髂動脈（iliac artery）和髂靜脈（iliac vein），而與胰臟相連的一段十二指腸，則接至膀胱或小腸，以利消化酵素的引流 [215, 216]。

胰臟移植的代謝效應包括使病人血糖恢復正常、血中胰島素濃度上升、改善血脂異常，和使腎上腺素和升糖素等拮抗荷爾蒙功能恢復正常 [216]。至於糖尿病慢性併發症，胰臟移植可改善腎臟、神經病變和生活品質，並使視網膜病變不再惡化 [215-217]。雖然胰臟移植的成功率頗高，但卻有一些術後的併發症，例如：腹內出血、感染、滲尿、胰臟炎和重碳酸鹽流失等 [215]。此外，移植後的病人需長期服用免疫抑制劑，也會產生許多的副作用 [215, 216]。因此手術前，建議仔細評估病人接受移植的必要性和危險性。

二、胰島移植

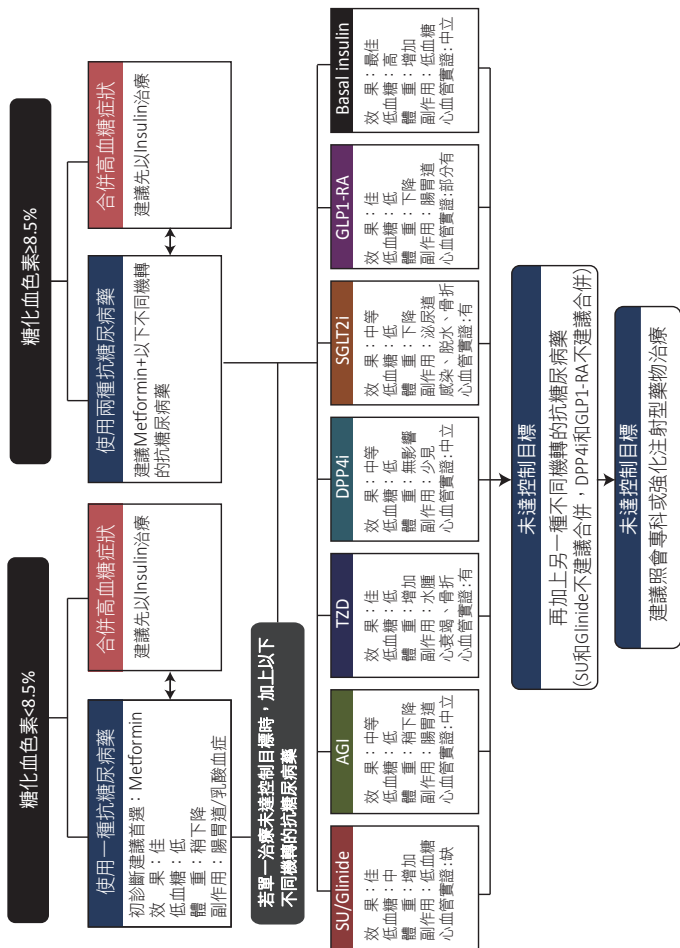
目前國內尚無人體胰島移植的病例。其方法是摘取腦死病人或死屍的胰臟，以膠原蛋白酶（collagenase）消化後，再藉由比重離心，來分離和純化胰島細胞，最後將其注入肝門靜脈而至肝臟 [218-220]。雖然胰島移植手術併發症較胰臟移植少，但移植後病人仍需長期服用免疫抑制劑，來避免排斥和自體免疫反應。因此單獨胰島移植，一般是針對血糖控制不穩定，或發生低血糖不自覺的病人 [218-220]。

近年來，人體胰島細胞移植雖已可使糖尿病人不需注射胰島素而維持血糖正常，但大部份的病人需接受 2 次或 2 次以上的移植 [218-222]。移植後不需依賴胰島素注射的比率最近已有大幅進步 [222, 223]。成功的胰島移植，可改善糖尿病人升糖素對低血糖的反應 [224]、神經病變 [225] 與腎臟移植的存活率與功能 [226]、心血管與內皮細胞功能 [227]、病人存活率和生活品質 [228]，而視網膜病變則維持 [225]。

總之，胰臟和胰島移植是目前能治癒第 1 型糖尿病的療法，胰臟移植已有不錯的成績，而胰島移植的成績最近也有大幅進步。雖然它們目前不是臨床例行療法，但將來卻可能成為第 1 型糖尿病治療的選項。

3. 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



健康生活型態的飲食和運動

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程之說明

- 健康之生活型態是治療高血糖的基本。
- 糖胖症患者建議同時考慮體重的控制。
- 糖化血色素控制目標為 <7%，但有些病人需要較寬鬆的目標。
- 選擇抗糖尿病藥，建議考量藥物效能及副作用，依照病人個別情況而定，並注意年齡及共病症，減少低血糖的發生。
- 如無副作用或不能忍受，口服抗糖尿病藥宜以雙胍類為優先。
- 一種抗糖尿病藥服用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第二種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 罹患動脈硬化性心血管疾病者，第二種抗糖尿病藥的選擇，建議選擇可降低心血管疾病發生率或死亡率的藥物。
- 糖化血色素 $\geq 8.5\%$ 時，宜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，宜考慮使用強化胰島素治療，包括基礎長效胰島素併用一次或二次或三次餐前速效胰島素；及二次或三次預混胰島素。
- 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。
- 代謝性手術對第 2 型糖尿病併有中度或重度肥胖（身體質量指數 $\geq 32.5 \text{ kg/m}^2$ ）的病人，是治療的選擇之一。

4. 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 型糖尿病人，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 型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。	低	中等建議	有 [229]
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學會（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-葡萄糖共同輸送器 -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。	中	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，需要依據患者的病情，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。當然需要同時接受飲食控制與運動治療。如果未能達到治療目標，則可單獨使用一種或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，可分為下列六大類：

(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 [230]。Metformin 不會增加體重，且單獨服用時較少發生低血糖。為了避免發生乳酸中毒 [231]，在有心、腎 [229, 232]、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 [229]，腎功能不全 (血清肌酸酐大於 6 mg/dl) 的糖尿病人使用 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 m² 者禁用，在腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30-45 ml/min/1.73 m² 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 型糖尿病人的研究 [233] 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 [234] 發現，第 2 型糖尿病人使用磺醯脲類，會增加心血管疾病的死亡率。但在英國前瞻性糖尿病研究 [235] 和 Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) 的研究 [236] 中，則無此發現。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；但降糖化血色素的效果，一般而言不如磺醯脲類和 metformin，單獨使用並不會發生低血糖。使用本藥後，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 [237, 238]。如果使用較低的起始劑量，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 [239, 240]。在葡萄糖失耐的人，阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑可預防他們進展至糖尿病，並可減少心血管事件的發生 [238]，然而，在同時有心血管疾病與葡萄糖失耐的病人，the acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial 則顯示阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑無法減少心血管事件的發生 [241]。值得注意的是，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：葡萄糖或牛奶），而不建議使用雙醣或多醣，例如：蔗糖（因乳糖之分解吸收不受本藥抑制，但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 [242]，亦即降低胰島素阻抗。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 [243, 244]。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 [245]。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 [111, 113]。在 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) 研究中 [246]，對於有胰島素抵抗 (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) 的非糖尿病人，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。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學會 (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 受體的促效劑合併使用，但在某些國家如加拿大，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 (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 (glucose-dependent insulintropic 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 [247]。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 [248, 249]。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，服用後可能產生鼻咽炎和泌尿道感染等副作用 [250]。研究顯示此類藥物會增加急性胰臟炎的風險 [251]，相對於其他的藥物治療，絕對風險的增加約 0.13% [251]。對於腎功能不全的患者，除了 linagliptin 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。對於心血管疾病的影響，目前證據顯示並不會增加發生率 [252-254]，但個別藥物對心臟衰竭風險的影響，例如 saxagliptin，仍待後續研究釐清 [252, 255, 256]。

(6) 鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors): SGLT 主要分為 SGLT-1 與 SGLT-2 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 SGLT-2 重吸收至血液中。鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑主要作用於近端曲腎小管，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)。目前美國食品藥物管理局核准的此類藥物包括 canagliflozin、dapagliflozin 及 empagliflozin，其中 dapagliflozin 與 empagliflozin 已於台灣臨床使用於第 2 型糖尿病的治療，而 canagliflozin 於 2017 年 3 月也取得台灣衛生福利部的藥品許可證。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% [257]，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 [257]。對於心血管疾病的影響，一個大型的隨機分組研究顯示 [258]，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病人 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 [259]，研究者發現，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病人 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。另一個最近發表的大型隨機分組研究 [260]，以 canagliflozin 治療有心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病人 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) [260]。另一個多國多中心的資料庫研究 [261]，也看到鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑可以減少第 2 型糖尿病人死亡與心臟衰竭住院的風險。然而在 canagliflozin 的大型研究 [260] 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 empagliflozin 的大型研究 [258] 中，並未觀察到此類不良反應事件風險上升的情況。因此，鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑是否會增加骨折與下肢截肢的風險，仍待更進一步的研究。

一般認為第 2 型糖尿病是由於胰島素阻抗和胰島 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，儘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 [262]。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）[263]，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。

表一：口服抗糖尿病藥物

種類	治療的建議與考量
雙胍類 Metformin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人合併肝、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/1.73m² 時，禁止使用；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m² 時，建議減量使用。 3. 80 歲以上的第 2 型糖尿病病人，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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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：葡萄糖或牛奶）來治療。

（接續下一頁）

種類	治療的建議與考量
Thiazolidinedione Pioglitazone*	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人肝功能不全（血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍），或紐約心臟學會（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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可能有鼻咽炎、泌尿道感染與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 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	<ol style="list-style-type: none"> 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。

*pioglitazone 相關的藥物安全性，請參考衛生福利部公告 [264]

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（紐約心臟學會 New York Heart Association, NYHA, 功能分類第 III 級和第 IV 級）和急性心臟衰竭的病人，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 歲以下的病人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同時使用，則需注意發生低血糖的風險。

5、第 2 型糖尿病的注射藥物

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 HbA1c \geq 10%，且 / 或血糖 \geq 300mg/dL，宜以胰島素為起始治療。	低	中等建議	無
若單一非胰島素藥物在使用最大忍受劑量三個月後，HbA1c 仍無法達標，建議加上第二種口服藥，類升糖素肽 -1 受體的促效劑或基礎胰島素。	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
長期控制不好及已經有動脈硬化心血管疾病之第 2 型糖尿病人，建議考慮使用可以降低心血管風險以及死亡率的 liraglutide。	中	中等建議	無

注射藥物：

當使用三種口服藥物三個月後，HbA1c 仍未達標時，建議合併胰島素注射治療。

(1) · 胰島素

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，將它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 [265]。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 [266]。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（長效胰島素類似物或基礎胰島素），也有預混型的劑型 [266]。胰島素投予路徑，除了皮下注射外，也有連續性皮下胰島素輸注的方式 [267]。

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 [268]。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 [269]。新診斷的第 2 型糖尿病人，如血糖太高（例如高於 300-350 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 [270]。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則不佳，往往需要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，或加上類升糖素肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)，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前胰島素治療，亦即轉換成使用 "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 [271]。

（一）基礎胰島素

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 開始。此時，建議每日監測血糖，直到血糖控制穩定下來之後，再適度減少驗血糖的次數。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。

（二）基礎胰島素加上速效或短效的餐前胰島素

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 [272]。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 [273]，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。研究指出，單獨使用胰島素治療所導致的體重增加，較使用磺醯脲類的病人為多 [235]，因此使用時要注意體重增加的問題。

（三）預混型的胰島素

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 [274]。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 3:7 的預混型胰島素改為 5:5 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，使用胰島素時，要注意低血糖的衛教，讓病人能知道低血糖的症狀與處理方式，特別是第 1 型糖尿病人。

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。

開始使用胰島素後，metformin 可以繼續使用 [275]。但是促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues) 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 或鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors) 可能會改善血糖而需要調降胰島素的劑量。

各種的胰島素劑型 (表二)、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。

(2) · 類升糖素肽 -1 受體促效劑治療 (glucagon-likepeptide-1, GLP-1)

腸泌素 (incretin) 可調節體內葡萄糖代謝，包括類升糖素肽 -1 (glucagon-likepeptide-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 型糖尿病人其葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽促進胰島素分泌的功能降低 [276]，而類升糖素肽 -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類升糖素肽 -1 仍可發揮其促進胰島素分泌的功能 [276, 277]。

類升糖素肽 -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 [278]。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-1R 製劑：利用自然界的希拉毒蜥 (*Heloderma suspectum*) 唾液取得 exendin-4 再行修飾；目前台灣本類藥物有：exenatide，作用時間短，需一日注射二次。（二）長效型 GLP-1R 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；台灣本類藥物有：liraglutide 及 dulaglutide。

Exenatide 是第一個類升糖素肽 -1 受體的促效劑，半衰期為 2.4 小時，使用的方法是以筆針，每天皮下注射 5 μg 或 10 μg 二次。注射後，可能會產生噁心、嘔吐、腹脹、腹瀉、頭暈和頭痛等副作用 [278, 279]，並要注意可能發生急性胰臟炎 [278]。不建議用於重度腎功能不全（肌酸酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ ）或晚期腎臟疾病的病人。於中度腎功能不全的病人（肌酸酐清除率 $30\text{-}50 \text{ ml/min}$ ）建議謹慎使用。另一個類升糖素肽 -1 受體的促效劑是 liraglutide，半衰期為 13 小時，使用方法是以前筆針皮下注射，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 [280]。其副作用與 exenatide 類似，但是大部分的患者會隨著時間減緩 [281]。針對腎功能不全患者建議無需調整劑量 [282, 283]。長效型的製劑有二種，Exenatide 的長效懸液注射劑 bydureon[®]，使用時要在注射前將藥粉與溶劑混合至針筒內後，每 7 天皮下注射 2 mg 一次。接受治療者 17.1% 在注射部位會有 0.5-1 公分結節，約會維持 4-8 週。第二種長效藥物為 Dulaglutide，皮下注射後最高血中濃度在 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。針對肝腎功能不全患者，需謹慎使用。

基礎胰島素治療後，HbA1c 仍未達標時，類升糖素肽 -1 受體的促效劑可考慮第二針注射藥物。基礎胰島素合併類升糖素肽 -1 治療較少發生低血糖，並且體重會減少，但是病人忍受度較

差 [284, 285] · 類升糖素肽 -1 受體的促效劑在心血管疾病的預後研究 (cardiovascular outcome trials, CVOTs) 中, liraglutide (LEADER) 及 semaglutide(SUSTAIN-6) 可以降低心血管併發症之風險 [286, 287], 並可減少糖尿病腎病變的發生 [288]。2016 年 8 月 1 日健保修正 liraglutide 可與基礎胰島素併用。

表二：各種胰島素製劑

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	24 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	25 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態需要 3-4 天)
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

6、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 ($BMI \geq 37.5 \text{ kg/m}^2$)，建議接受代謝手術	高	強烈建議	有 [289, 290]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有中度肥胖者 ($BMI 32.5-37.4 \text{ kg/m}^2$)，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 [290, 291]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有輕度肥胖者 ($BMI 27.5-32.4 \text{ kg/m}^2$)，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 [292, 293]

1995 年 Dr. Pories 在 *Annals of Surgery* 發表了有關胃繞道手術，使 146 位第 2 型糖尿病病人中之 121 位 (82.9%) 脫離了糖尿病 [294]，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 [295]。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 [296]。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 [297]。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 [293, 298]。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 [299]。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縮小手術對緩解糖尿病的成功率較高 [300, 301]，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 [302]。

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 [293, 303, 304]。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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 及空腹 C-肽 $> 2.9 \text{ ng/mL}$ ，是預測減重手術後糖尿病是否能緩解的預測因子 [305]。另外也可以利用年齡、身體質量指數、空腹 C-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 [306]。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 [307, 308]。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 [309]。

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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 的第 2 型糖尿病人可考慮手術 [310]。但一些研究發現對身體質量指數 $< 35 \text{ kg/m}^2$ 的第 2 型糖尿病人，手術治療也能獲得某種程度的效果 [290, 291, 293]。而 2011 年國際糖尿病聯盟提出對身體質量指數介於 $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ 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 [311]。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 [312]（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。

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% [313]。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 [311]。

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 [302]。

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，庫欣氏症候群及多發性囊泡卵巢症候群等）。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 [311]。美國與減重手術相關的三大醫學會於 2013 年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，可供我們作參考 [314]。

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 [315]：

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% [315]。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 [316]。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% [115]。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）不緩解的因素：

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不緩解（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泌素（incretin）的刺激效果不足等 [317]。

（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，則可參考美國內分泌學會的追蹤建議，即術後第一個月、第三個月、第六個月、第十二個月、第十八個月、第二十四個月及之後每年追蹤 [318]。

（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 [319]。對於糖尿病減重手

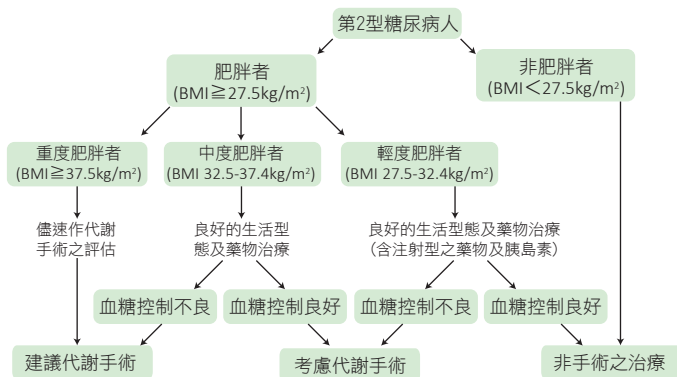
術後殘餘之糖尿病或復發之糖尿病，一般認為，若沒有禁忌症的話，metformin 是優先選擇的藥物。尤其是手術後初期病人飲食量減少，使用 metformin 較不易產生低血糖。但有研究指出在胃繞道手術後的病人，其對 metformin 之吸收及生體可用率提高，因此可能需要減少劑量 [320]。至於 thiazolidinediones 雖然也可以改善胰島素阻抗而降低血糖，但因可能會增加體重，因此可能會不利於減重之效果。而 sulphonylureas 因有發生低血糖及惡化傾倒症候群（dumping syndrome）的風險，在手術後初期使用要很小心 [321]。新一代的抗糖尿病藥如：GLP-1 agonists 及 DPP-4 inhibitors，有增加腸泌素之作用，但在糖尿病減重手術後之使用仍經驗較少。至於近兩年來新上市之 SGLT-2 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。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 [322]。

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，但若千年後糖尿病又“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/m²）



第十三章 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 [323, 324]

糖尿病常見的急性併發症包括：(一) 糖尿病酮酸血症 (Diabetic Ketoacidosis, DKA) [325, 326]；(二) 高血糖高滲透壓狀態 (Hyperglycemic Hyperosmolar State, HHS) [325, 326]；(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 [327-329] 或高血糖急症 [330]。

(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，最後造成酮酸性血症，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 或 3 日內，即有明顯的症狀發生。早期症狀為多尿，劇渴，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 350-500 mg / dl，但也可能較低（即使血糖不高，如 200-250 mg / dl 之間 [327]，甚或血糖在正常範圍以內 ※ 註一，也不能完全排除發生的可能 [328]），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（ HCO_3^- ）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。
- 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（陰離子間隙）大於 10-12 mEq / L，血中尿素氮和肌酸酐濃度可能會上升 [327-329]。

※ 註一特殊狀況：正常血糖糖尿病酮酸血症（Euglycemic diabetic ketoacidosis）[328, 331]：

有些患者在血糖並不特別高（甚至血糖小於 200mg / dl）的情況仍發生酮酸血症，稱為正常血糖酮酸血症，有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% [328, 332]。可能原因包括：減少胰島素注射劑量，減少進食（特別是碳水化合物的攝取減少），過量飲酒，慢性肝病，或是造成肝醣儲存障礙相關的疾病。另外，懷孕中的酮酸血症，可能以正常血糖表現；又使用抗糖尿病藥物：鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 2（SGLT2）抑制劑，也

可能導致正常血糖酮酸血症發生 [331]。「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，而容易被忽視，甚至延遲診斷與處置。儘管血糖不高，糖尿病人的酮酸血症仍然是危急的情況，必須盡快進行適當的治療 [328, 331]。

(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（也有比較保守的建議治療最初 2.0 小時給予 1 L / hr，需視病患個別臨床狀況斟酌為宜）[328, 329, 333]。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灌注量與速度，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 [329]。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（0.1 U/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 [328, 329]。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，避免血中酮體，甚至酮酸血症再度出現。

- 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 K_2HPO_4) 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，已有明顯改善（有研究顯示相關死亡率已經從 1940 年代的 12% 降至 1945 年的 1.6%）[328]。

（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[329] (也有文獻建議將血糖 > 30mmol/L 即定義符合此診斷，相當於 540mg/dl[328])，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 = $2 \times \text{血液鈉離子濃度 (mEq / L)} + \text{血糖濃度 (mg / dl)} / 18$ ，血中尿素氮和肌酸酐濃度會上升。
- 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；英國的建議較保守，治療的最初兩小時給予 1 L / hr；總之，積極補充水分的前提下，仍須視病患個別臨床狀況斟酌調整) [328, 329]。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，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 [329]。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： $\text{Correct Na} = \text{Na} + 2.4 * \{(\text{Glucose} - 100) / 100\}$ [334]； $\text{Correct Na} = \text{Na} + 1.6 * \{(\text{Glucose} - 100) / 100\}$ [329, 335]。

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）[328, 329]。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 [329]。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%[328]），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 [323, 324]。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。

（三）低血糖：請參閱本指引第十四章。

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			UK*	HHS	
	Mild	Moderate	Severe			UK*
Glucose (mg/dL)	>250	>250	>250	>200	>600	>540
HCO ₃ (mEq/L)	15–18	10 to < 15	<10	<15	>15	>20
Urine or Serum Ketone	Positive	Positive	Positive	Urine:>2+ on standard urine ketone sticks Serum: > 3.0 mmol/L	Low	Low
血中 pH	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00	<7.3	>7.30	>7.30
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		Stupor/coma	Conscious changes

DKA: Diabetic Ketoacidosis, 糖尿病酮酸血症

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

*UK: United Kingdom 英國-資料來源 Joint British Diabetes Societies, JBDS[333]

參考文獻 [327, 329, 333]

第十四章 低血糖

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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 [336]

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%) 服用傳統口服抗糖尿病藥治療的第 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 [336]，因此治療糖尿病時要盡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、草藥可能含有降血糖成分，或影響肝腎功能，有可能引起低血糖。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 (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 [337]；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 [338]；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 [339]；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 [340]。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 [341]。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，以避免直接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 [342]。

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所出版的共識 [343]，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。新近的證據也指出嚴重低血糖會在年齡輕的第 1 型糖尿病人與第 2 型糖尿病的老年人造成嚴重後遺症。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發生的風險 [344]，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。同樣的、在認知功能減退時，也要適當放寬血糖控制目標。

在使用胰島素或促胰島素分泌劑等抗糖尿病藥之初，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)、葡萄糖轉運蛋白 2 型抑制劑 (SGLT2 inhibitor) 治療患者，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，其中因阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑發生低血糖時，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的 short-acting insulin 當 sliding scale insulin therapy 往往造成血糖控制上的劇烈起伏，所以目前臨床上已不建議使用 [345]。

糖尿病人及其家屬要能認知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和運動量的多寡，食用額外的含醣食物，注射胰島素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的發生。

低血糖的處置 [346]

懷疑低血糖時，建議立即檢測血糖，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。若低血糖是因長效磺醯胺類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，可能須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。

第十五章 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
合併高血壓的糖尿病人，收縮壓建議控制於 140 mmHg 以下，舒張壓建議控制於 90 mmHg 以下。	高	強烈建議	
合併高血壓與蛋白尿的糖尿病人，血壓控制於 130/80 mmHg 以下，可延緩腎病變的發生和惡化。	中	中等建議	有 [127, 347]

- 糖尿病人的高血壓治療大多需要 2 種以上的降血壓藥物才能達到治療目標。
- 第一線的降血壓藥物，從減緩腎病變的角度來看，建議考慮 ACEI 或 ARB。JNC8 則建議可從 thiazide 類的利尿劑、CCB、ACEI、ARB 這 4 類藥物中選擇使用。
- ACEI 和 ARB 不建議同時服用。

糖尿病患高血壓的診斷

	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 或	≥ 100

糖尿病人罹患高血壓的風險是非糖尿病人的 1.5 倍 [348]，在第 1 型糖尿病人的高血壓大多導致於腎病變，而第 2 型糖尿病人的高血壓大多與其他心血管疾病的危險因子並存 [349]。

西方和華人的研究都顯示，出現蛋白尿和腎功能惡化的糖尿病人會有較高的心血管事件風險 [350-352]，若能將收縮壓控制於 130 mmHg 以下，將有助於延緩腎病變的發生和惡化 [127, 347]。但血壓的控制亦非越低越好。ACCORD-BP trial [353] 針對合併其他心血管疾病危險因子的糖尿病人，比較積極治療（收縮壓目標小於 120 mmHg）和標準治療（收縮壓目標小於 140 mmHg）對心血管保護之優劣。試驗完成時，積極治療組平均血壓 119/64 mmHg，平均使用 3.4 種降血壓藥；標準治療組平均血壓 143/70 mmHg，平均使用 2.1 種降血壓藥；積極治療與標準治療在 primary end point (nonfatal MI、nonfatal stroke、CVD death) 並無統計學上的差異。但針對腦中風發生率，收縮壓目標小於 120 mmHg 者則是明顯優於收縮壓目標小於 140 mmHg 者。

此外，INVEST 研究收錄了 22,576 位受試者，其中 6,400 位同時有高血壓、糖尿病與冠狀動脈心臟病。在追蹤過程中，收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者，發生心血管疾病的機會，比起收縮壓超過 140 mmHg 的受試者為低；然而，收縮壓控制在 <130 mmHg 的受試者，發生心血管疾病的機會，與收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者沒有統計顯著差異。相反的，收縮壓控制在 <130 mmHg 的受試者，死亡率反而比收縮壓控制在 130-140 mmHg 的受試者為高 (adjusted HR 1.20, $p=0.06$)，當追蹤時間拉長時，兩者的差距就達到統計顯著的差異 (adjusted HR 1.15, $p=0.04$) [354]。因此，對於積極的控制血壓，目前仍有正反不同的意見 [355, 356]。

從後續的一些 systematic review 和 meta-analysis 來看，2015 年 JAMA [357] 和 2016 年 BMJ [358] 的結果都發現，糖尿病人收縮壓超過 140 mmHg 者，使用降血壓藥治療，可以減少心血管死亡率；而收縮壓低於 140 mmHg 者，則沒發現到好處，甚至 BMJ 的分析顯示，收縮壓低於 140 mmHg 者，進一步的治療反而會增加心血管死亡率。另有一篇針對亞洲人的分析顯示，糖尿病人血壓降至

140/90 mmHg 以下，可以減少心血管事件，但是因為亞洲人血壓和中風的關係較密切，他們建議亞洲的糖尿病人血壓應降至 130/80 mmHg 以下 [359]。

基於目前沒有足夠的研究證實積極控制血壓的好處，JNC 8 (the Eighth Joint National Committee) [360] 建議糖尿病人開始使用降血壓藥物的時機為收縮壓 ≥ 140 mmHg 或舒張壓 ≥ 90 mmHg 時，治療目標為收縮壓小於 140 mmHg，舒張壓小於 90 mmHg。美國糖尿病學會 (ADA) 也於 2015 年跟進 [349]，建議糖尿病人若收縮壓 ≥ 140 mmHg 或舒張壓 ≥ 90 mmHg 時，建議開始使用降血壓藥，治療目標為收縮壓低於 140 mmHg，舒張壓低於 90 mmHg。但 ADA 也認為，積極控制血壓 ($<130/80$ mmHg) 仍適用於有較高心血管風險的病人 [361]。台灣心臟學會暨高血壓學會著眼於積極控制血壓對減少腦中風的好處，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，而老年人 (≥ 75 歲) 診間血壓建議控制在 $<140/90$ mmHg 或自動化診療室血壓測量 (AOBP) 建議控制在收縮壓 <120 mmHg [362]。綜合以上所述，本會建議糖尿病人的血壓目標為 $<140/90$ mmHg，針對腎病變患者，目標為 $<130/80$ mmHg，針對 65 歲以上長者，如果健康狀態差 (末期慢性病，認知及身體機能中等至嚴重異常) 者等目標為 $<150/90$ mmHg。

2017 年 11 月 ACC/AHA 又發表 2017 高血壓臨床治療指引 [363]，他們把成人高血壓的診斷標準下修為 130/80 mmHg，也把糖尿病、腎病變患者、年長者的血壓標準全部訂為 130/80 mmHg。但是 ADA 的 2018 年指引 [364]，治療目標仍為收縮壓低於 140 mmHg，舒張壓低於 90 mmHg。因此本會 2018 年的糖尿病人的血壓目標，保持與美國糖尿病學會一致。

在家自我血壓監測或 24 小時動態血壓監測可以排除白袍高血壓及隱蔽的高血壓，一些研究顯示，在家自我監測的血壓與心血管

疾病的相關性，比診間測量的血壓更密切 [365, 366]。不過，目前大部分有關糖尿病人積極控制血壓的好處的研究，都是採用診間測量的血壓。

雖然調整生活型態對心血管疾病的影響尚不明確，但針對輕微血壓上升者，生活型態的調整（非藥物的治療）是一種很重要的治療策略。美國糖尿病學會 [361] 建議糖尿病人的收縮壓高於 120 mmHg 或舒張壓高於 80 mmHg 時，開始調整生活型態。生活型態的調整包含經由熱量的控制來減重、減少鈉鹽攝取、增加蔬菜及水果的攝取、增加運動時間、和適量飲酒等。

出現蛋白尿的糖尿病人會有較高的心血管事件，使用抗高血壓藥物，於 6-12 個月內，若將蛋白尿減少 30% 以上，則有益於減少心血管事件的發生、預防心臟衰竭、和延緩腎病變的惡化 [367, 368]。這些資料顯示血壓需達治療目標外，儘量減少已存在的蛋白尿也是其要務；能夠降壓又能大幅減少蛋白尿，首推血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑、或合併使用鈣離子通道阻斷劑 [369]。過去研究顯示，Thiazide 類的利尿劑和乙型拮抗劑，不僅會造成血糖的惡化，且對空腹血糖偏高的病人，也容易形成糖尿病；而血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑、和鈣離子通道阻斷劑，有利於或不會惡化胰島素阻抗和血糖的控制 [370]。臨床試驗顯示血壓下降會減少心血管事件的發生，而非所使用抗高血壓藥的種類 [371]。所以建議選擇使用較不會惡化原先代謝狀況的抗高血壓藥物。JNC8 [359] 建議，糖尿病人起始的降血壓藥物可從 thiazide 類的利尿劑、鈣離子通道阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑、或血管張力素受體拮抗劑四類中的藥物擇一使用。美國糖尿病學會治療指引的建議 [361]，出現蛋白尿的糖尿病人，第一線的降血壓藥物建議包括血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素受體拮抗劑。若選擇使用血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素受體拮抗劑或利尿劑後，建議監測腎功能和血鉀的濃度。

糖尿病人大多需要 2 種以上的降血壓藥物才能達到治療目標。JNC 8 [360] 建議在使用單一種類降血壓藥物 1 個月後，沒有達到治療目標，可考慮增加藥物的劑量或加上第 2 種降血壓藥物 (thiazide 類的利尿劑、鈣離子通道阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑、或血管張力素受體拮抗劑中擇一使用，但血管張力素轉換酶抑制劑和血管張力素受體拮抗劑不建議同時使用)，如果仍無法達到治療目標，再加上第 3 種降血壓藥物，使血壓下降至 140/90 mmHg。對於收縮壓高於 160 mmHg，舒張壓高於 100 mmHg 或是收縮壓高於目標值 20 mmHg 以上，舒張壓高於目標值 10 mmHg 以上的病人，JNC 8 [360] 也建議一開始就合併使用 2 種降血壓藥物 (前述四種中擇 2 使用)。如果無法達到治療目標，再加上第 3 種降血壓藥物，積極調整藥物的劑量，直到血壓達到治療目標。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，預期可以使患者收縮壓下降 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，可使患者收縮壓多下降 2 mmHg，舒張壓多下降 1 mmHg。但若使用兩種不同降壓機轉的藥物，血壓下降的程度是個別使用的總和 (收縮壓下降 20 mmHg，舒張壓下降 10 mmHg)。這個做法強調提早併用二種不同降壓機轉的藥物，尤其是 single-pill combination，以增加病人對降血壓藥物的醫從性和降壓的效果 [362]。2015 年美國糖尿病學會治療指引提醒 [349]，若糖尿病人使用 3 種以上的降血壓藥物仍無法達到治療目標時，在確認病人按時服藥無誤後，建議排除繼發性高血壓的可能性。

越來越多的證據顯示，睡覺時的血壓高發生心血管疾病的機率也較高。此外，糖尿病人血壓變異度越大，發生大小血管病變和死亡率的風險也會越高 [2, 361]。因此 2017 年起美國糖尿病學會治療指引的建議 [361]，第 2 型糖尿病人若有服用降血壓藥，至少要有一種降血壓藥是在睡前服用。

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 30-40%。	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。	低	建議不使用	
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 ezetimide 以達 LDL 治療目標。	中	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 [372]。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)。生活型態的介入及藥物對血脂異常均應被納入治療計畫。

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% [373]。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% [374-378]。

三、藥物治療

1. Statins: 過去的研究顯示 (包括糖尿病人為主要的研究，subgroup analysis 及 meta-analysis)，糖尿病人使用 statin，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 [379-386]。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。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 < 100 mg/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 statins 為中 / 強度效果 (分別降低低密度脂蛋白膽固醇 30% - 50% 與 50% 以上)。使用 statin，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。

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，血糖的控制及飲食的調整應該先進行，當三酸甘油酯 > 500 mg/dl 時，需要馬上給予 Fibrates，以減少急性胰臟炎的風險。在 FIELD(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes[387] 研究中 fibrate 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 [388]。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 [389]。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% [390]。Omega-3 在台灣研究中，病人三酸甘油酯介於 200-1000 mg/dl。給予 omega-3 每天 2 克、4 克或安慰劑，共幾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 ($p < 0.001$)。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 (見表二)。在已使用 statin 的病患 Gemfibrozil 不能合併使用，Omega-3 fatty acid 則無此禁忌。

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，結果發現合併治療有效的減少心血管事件約 14.4%，因此建議符合上述條件的糖尿病人可接受 Statin 加 Ezetimibe 的合併治療 [391]。另外建議若病人無法承受高強度 Statin 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 [392]。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 [393]。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 inhibitors: 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 inhibitors。研究顯示 PCSK9 inhibitors 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% [394, 395]。因此建議如果糖尿病人不能忍受高劑量 statin 或使用高劑量 statin 後，低密度脂蛋白膽固醇未能達到目標，可以使用 statins 加 PCSK9 inhibitors 合併治療。
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，而且可能增加副作用 [396]。

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)

表一、糖尿病人血脂目標

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

表二、血脂藥物根據腎功能劑量調整

藥物	eGFR(ml/min/1.73m ²)			
	≥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	
Pitavastatin	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

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 歲且合併至少一項心血管疾病風險因子（例如：早發心血管疾病家族史、高血壓、吸菸、血脂異常或微量白蛋白尿等）、且出血風險不高的第 1 型或第 2 型糖尿病人，建議使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的發生。	低	中等建議	
次級預防： 合併心血管疾病史（包括心肌梗塞、心血管繞道手術、腦中風、暫時性腦缺血、周邊動脈疾病、間歇性跛行、心絞痛等）的糖尿病人，建議使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的再發生。	高	強烈建議	

常用的抗血小板治療藥劑有 3 類：cyclooxygenase (COX-1) 抑制劑（阿司匹靈）、ADPP2Y12 受體拮抗劑（thienopyridines，台灣目前最常用的是 clopidogrel）和血小板醣蛋白 IIb/IIIa 受體拮抗劑。糖尿病人罹患心血管疾病的風險為正常人的 2-4 倍，此與糖尿病人血小板功能異常（包括內皮產生一氧化氮降低、換新率增加、構造改變、鈣離子濃度增加和活性增加等）有關 [397]。

初級預防

有些臨床報告証實阿司匹靈對心血管疾病的預防結果，但這些研究的病例較少，且不是針對糖尿病人而設計的 [398-401]。來自日本針對 2539 位第 2 型糖尿病人 5 年的觀察，顯示每日服用 81-

100 mg 阿司匹靈的病人，其發生心血管事件比服用安慰劑者未見顯著減少。但其中 65 歲以上的病人服用阿司匹靈，可降低 32% 罹患心血管疾病的風險，且會降低致命的冠心病和腦血管疾病 [402]。在蘇格蘭觀察 1,276 位罹患周邊阻塞性動脈疾病（踝肱血壓比 ≤ 0.99 ）的糖尿病人，每日服用 100 mg 的阿司匹靈，經 7 年觀察其心血管事件的發生率，也未見有顯著減少 [403]。在集合 6 個初級預防及 16 個次級預防之大規模試驗的統合分析 [404] 中，包括了超過 95,000 名參與者，其中有近 4,000 名糖尿病人；總體而言，阿司匹靈對減少糖尿病人與非糖尿病人心血管事件的發生效果大致相同，分別為減少 13% [RR 0.87 (95% CI 0.79-0.96)] 及 12% [RR 0.88 (95% CI 0.82-0.94)]。發生率減少最顯著的是非致死性的心肌梗塞，而致死性的冠心病，則幾乎沒有減少。而且阿司匹靈對性別的影響有差異：顯著降低男性心血管事件，對女性則無影響。相反的，阿司匹靈對男性中風無影響，但女性中風則顯著降低。然而，在次級預防研究中沒有觀察到阿司匹靈效應的性別差異 [404]。

在 2010 年，美國糖尿病學會 (American Diabetes Association)、美國心臟學會 (American Heart Association) 和美國心臟學院基金會 (American College of Cardiology Foundation) 的立場聲明中建議，可使用低劑量 (75-162 mg / 天) 阿司匹靈對糖尿病人之初級預防 [405]。但對性別有特定建議 (男性年齡 >50 歲，女性年齡 >60 歲)。然而，此後多項研究和統合分析發現：糖尿病婦女心臟病和中風的風險與糖尿病男性患者相當，甚至更高 [406-409]。因此，美國糖尿病學會的建議自 2016 年開始改為：使用阿司匹靈作為預防措施的建議包括年齡 ≥ 50 歲的男性和女性，以及有至少另外一個主要危險因素 (早發心血管疾病的家族史，高血壓，血脂異常，吸菸或慢性腎臟疾病 / 蛋白尿)，且出血風險不高者 [410]。

對於心血管疾病風險低的患者，不推薦使用阿司匹靈 (年齡在 50 歲以下，無其他主要心血管疾病危險因素的男性和女性糖尿病人)。至於有一個或多個危險因素的年輕患者以及沒有危險因素的

老年患者，則需依臨床狀況判斷。同時也要考慮患者接受長期阿司匹靈治療的意願 [411]。由於 Reye Syndrome 的相關風險，阿司匹靈在 <21 歲患者中的使用通常是禁忌的。

Clopidogrel (每日 75 mg)：副作用類似阿司匹靈，為 thienopyridines 類中較為安全者，証實在糖尿病人可減少心血管事件，且對心血管疾病預防的效果優於阿司匹靈 [412]。由於價錢高出甚多，目前僅適用於對阿司匹靈過敏、阿司匹靈阻抗、或因服用阿司匹靈導致胃腸出血者，阿司匹靈和 clopidogrel 雙重抗血小板治療，則不建議使用於初級預防 [413, 414]。

次級預防

目前建議合併心血管疾病史 (包括心肌梗塞、心血管繞道、腦中風、暫時性腦缺血、周邊動脈疾病、間歇性跛行、心絞痛等) 的糖尿病人，使用阿司匹靈每日 75-162 mg，以減少心血管事件的再發生 [415-417]。

新近的心肌梗塞、缺血性腦中風或周邊動脈疾病的病人，服用 clopidogrel 每日 75 mg，比每日服用 325 mg 的阿司匹靈，有較好的預後 [418]。糖尿病控制較差或病程較久需胰島素治療者，對 clopidogrel 的反應較差 [419]。

對罹患急性冠狀動脈症候群的糖尿病人，根據美國心臟學會 (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force) 指引，建議合併使用阿司匹靈和 P2Y12 抑制劑 (clopidogrel 或 ticagrelor) 雙重抗血小板治療一年，比單用阿司匹靈可減少其復發率，但出血的機率，則會增加 [412]。

4. 心血管併發症

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	
對已知罹患心血管併發症的糖尿病病人，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	
對已知罹患心血管併發症的糖尿病病人，若無投藥禁忌時，建議給予 ACE inhibitor 或 ARB 類藥物的治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	低	中等建議	
對先前罹患心肌梗塞的糖尿病病人，至少持續使用兩年的乙型拮抗劑。	中	強烈建議	
若病人有症狀的鬱血性心臟衰竭 (symptomatic heart failure)，則不建議使用 Thiazolidinedione 類的藥物治療。	高	強烈建議	
第 2 型糖尿病且穩定的心衰竭患者，若是腎絲球過濾率 >30 ml/min，metformin 仍可使用，但於不穩定或是住院的心衰竭患者則應避免使用。	中	中等建議	

一．篩檢:[420]

- (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。針對年齡 ≥ 40 歲糖尿病人，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。

二．生活型態及藥物治療:[420]

- (1) 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 [421]。
- (2) 對於高風險心血管疾病患者，應使用阿司匹靈及 statin 藥物，若合併有高血壓或是腎病變，且無特別的藥物禁忌症時，應使用 ACE inhibitor 或 ARB 類藥物 [422, 423]。
- (3) 對先前罹患心肌梗塞的糖尿病人，至少應持續使用兩年的乙型拮抗劑 [424]。

三．糖尿病與心衰竭:[420]

- (1) 應避免 Thiazolidinedione 類的藥物使用在有症狀的鬱血性心臟衰竭 (symptomatic heart failure) 的患者。
- (2) DPP-4 inhibitors 與心衰竭風險的研究結果不一致。
 - Saxagliptin 在 SAVOR-TIMI 53 中比起對照組 (Placebo) 有較高的心衰竭住院的發生率 (3.5% vs 2.8%)[252]。
 - Alogliptin 在 EXAMINE 研究中以及 Sitagliptin 在 TECOS 研究中發現並沒有增加心衰竭住院的風險 [254, 425]。

四．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

病人，能有效減少糖尿病相關試驗終點事件，死亡率及腦中風事件發生 [426]。

- (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。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 [238, 241]。
- (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 [427]。
- (4) 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 (心因性死亡，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，減少 35% 心衰竭住院率 [258]。
- (5) Canagliflozin 於 CANVAS Program 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管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 (心因性死亡，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 [428]。
- (6) Liraglutide 於 LEADER 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管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 (心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生 [286]。
- (7) Semaglutide 於 SUSTAIN-6 試驗中，針對第 2 型糖尿病合併有心血管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 (心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風) 的發生。[429]

5. 腦血管併發症

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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 statin 類藥物治療，以減低再發生心血管疾病的風險。	高	強烈建議	
阿司匹靈可用作腦中風的次級預防。	高	強烈建議	
Clopidogrel、Aggrenox (aspirin + extended-release dipyridamole)、Cilostazol 可用作腦中風的次級預防。	高	中等建議	
阿司匹靈可用作腦中風的初級預防。	中	中等建議	
急性腦中風或短暫性腦缺血病人，均應測量空腹血糖與 HbA1c	中	中等建議	
急性腦中風時，若發生低血糖 (<60 mg/dL)，建議應積極處理以恢復至正常值	中	強烈建議	
急性腦中風時，若發生高血糖 (>180 mg/dL)，建議血糖控制在 140 至 180 mg/dL。	中	中等建議	
腦梗塞中風或短暫性腦缺血病人的血糖，應控制至接近正常值，以降低小血管併發症。	高	強烈建議	
腦梗塞中風或短暫性腦缺血病人的血糖，應控制至接近正常值，以降低可能發生的大血管併發症。	中	中等建議	

糖尿病約占所有缺血性腦中風的 30% 至 45% [430-432]。糖尿病人發生腦中風的危險性為非糖尿病人的 1.5-3.7 倍 [433, 434]，女性糖尿病人較男性糖尿病人有更高的中風危險性。葡萄糖失耐的病人發生腦中風的危險性為一般人的 1.26 倍 [435]，葡萄糖失耐合併糖化血色素 6.0% 至 6.5% 較僅是空腹血糖偏高有較高機會發生中風 [435, 436]。如果合併有蛋白尿、視網膜病變和自主神經病變，則腦中風的危險性更高 [437, 438]。

對於糖尿病人合併腦血管疾病，預防腦中風再發生的對策，建議同時積極控制糖尿病的多種風險因子，包括吸菸、高血壓、高血脂、高血糖、與蛋白尿等，配合抗血小板藥物的使用，以降低腦中風與心血管疾病的發生 [439]。

高血糖在急性腦中風時很常見，約有 1/3 的非糖尿病人與 2/3 的糖尿病人，在急性腦中風時合併高血糖（血糖值 > 120 mg/dL），非糖尿病人的高血糖，是因腦中風後，所導致的壓力性高血糖 [440, 441]。急性腦中風時，高血糖會增加死亡率與降低日後功能的恢復，即使是壓力性高血糖也會影響。因此，急性腦中風時的高血糖，建議積極控制 [442]。

歐洲腦中風指引建議，急性腦梗塞中風時，若血糖 > 180 mg/dL，建議考慮使用胰島素 [443]。美國腦中風學會指引建議，在急性腦梗塞中風後的 24 小時內，若持續高血糖，應將血糖控制在 140-180 mg/dL，並可考慮使用胰島素控制血糖 [444]。急性腦中風時，建議儘量避免使用靜脈葡萄糖輸注液、或是其它會導致血糖上升的藥品；使用胰島素治療時，建議經常監測血糖，並避免低血糖的發生。

6. 周邊動脈疾病

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 [445, 446]，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整形術（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）。根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 [447, 448]。美國糖尿病學會在針對周邊動脈疾病共識聲明 [446] 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 [446]，控制目標請見第八章與第十四章。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阿司匹靈，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、cilostazol。所有嚴重肢體缺血的病人，建議儘可能進行血管再通術，包括經皮穿腔血管整型術或血管繞道手術。膝部以上且狹窄段較短的血管，血管整型術是最佳選擇，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），是另一替代的治療 [446]。

第十六章 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	
後續眼科追蹤，不論是第 1 型或第 2 型糖尿病病人，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 2-3 年檢查 1 次。但若出現病變，則應增加檢查的頻率。	中	中等建議	
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	中等建議	

(接續下一頁)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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	
黃斑部水腫，嚴重非增殖性或增殖性糖尿病視網膜病變，應轉介至眼科醫師診治。	高	強烈建議	
雷射光凝固法，可減少下列病人喪失視力的風險。 <ul style="list-style-type: none"> 部分嚴重非增殖性糖尿病視網膜病變。 高危險群的增殖性糖尿病視網膜病變。 	高	強烈建議	
針對黃斑部水腫或有新生血管形成，眼科醫師可注射新生血管抑制劑至玻璃體。	高	強烈建議	
為保護心臟，而在罹患糖尿病視網膜病變的患者投予阿司匹靈，並不會增加視網膜出血的風險，並非禁忌使用。	高	中等建議	

糖尿病視網膜病變是成年人失明的最主要原因 [449]。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% 的病人失明，也使得糖尿病人失明率為一般沒有糖尿病人的 25 倍 [450]。糖尿病視網膜病變的風險因子，以罹病時間愈長，血糖和血壓控制不良為主；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 [451]。

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 [452]。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之一，不能算是完整的眼科檢查。第 1 型糖尿病人，發病 5 年內，建議做第 1 次的視網膜檢查；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 [451]。

根據 DCCT/EDIC 追蹤第 1 型糖尿病 30 年的視網膜篩檢結果來做建議 [453]：沒有視網膜病變的人，依據 HbA1c 的高低大約一至五年檢查一次即可。輕度、中度 DR 或眼底照片品質不好者，要轉診到眼科做詳細的檢查。凡是有重度 NPDR，PDR 或侵犯中區的黃斑部水腫 (Central-involved DME) 要立即轉診到眼科做治療。

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 [454]。

治療糖尿病視網膜病變，首重血糖及血壓的控制 [455, 456]。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 [457-459]。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。[459-462]

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 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	

(接續下一頁)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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 140/90 mmHg 以下；有白蛋白尿病人，維持在 130/80 mmHg 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) *。	高	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) *。	低	中等建議	

* 非懷孕者

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) [463-465]，是構成 ESRD 和透析之主因 [466]。

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 [467]。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%。接受透析的盛行率也由 2000 年的 1.50% 上升至 2009 年的 2.46%[13]；1999-2012 年第 1 型糖尿病的 DKD 累積發病率更高達 30.2%[17]。

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死因死亡率 (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，及 eGFR 檢查；(4) 糖尿病腎臟疾病反映全身血管和神經病變；(5) 已發現糖尿病腎臟疾病的危險因子；(6) 已有大型研究證實良好的血壓與血糖控制，可延緩糖尿病腎病變發生及惡化；(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，但是部分的第 2 型糖尿病人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) [463, 468]。

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 (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 [469]。

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 KDOGI 亦建議糖尿病人同時檢測 eGFR，以篩檢 CKD 的發

生及分期。eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 為 CKD 第三，四或五期。eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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）[468, 469]。

診斷

臨床上，若糖尿病人 UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 或 eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，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。然而部分的第 2 型糖尿病病人出現 CKD 但無視網膜病變，甚至在診斷糖尿病時就發生 CKD [469]。

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) GFR 快速下降；(4) 未合併糖尿病視網膜病變；(5) 合併全身性疾病；(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 [469]。

分期（表一）

ADA 和 KDOGI 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 $< 30 \text{ mg/g}$)、微量白蛋白尿 (UACR $\geq 30\text{-}299 \text{ mg/g}$) 和巨量白蛋白尿期 (UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$)。2015 年後，ADA 依據 UACR 只分期為正常白蛋白尿 (UACR $< 30 \text{ mg/g}$) 和白蛋白尿 (UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$)。(2) 依據 eGFR 值之高低分為 CKD 第 1、2、3a、3b、4 和 5 期 [463, 468, 469](表一)。

第 2 型糖尿病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 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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) [470-

472]。腎臟切片之病理特徵是腎小管間質和血管之病變，或典型之腎絲球變化者，但是亦有非糖尿病腎病變者 [473]。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 [472, 474]。

表一．慢性腎臟病之分期

慢性腎臟病階段	腎絲球過濾率值 ml/min/1.73m ²	類型
第一期	≥ 90	腎功能正常，但出現白蛋白尿或腎臟傷害之證據
第二期	60-89	輕度腎衰竭且出現白蛋白尿或腎臟傷害之證據
第三期	3a 45-59 3b 30-44	中度腎衰竭
第四期	15-29	重度腎衰竭
第五期	< 15 或透析	末期腎衰竭

定期監測 (表二)

篩檢確診是否罹患 DKD 後，所有糖尿病人應每年監測一次 UACR、血清 Cr 和血鉀，以定期確定 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/1.73m² 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/1.73m² 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 [469]。

表二 . CKD 糖尿病人之處置 [469]

eGFR(mL/min/1.73 m 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
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

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)[475], RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [476], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) [477], The AMD Annals Initiative[478] 和我國國衛院 DMIDS (Diabetes Management through an Integrated Delivery System) [479-482] 和國內其他研究 [483-486]，可以發現高 HbA1c、HbA1c 變異度大、高 SBP、高 triglyceride、低 HDL

cholesterol、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、糖尿病病期、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， $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ，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 [469]。

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 [463, 469]。

血糖控制

DCCT 在第 1 型糖尿病人 [487, 488] 以及 UKPDS [426, 489] 和 ADVANCE [236, 489] 在第 2 型糖尿病人證實積極血糖控制 (HbA1c 在 6.5% 至 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，雖然糖化血色素和對照組並無差異，但 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 [236, 489]。

ACCORD 在積極血糖控制組之死亡率增加 [490]，後期分析發現，死亡率在 CKD 病人較無 CKD 病人更高 [491]。ACCORD 和 ADVANCE 在積極控制血糖之研究中低血糖發生率顯著增加 [492, 493]。低血糖的發生不僅增加心血管疾病和死亡率 [493]，也加重 DKD 的嚴重度 [494]，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，但 HbA1c < 7% 者的 ESRD 發生率較 7% 以上者為高 [495]。

最近二年多有很多大型前瞻性研究證實 SGLT2 抑制劑，GLP-1 receptor agonist 能夠減少 DKD 的發生和惡化，這些作用被認為是對腎臟的直接作用而非經由血糖的控制 [259, 260, 288, 429, 496, 497]。重要大型研究包括 EMPA-REG OUTCOME Trial (Empagliflozin) [259]，CANVAS Trial (Canagliflozin) [260, 496]，LEADER Trial (Liraglutide) [288]，和 SUSTAIN-6 Trial (Semaglutide) [429]。

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，老年人認知障礙，低血糖未覺者，心血管共病者會容易發生低血糖造成死亡。

當 eGFR 減少時，要跟著調整藥物劑量。美國 FDA[498] 和我國衛福部發佈 eGFR < 30/mL/min/1.73m² 應禁服 metformin，eGFR < 30~45 mL/min/1.73m² 時 metformin 建議減量，且常測 eGFR 以評估 metformin 之利弊。eGFR < 45mL/min/1.73m² 病人不應首選 metformin。服用 metformin 而 eGFR 30-60mL/min/1.73m² 者，建議隨時注意腎功能惡化的疾病或事件時，例如使用顯影劑。

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 [499, 500]，以及相關藥物在指引編寫期間的中文仿單，整理出糖尿病人抗糖尿病藥物劑量調整的建議。

表三．抗糖尿病藥依據 GFR 調整劑量之建議

藥物	GFR<60ml/min/ 1.73 m ² 時之建議劑量調整
Biguanide Metformin	eGFR > 45 時，不需劑量調整 eGFR=30-45 時，建議減量使用 eGFR < 30 時，不建議服用
Sulfonylureas Glipizide Glimepiride Glyburide	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用 腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用 腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
Meglitinides Repaglinide Nateglinide	隨餐服用，注意低血糖 eGFR < 30 時，起始量隨餐 60 mg，注意低血糖
Thiazolidinediones Pioglitazone	不需劑量調整，注意心臟衰竭和骨折
α-Glucosidase inhibitors Acarbose Miglitol	eGFR < 25 時避免服用 eGFR < 25 時避免服用
GLP-1 RAs Exenatide Liraglutide Lixisenatide Albiglutide Dulaglutide	eGFR 30-50 時謹慎使用；eGFR < 30 時不建議使用 不需調整劑量，但於 eGFR < 30 與腎病末期患者，臨床報告有限 eGFR=60-89 時不調整劑量 eGFR=30-59 時不調整劑量，但應注意副作用及腎功能 eGFR=15-29 時之臨床報告有限 eGFR < 15 時，不建議服用 eGFR=15-60 時不需調整劑量 不需調整劑量

(接續下一頁)

藥物	GFR<60ml/min/ 1.73 m ² 時之建議劑量調整
DPP-4 inhibitors	
Sitagliptin	eGFR > 50 時，不需調整劑量 eGFR=30-50 時，每日 50 mg eGFR < 30 時，每日 25 mg
Saxagliptin	eGFR > 50 時，不需調整劑量 eGFR ≤ 50 時，每日 2.5 mg
Linagliptin	不需調整劑量
Alogliptin	eGFR > 60 時，不需調整劑量 eGFR=30-60 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
SGLT-2 inhibitors	
Canagliflozin	eGFR ≥ 60 時，不需調整劑量 eGFR=45-59 時，每日 100 mg eGFR < 45 時，不建議服用
Dapagliflozin	eGFR ≥ 60 時，不需調整劑量 eGFR<60 時，不建議服用
Empagliflozin	eGFR ≥ 45 時，不調整劑量 eGFR < 45 時，不建議服用
Long acting insulin	
Short acting insulin	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
Premixed insulin	

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 [357, 501-503]。

無白蛋白尿的病人，高血壓應該控制在 140/90 mmHg 以下；有白蛋白尿病人，應該控制在 130/80 mmHg 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 m² 之非懷孕高血壓糖尿病人，強力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)，二者可以防止

CKD 之惡化與心血管疾病之事件 [504, 505]。UACR = 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 \geq 300mg/g) 之進行，但未證實可防止進入 ESRD[506]。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 並用會造成高血鉀或急性腎衰竭。血壓正常且 UACR=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 [469]。

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 DKD 之危險因子的多樣性，脂質異常較難呈現 DKD 之預測性。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 [468]。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 2018 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 目標在 70 mg/dl 以下；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 [364]。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 [507]。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，目前仍未有定論；此外，因為台灣特殊的國情，使用罹患心血管疾病的

風險，而非 LDL-C 之切點來考量是否使用 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 (表四)，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。

表四 . KDIGO 對 eGFR < 60mL/min/1.73m² 之 CKD 病人的 statin 劑量建議 [468]

名稱	劑量 (mg/day)
Fluvastatin	80
Atorvastatin	20
Rosuvastatin	10
Simvastatin/ezetimibe	20/10
Pravastatin	40
Simvastatin	40
Pitavastatin	2

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
第 1 型糖尿病人罹病後 5 年或第 2 型糖尿病人於新診斷時，建議開始篩檢周邊神經病變。如果正常，建議每年接受 1 次周邊神經病變的篩檢。	中	中等建議	
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	
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	
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	
周邊神經病變的理學診斷，包括跟腱反射、單股纖維壓力之壓覺，及頻率 128-Hz 音叉測定足趾背部之震動感。	高	強烈建議	
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	
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病變痛的首選藥物。	高	強烈建議	

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。雖然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 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 探討。[508]

(1) 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%。[509] 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。[508]

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。[510] 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。[511] 在最近大型的第 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。[512]

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

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。[513-516] 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。[517] 在 MONICA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases)/KORA (Cooperative Research in the Region of Augsburg) 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%。[518]

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患者可能無症狀，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。[519] 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。以上量表各有特色，詳細內容可參考「台灣糖尿病周邊神經病變臨床指引」。

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。在 DCCT/EDIC 研究中，治療組經血糖積極控制後，可減少神經病變的比例。[508] 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。[520, 521] 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。[522] 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。[523]

對於糖尿病周邊神經病變痛，目前仍以症狀治療 (symptomatic treatment) 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 (topical capsaicin) 用於治療糖尿病周邊神經病變痛。[524] 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。[508] 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准。

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	
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	

（接續下一頁）

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	
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	

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

在已開發國家中每年約有 2% 病人發生急性足部潰瘍，為非創傷性下肢截肢最大的原因，平均約 1% 糖尿病病人接受下肢截肢 [525, 526]。台灣健保資料庫統計，每年約有 1% 糖尿病病人因嚴重糖尿病足住院治療，而住院截肢率高達三成，即每年有千分之三糖尿病病人須接受大、小截肢手術 [13]，與美國疾病管制局統計美國糖尿病病人的年截肢率為千分之三點二相近 [527]。以目前全國糖尿病病人總數估算，每年約有二萬二千餘病人將因嚴重糖尿病足住院治療，而有六千七百位糖尿病病人因而失去下肢完整性。尤有甚者，一旦病人發生糖尿病足潰瘍，其平均餘命僅 6.1 年 [527]，而截肢的患者平均餘命甚至只有 3.3 年。糖尿病足對於病人本身及其家庭，與國家社會的負擔皆相當的巨大。

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、視力不佳等。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。

A. 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 [528, 529]。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 [530]。
3. 可用探針觸骨（probe to bone test）檢查結果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 [531]。
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 [532]。
 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 [533]。
 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 [534]。
 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 [535]。
 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 [536]。

B. 手術治療的時機

1. 當面對部分中度至重度的足部感染時，儘早會診外科專科醫師。
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。

C. 周邊血管疾病治療

1. 針對糖尿病足病人，合併腳趾血壓低於 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 [537]。
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 [538]。
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 [539-541]。
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 [540, 542]。
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 [543]。

D. 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。

E. 篩檢與預防

1. 糖尿病病人每年需進行末端神經病變篩檢。(參考本指引神經病變章節)
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 [544]。
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 [545, 546]。
- 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 [545, 547]。
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 [548-550]。
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 [551]。
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） [552-554]。

第十七章 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
已經發生骨折、年齡高於 65 歲的停經後女性、70 歲以上男性，和年齡較上述低、但有骨質疏鬆高風險的病人，建議定期檢查骨密度 [555]	高	強烈建議	有
減低糖尿病人骨質流失及骨折的風險	高	強烈建議	

依世界衛生組織的定義，骨質疏鬆是一種因骨骼強度減弱，致使個人增加骨折危險性的疾病。骨骼強度，包括骨密度和骨骼品質；涵蓋骨骼結構、骨骼代謝轉換、結構損傷堆積，和礦物化的過程 [556]。

第 1 型糖尿病人的骨密度較低，其中 50-60% 的病人，有骨量偏低；14-20% 的病人，有骨質疏鬆的現象 [557]，罹患糖尿病超過 5 年以上的病人，發現其骨密度下降的程度，似乎和糖尿病的發病時間有關 [558]。在一篇綜合分析中，發現第 1 型糖尿病族群比起非糖尿病族群有 3.16 倍的骨折風險，其中男性約為 2 倍，女性約為 4 倍，若以位置來區分，股骨及脊椎的骨折風險分別為 3.78 及 2.88 倍。[559]

第 2 型糖尿病人，由於體重較重，常有正常甚至較高的骨密度，但仍有較高的機率發生骨折，股骨及脊椎的骨折風險分別為 1.2 及 1.16 倍，這主要和骨骼的品質，和其它跌倒的風險因子有關（表一），例如根據健保資料庫分析，嚴重低血糖病史的第 2 型糖尿病人有 1.7 倍股骨骨折的風險 [560-562]。由於第 2 型糖尿病人骨密度並沒較低，因此使用 DXA 及 FRAX 等評估骨折風險的工具時常會

低估骨折風險，需多加注意。

糖尿病用藥也可能會對骨質密度或骨折風險造成影響 (表二)。Metformin 及 sulfonylurea 一般來說沒有太大影響。Thiazolidinedione 由於抑制了 IGF-1 在骨骼的表現，使得間質幹細胞變成脂肪細胞而不是造骨細胞，進而導致骨密度下降 [563]。在 A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) 研究報告中，thiazolidinedione 有增加女性周邊骨折的機會，比起使用 metformin 組的 7.3% 骨折風險，使用 rosiglitazone 則有 15.1% [245]。至於 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) 可能與骨鬆骨折有相關，在 canagliflozin 的 CANVAS 研究中，發現相對於安慰劑組的 2.6%，canagliflozin 組有 4.0% 的骨折風險或是相對危險值 (hazard ratio) 約 1.2 倍左右，可能是因藥物造成跌倒的機會增加所導致，或是和腎小管增加磷的回收，進而增加副甲狀腺素有關 [428, 564, 565]；然而在其他 SGLT2i 類並沒有相關報告。至於 dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4) 或是 GLP-1 analogues 目前都沒有增加骨折風險的報告。另外使用胰島素的族群骨折風險也較高，除有可能和胰島素本身作用有關之外，主要使用族群常是糖尿病罹病時間長，血糖控制較不佳或有較多並存的大血管病變有關。 [565]

至於血糖控制情形與骨質密度及骨折風險是否有相關，在綜合分析中認為彼此是沒有相關的 [566]，然而在近日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 [567]。

針對第 2 型糖尿病的老年人，於第一次看診時即建議評估跌倒的風險，之後建議每年重新評估跌倒的風險，並教育病人及其照顧者預防跌倒的相關知識與技巧，減少使用會增加跌倒風險的藥物 (例如：精神科用藥、止痛藥等)，避免發生低血糖，定期檢查視力，

並要矯正視力缺損，提醒病人及照顧者檢視家中設施是否會有導致跌倒的風險，必要時可轉介病人至復健科做增強肌耐力、肌肉強度步態及平衡訓練及減少肌少症的發生 [568, 569]。

一般骨質疏鬆的處理原則，可分為非藥物治療和藥物治療二種。然而，針對糖尿病人，是否該立即使用藥物預防或處理骨質疏鬆，目前尚無一致性指引建議。但建議病人補充鈣質 (1000-1200mg/day) 和維他命 D(800-1000IU/day) 的攝取，尤其糖尿病人血中維他命 D 濃度 (25-OH vit D) 常較低 [570]。充分的運動及適當的家中擺設和避免其它骨質疏鬆的風險因子，針對第 1 型糖尿病人，建議定期追蹤骨密度，且血糖的控制對於改善骨骼的脆性和預防糖尿病相關的併發症，仍有其助益。至於已經發生骨折的糖尿病人，骨質疏鬆處理的藥物，由於並沒有大規模糖尿病人骨鬆藥物治療研究，建議參考非糖尿病人的研究結果，使用減少骨吸收或增加骨形成的兩者藥物皆有一定療效 [571]，期待未來有專屬相關長期治療研究。

表一 糖尿病人跌倒的風險因子

和視力有關	和步態平衡有關
1· 糖尿病視網病變	1· 周邊神經病變
2· 晚期的白內障 (視野缺損)	2· 足部潰瘍
3· 視網膜病變經雷射治療 (周邊和夜間視力降低)	3· 夜間多尿、頻尿、經常上廁所絆倒
4· 低血糖	4· 神經反射降低

源自參考文獻 [560]

表二

藥物	細胞的作用 Effects in vitro	動物骨密度影響 Effects in vivo: animals bone density	人類骨密度影響 Effects in vivo: humans bone density	人類骨折影響 Effects in vivo: human fractures
TZD	增加脂肪形成 減少造骨細胞	減少	減少	不變 / 增加
Insulin	增加骨間質	增加	增加	增加
Metformin	造骨細胞增加	?	?	不變
GLP1 RA	造骨細胞增加 破骨細胞減少	增加	不變	不變
DPP4 i	造骨細胞增加 破骨細胞減少	增加	?	不變
SU	?	?	?	不變
SGLT-2 i	?	?	?	增加 (canagliflozin)

源自參考文獻 [572]

2、糖尿病人的口腔衛生 [573, 574]

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
血糖控制良好的糖尿病人，其罹患牙周病的比率較低，且會減少牙周齒槽骨破壞的程度和速度。	高	強烈建議	

糖尿病人更需要注重口腔衛生的原因

學理

牙周病已經被美國糖尿病學會認為是糖尿病人的重要慢性併發症之一。此二種疾病的交互影響，正被廣泛的研究，並成為公共衛生宣導的課題之一。

糖尿病人血液內的糖分，進入牙齦溝液內的量比非糖尿病人高，使得細菌容易滋生。此外，糖尿病人唾液分泌較少，黏膜較乾（口腔和舌頭有灼熱感），使得細菌和黴菌更容易滋長。特別是血糖控制不佳的糖尿病人，較容易產生齲齒和牙周病，此二種口腔疾病都是由牙菌斑內的細菌所引起。

另外，糖尿病也使得原有的口腔疾病更加嚴重，例如：糖尿病人的白血球功能較差，使防衛細菌的能力降低；又因體內晚期最終糖化產物（advanced glycation end products, AGEs）的堆積，刺激發炎細胞產生細胞激素 (cytokines)，過度的炎性反應，再加上牙菌斑內細菌組成的改變，因而增加牙齒周圍的牙齦和齒槽骨組織的感染，加速牙周病的進行。晚期最終糖化產物也改變結締組織內膠原纖維的代謝，造成膠原蛋白代謝功能異常，導致膠原蛋白合成減少。此外，糖尿病人的末梢微血管較不暢通，無法有效發揮血液運輸的功能，更降低了口腔組織和牙周組織在受到細菌侵害後的復原能力。

若有齲齒可經由充填材料復形，或製作牙套恢復牙齒之外形來治療，但牙周病病情的進展，其症狀並不影響生活作息，以致常被

病人忽略；等到症狀嚴重到牙齒動搖時才來就診，而此時因牙根周圍的支持骨頭已經被大量破壞，大多無法經由牙周治療來挽救。至終，因牙齒鬆脫或被拔除而成為缺牙，影響咬合和造成咀嚼功能喪失等的不良後果。

流行病學

經由流行病學的調查已證實：糖尿病人更容易罹患牙周病。

- (一) 糖尿病人罹患牙周病的機會為非糖尿病人的 2-3 倍。
- (二) 年輕的糖尿病人，或罹患糖尿病病史較長者 (10 年以上) 會有較嚴重的牙周破壞，特別是口腔衛生不佳的病人更為常見。
- (三) 糖尿病人的牙周狀況和血糖有關。研究發現血糖控制不佳的糖尿病人，其牙周齒槽骨破壞的程度或速率，是血糖控制佳者的 4-11 倍。
- (四) 臨床上有慢性牙周炎病史的糖尿病人，若發生急性牙周膿腫的現象，或於口腔內突然出現多處牙齦膿腫時，其血糖常有明顯偏高的反應。

治療效果

學者研究認為，某些細胞激素，既是造成牙周組織破壞的物質，也會影響糖尿病人的胰島素阻抗。牙周病人因牙周病的致病細菌引起牙周組織的發炎反應，引發附近組織及血液內發炎介質 - 細胞激素 IL-1, TNF- α 的濃度明顯增加；而糖尿病人的免疫細胞也因受到晚期糖化終產物的刺激，使體內的 IL-1, TNF- α 更加升高。這樣不僅會增加糖尿病人的胰島素阻抗，使血糖的控制更為困難，也使得牙周組織發炎狀況更加嚴重。

臨床研究顯示，罹患嚴重牙周炎且血糖控制不佳的病人，在接受了有效的牙周治療後，牙齦發炎和流血情況有顯著的改善，此時血糖與糖化血色素也會降低。甚且有些病人在接受牙周治療後，可以減少胰島素的用量。

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。若能如此，則可保持與非糖尿病人同樣的口腔健康。

糖尿病人常見的口腔疾病：

- 1、牙周病。
- 2、齲齒。
- 3、口乾、口角炎、口腔或舌頭有灼熱感。
- 4、口腔黏膜有黴菌感染或出現扁平苔蘚。

如何知道我有口腔疾病？

- 1、食用冰、熱飲或甜食時，牙齒會感到酸痛。
- 2、刷牙時會流血。
- 3、有口臭或難聞氣味。
- 4、牙齦萎縮、牙齒變長、牙縫變大。
- 5、牙齦腫大或壓擠牙齦時，會有膿液從縫隙流出來。
- 6、牙齒有搖動感或吃較硬食物時有無力感。
- 7、口腔黏膜有變白、變紅，或變硬、粗糙，有觸痛感。
- 8、牙面有蛀洞（齲齒）或變色。

若有上述的情形時，請找牙醫師做診斷及治療。造訪牙醫師時記得帶上您近期的餐前與餐後的血糖值及糖化血色素值，並告知自己的糖尿病病史、進展和目前身體的狀況，供醫師參考。牙醫師會根據您的血糖控制狀況，執行適當且必要的治療。您若無上述的口腔疾病，每年也一定要做定期口腔檢查。早期預防、早期診斷、早期治療，是避免口腔疾病纏身的最佳方法。

如何維持良好的口腔衛生？

居家口腔保健的首要方針是做好口腔清潔，以減少細菌滋生、防止齲齒、保護牙周組織。

1. 先請牙醫師指導符合你個人有效且正確的刷牙方式，特別是對牙齦附近齒頸部和牙縫的清潔。
2. 每日至少二次（餐後或睡前），使用牙刷、牙線，或用牙間刷在牙面上做徹底地磨擦，清除附著在牙齒咬合面、頰舌側和鄰接面上的牙菌斑。

糖尿病人口腔照護臨床指引

若要更深入瞭解糖尿病人的口腔狀況，和如何維護糖尿病人的口腔衛生，請參考「糖尿病人口腔照護 2013 臨床指引」[575]。

3. 糖尿病與癌症

除了攝護腺癌之外，糖尿病會增加許多種癌症的發生，包括大腸直腸癌、胃癌、乳癌、腎臟癌、膀胱癌、及子宮內膜癌等。[576-588](註 1) 糖尿病增加癌症發生的原因與肥胖、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。為了預防糖尿病人的癌症發生，病人建議接受一些疫苗的接種、減少過多的體重、健康飲食、適度運動、避開可能的致癌因子（如吸菸、飲酒、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，也建議適時接受癌症篩檢。

註 1：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。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。

第十八章 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	2013-2014
BMI<18.5	8.7%	5.1%	3.7%
18.5 ≤ BMI<24	58.1%	51.5%	52.7%
24 ≤ BMI<27	21.5%	25.5%	21.3%
27 ≤ BMI<30	7.7%	11.7%	13.9%
30 ≤ BMI<35	1.6%	5.6%	6.8%
35 ≤ BMI	0.4%	0.6%	1.4%

不難發現肥胖的比率從 9.7%,17.9%,22.1% 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 [589]。有關肥胖與糖尿病，在 3,540 位男性中，身體質量指數 $< 23 \text{ kg/m}^2$ ，得到第 2 型糖尿病約 10.2%，當身體質量指數 $> 30 \text{ kg/m}^2$ ，則增為 23.9%；而在 2,778 位女性中，更由 6.0% 增加至 25.9% [590]。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 $> 30 \text{ kg/m}^2$ ，罹患高血壓的勝算比 (odds ratio) 是身體質量指數 $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的 6.6 倍，女性則為 4.4 倍 [591]。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 [592]。依據衛生福利部國民健康署 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，優於藥物組 [593]。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% [594]。

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/m²，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/m²)【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，持續到協議的目標體重，如果效果不彰，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 [595]。飲食與運動的詳細建議，請見第十一章第三與第四小節。至於哪些糖尿病人適合採取減重手術治療，請見第十二章第六小節糖尿病減重手術。世界衛生組織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
二個危險因子	v (密集控制)	v (密集控制)	v	v	v	v

而美國糖尿病學會在 2017 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)				
	23* 或 25-26.9	27-29.9	27.5* 或 30-34.9	35-39.9	≥40
飲食、運動與行為調整	V	V	V	V	V
藥物治療		V	V	V	V
代謝手術 [†]			V	V	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 [596] 。

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藥物，例如：抑制鈉 - 葡萄糖共同輸送器 2 (sodium-glucose co-transporters, SGLT2 inhibitor) 、類升糖素肽 -1 受體的促效劑 (例如：exenatide, liraglutide) 、雙胍類、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑、二肽基酶 -4 抑制劑等) 。至 2016 年底美國藥物食品管理局允可上市的長期減重藥如下：1) 減少腸道內脂肪分解酶作用的羅氏鮮 (Xenical), 約可減少體重 2.5-3.4 公斤、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) Lorcaserin 是下視丘前黑皮素原神經元的高選擇性的 5HT_{2c} 受體活化物，可產生飽足感、抑制食慾等效應，約可減重 3.2 公斤，同時有降低血糖的效果。4) 鴉片拮抗劑 / 氨基

酮抗抑鬱藥組合 (Opioid antagonist/aminoketone antidepressant combination : 如 Naltrexone 加上 bupropion 的 Contrave 則可減 2-4 公斤 5) 類升糖素胜肽 -1 受體的促效劑 (Acylated human glucagon-like peptide 1 receptor agonist) 如 Liraglutide 約可下降 5-6 公斤 , 同時具有控制血糖的雙重效果 . [597, 598] 。

第十九章 糖尿病兒童的照護

流行病學

在 2000 與 2009 年間，台灣之 19 歲以下孩童第 1 型糖尿病的發生率為 4.21/100,000 至 5.29/100,000 間。[3] 在 14 歲以下孩童則在 4.9/100,000 與 5.6/100,000 間，且女性較多。[599]

病理機轉

因自體免疫機轉的破壞， β 細胞質量 (β -cell mass) 逐漸減少，導致胰島素減少症 (insulinopenia) 更形惡化和高血糖症 (hyperglycemia) 更加嚴重，而終至酮酸症 (ketoacidosis)。[600]

臨床病程

臨床症狀漸漸由輕而重，從早期的間歇性多尿至全日多尿，終至酮酸症和昏迷。病程通常為幾週左右。[40]

剛發病時，胰島素的儲備尚在，只是偶爾出現餐後高血糖症。當血清葡萄糖增高到腎閾值以上時，間歇性多尿或夜尿開始。隨著 β -細胞的進一步損失，慢性高血糖症引起更持久的利尿，而出現夜間遺尿 (尿床)，且多飲症也更明顯。

熱量 (卡路里) 由尿液 (糖尿) 中流失，引發代償性多食。如果多食無法彌補在尿中漏失的養分，身體脂肪便會喪失而致體重減輕。儘管孩子會多食來增加養分和熱量的攝取，但尿液中流失了大多數的熱量，身體總是處在挨餓的狀態。[600]

腹部的不適或疼痛、噁心和嘔吐使病童無法經口來補充尿中流失的水分。因而脫水加重，導致虛弱或起立性低血壓 (orthostatic hypotension)。但多尿並不因脫水而減緩。[600]

因為脫水時，細胞內的水份會擴散到細胞外，來補充並維持一定的血管內體積 (intravascular volume)，因此臨床上，高血糖造成的脫水，如同其他高滲透壓狀態 (hyperosmotic state) 一樣，其脫水程度往往會受到低估。[600]

糖尿病酮酸症

若未能及時偵知糖尿病而適時治療，則將導致酮酸症，使已有的症狀加劇，而有 Kussmaul 呼吸（深重，非粗重的快速呼吸）、水果香的呼吸氣味（丙酮）、校正 Q-T 間期過長 (prolonged corrected Q-T interval)、神經認知功能 (neurocognitive function) 減弱和可能終致昏迷。[600]

一旦確認有高血糖症，即使脫水跡象不明顯，也要檢測是否有糖尿病酮酸症（尤其有酮尿症時），並評估電解質是否異常。[600]

嬰幼兒的病程較兇猛

在嬰幼兒，由於自體免疫對 β 細胞的破壞更猛烈， β 細胞質量衰減得更快。與較年長者相比，這一整個進程發生得更快（幾週間）。在嬰兒期，因為他們的病程較短，體重減輕大部分是因急性水分流失所致，不會有長期糖尿所致的尿中熱量流失。在診斷時糖尿病酮酸症的發生率較高。[40, 600, 601]

早期診斷的線索

雖然大多數症狀是非特異性，但最重要的診斷線索是 (1) 在任一有脫水，體重增加不良或有「感冒」症狀的兒童，呈現不對等的多尿現象。[600] (2) 患胃腸症狀（噁心，嘔吐，腹痛）數小時至數日內，未有明顯腹瀉，卻有顯著脫水。[602]

實驗室檢查

基線 (baseline) 糖化血色素 (HbA1c) 能用來確診糖尿病、估計高血糖期的長短，和當做比較往後治療效度的初始值。但在溶血性貧血，純紅血球不發育 (pure red cell aplasia)，輸血以及與因出血、肝硬化、骨髓異常增生 (myelodysplasia) 或用促紅血球生成素 (erythropoietin) 治療中腎臟病所致的貧血症，HbA1c 值都會假性的低。[600]

治療

良好的糖尿病控制包含許多目標：維持良好血糖控制且讓低血

糖減到最低、無多尿和夜尿、避免酮酸症 (ketoacidosis)，並可在對生活方式影響最小下，保有正常生長發育。治療包括胰島素的啟用和調整、廣泛教導兒童和照護者、和重建生活的日常規律。[600]

胰島素處方

4 劑法

用長效胰島素 (Glargine U-100, Detemir, Degludec[603]) 為基礎劑和速效胰島素為餐前劑。在幼兒，如果每日單劑量的長效胰島素不能完整提供 24 小時基礎率，則可每 12 小時給予。基礎長效胰島素在幼兒應為總劑量的 25-30%，在年齡較大的兒童為 40-50%。每日總劑量的剩餘部分為餐前劑量，依膳食中的碳水化合物量和餐前血糖值來推算。[600]

3 劑法

一在早餐前同時使用結合 NPH 和速效型胰島素，晚餐前用速效型和睡前用長效型 3 劑法可使血糖達良好控制。[600]

2 劑法

2 劑法為在早餐前和晚餐前，使用中效型和速效型。[600] 至於預混型胰島素 (如 NPH/速效型 70/30)，因調整比例較不具彈性，不建議用於血糖起伏過大的第 1 型糖尿病人。[604]

連續皮下胰島素輸注 (胰島素幫浦)

與慣用的胰島素注射方案相比，藉用電池趨動的泵來連續皮下胰島素輸注 (CSII) 可使血漿胰島素作用濃度穩定至近乎正常，並使進食和點心時刻更有彈性。

其低血糖閾值警示和胰島素暫停功能也顯著減少低血糖發生率，特別是夜間。[600]

糖尿病衛教

在急性期，家人必須學會「基本常識」，包括監測孩子的血糖和尿和 / 或血酮，在適當的時候準備和皮下注射正確劑量的胰島素，

識別和處理低血糖反應，並擬定基本的飲食計劃。大多數的家人都正努力心理調適，以適應他們的孩子罹患糖尿病的狀況，因此沒有多餘的能力來學習新信息。在頭幾天，涵蓋這些基本主題的書面材料有助於這個家庭。兒童及其家屬還必須完成進階的自我管理課程，來靈活應用彈性胰島素管理。[600]

營養管理 (Nutritional Management)

這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。[600]

熱量混合物 (caloric mixture) 應包含約 55% 的碳水化合物，30% 的脂肪和 15% 的蛋白質。碳水化合物中約 70% 應來自如澱粉之複合碳水化合物。應優先考慮消耗的總熱量 (卡路里) 和總碳水化合物而不是其來源。碳水化合物計量 (carbohydrate counting) 是糖尿病人營養教育和管理的支柱。[600]

碳水化合物計量、胰島素與碳水化合物比值和速效胰島素類似物和長效基礎胰島素 (detemir 和 glargine) 的搭配應用可讓兒童的飲食計劃較有彈性。胰島素相對於食物中碳水化合物含量的靈活運用也可提高生活品質。[600]

雖然糖精 (saccharin) 在兒童的潛在累積效應仍有餘慮，目前可得的數據並未支持中等量的使用糖精與膀胱癌有關聯。[600]

飲食中脂肪建議為多元不飽和：飽和比約 1.2:1.0。[600]

應重視食物攝取的規律性和碳水化合物攝取量的穩定性。只要在飲食計劃中維持食物的碳水化合物含量，在特殊場合可容許食用蛋糕甚至糖果。必須適時調整飲食計畫，來滿足每個孩子的需要和慾望。[600]

血糖自我監測 (Self-monitoring of blood glucose)

血糖自我監測是治療糖尿病的必要項目。監測還需要包括胰島素劑量、非常規的體能活動、飲食變化、低血糖、間發疾病以及可能影響血糖的其他因素。這些項目有助於解釋血糖自我監測的結果、適當調整胰島素劑量和衛教家屬。每日至少 4 次測量血糖：早餐前、午餐前、晚餐前和睡前。當胰島素治療啟用時和劑量調整可能影響夜間血糖值時，也應在半夜 12 點和凌晨 3 點自我監測血糖，以偵測夜間低血糖。血糖值應大約為空腹時 80mg / dL 至餐後 140mg / dL 間。[600]

連續葡萄糖監測 (Continuous glucose monitoring)

連續葡萄糖監測 (CGM) 每 5 分鐘記錄從皮下傳感器獲得的數據長達 1 週或以上，呈現組織間液葡萄糖水平的連續輪廓。在任何顯示值，組織間液葡萄糖值比血糖值慢 8-15 分鐘。[605] 因此血糖劇烈變化時，組織間液葡萄糖值和血糖值差異大，尤其有低血糖傾向時，須立即監測血糖。[606] 在血糖值為 40 至 400mg / dL 間時，CGM 值與血糖值呈較高的相關係數。[600]

該系統提供了可讓患者和醫療團隊調整胰島素處方和營養計劃以改善血糖控制的資訊。CGM 可以有助於偵測無症狀的夜間低血糖以及降低 HbA1c 值，而不會增加嚴重低血糖的風險。[600]

CGM 使用的陷阱，包括不遵醫囑、人為錯誤、不正確的技術和傳感器故障。

除了顯示即時葡萄糖數據外，較新一代的連續葡萄糖監測器還具有可設定在低於或高於預定血糖閾值的警報。這個安全功能可以幫助年輕兒童的父母識別夜間低血糖。此外，連續葡萄糖監測顯示葡萄糖變化的速率和方向，並警告患者可能導致危險的低血糖或高血糖的趨勢。然而，在沒有臨床決策演算法和指南的情況下使用連續葡萄糖監測尚未有改善血糖控制的療效。[600]

運動

糖尿病兒童不應被禁止參加包括競技運動之任何形式的運動。糖尿病人運動的主要併發症是在運動期間或運動後數小時內會有低血糖反應。運動導致低血糖症的主要原因是胰島素從注射部位的吸收增加。規律運動可增加胰島素受體數量而改善葡萄糖的調節。在代謝控制不佳的患者，因運動會引起逆調節性激素增加，故劇烈運動在高血糖情況下也可能會導致酮酸症。[600]

調整 (Adjustment)

根據需要來改變胰島素劑量，包括矯正高血糖症、預期額外攝取碳水化合物而加補、預期運動而酌減。依年齡調整和個體化的胰島素與碳水化合物比值和胰島素劑量調整演算法已被開發出來，能使高血糖恢復正常並能因應碳水化合物攝入的變化而調整。[600]

行為 / 心理方面和飲食疾患

(Behavioral/Psychologic Aspects and Eating Disorders)

父母常有焦慮感和內疚感。類似的感覺在兒童中也常見，特別是在叛逆的少年期。此外尚會有拒絕和排斥行為。在罹患第 1 型糖尿病的青少年，家庭衝突與治療遵囑性不佳和代謝控制不良有關。[600]

共同分擔責任制與更佳的心理健康狀態、良好的自我照顧行為和良好的代謝控制一直有關。然而由孩子或父母單方面承擔責任卻無同樣成功的效果。[600]

認知功能 (Cognitive function)

與年齡匹配的健康同儕相比，第 1 型糖尿病兒童在認知能力上較易有小困難。與晚發型糖尿病和健康對照組相比，早發型糖尿病（年齡小於 7 歲）較易患認知障礙。[600]

第 2 型糖尿病

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 [607-609]。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) [610]，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的 13-15 歲 [27]。

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 [611]。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 [612]。

合併症 (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)[83]；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 [613]。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 [120]，有些學童還有黑棘皮症，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。若建立健康生活模式後，仍未痊癒，或無法建立健康生活模式，則要給與藥物治療。Metformin 是除了胰島素唯一 FDA 核准可用於兒童和青少年的治療糖尿病用藥。[600] 其他品類如 sulfonylureas, glitinides, α -glucosidase inhibitors, thiazolidinedione, sitagliptin 都僅曾或正被研究。

TODAY 的研究 [614] 追蹤治療 699 位 10-17 歲第 2 型糖

尿病兒童及青少年(平均罹病期 7.8 個月)約 3.86 年,治療分成三組 ① metformin(1000 mg 每日二次) ② metformin 加上 rosiglitazone(4 mg, 每日二次) ③ metformin 加上生活型態介入,主要研究為血糖控制失效(定義為 HbA1c \geq 8% 至少六個月或需胰島素治療)。研究結果顯示有 319 位 (45.6%) 血糖控制失效,其中 metformin 失效率為 51.7%, metformin 加上 rosiglitazone 組為 38.6%, metformin 加上生活型態則為 46.6%。單獨使用 metformin 治療約有一半血糖控制失效,需合併其他口服抗糖尿病藥治療甚至胰島素,而 metformin 加上 rosiglitazone 似乎效果較好。

治療目標的設定,要強調血糖控制的重要,並避免低血糖。孩童與青少年的糖尿病,和成人一樣,也會導致併發症。必須篩檢微量白蛋白尿、眼病變和神經病變,並且給予適時的治療。

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。

第二十章 妊娠糖尿病與糖尿病人的孕期照護

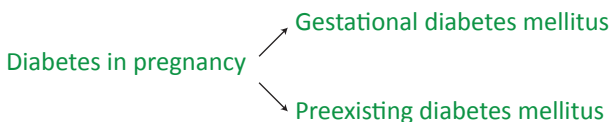
臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
建議所有診斷糖尿病的育齡婦女接受孕前諮詢。	高	強烈建議	
建議有危險因子且未診斷糖尿病的孕婦於初次產檢時，接受成人糖尿病篩檢，以得知是否有未診斷的糖尿病。	中	強烈建議	
建議所有從未診斷為糖尿病的孕婦，於妊娠24-28週時，接受妊娠糖尿病篩檢。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，建議接受飲食及運動衛教諮詢，並進行生活型態調整。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，在生活型態調整後，血糖控制仍無法達標時，建議使用藥物治療。	高	強烈建議	
胰島素為治療妊娠期糖尿病的優先選擇，包括妊娠糖尿病與孕前已罹患糖尿病的孕婦。	高	強烈建議	
針對妊娠糖尿病人，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。	高	強烈建議	

(接續下一頁)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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 [615, 616]。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。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，有危險因子 (請見第六章) 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 (請參考第五章)，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，以排除或診斷妊娠糖尿病 (GDM)[617]。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，仍會被歸類為妊娠糖尿病 (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 與妊娠糖尿病 (GDM) 做出區分 [618]。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 (請參考第五章)，即診斷為 PDM；在此標準以下，但在表一 "one step" 方法的標準以上，則診斷為妊娠糖尿病 (GDM)。然而，世界衛生組織並沒有明確定義要在何時進行篩檢。

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 [619]。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 [612]。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，這些孕婦未來罹患第 2 型糖尿病的風險會增加 [620]，整體來說，15%-70% 的妊娠糖尿病婦女未來會演變成第 2 型糖尿病 [621]。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

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 [622, 623]，因此針對 PDM 的育齡婦女，準備懷孕前建議接受孕前諮詢。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、戒菸及停用容易造成畸胎的藥物，包括 ACE inhibitors、angiotensin receptor blockers、statins 等，並建議在尚未準備妥善前執行有效避孕。此外，也建議進行眼病變的篩檢，如果有糖尿病眼病變則建議轉診眼科進行追蹤與治療。

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 [624]。因此，美國預防服務工作小組 (US Preventive Services Task Force) 於 2014 年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 [625]。

目前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 challenge test (不須空腹)，若 1 小時血糖 ≥ 130 mg/dl (敏感性 90%) 或 ≥ 140 mg/dl (敏感性 80%)，再進行 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 [615, 626]。此方法最早由 Dr. O'Sullivan 提出 [627]，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 [615] 以及 Dr. Carpenter 與 Dr. Coustan [626] 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 [626]。

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，由 IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) 於 2011 年根據 HAPO study 的結果 [98]，訂立一套新的標準。由於此方法不需要先接受 50g glucose challenge 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 [617]。作法如下：孕婦於懷孕後第一次產檢，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 $\geq 6.5\%$)。之後於妊娠 24-28 週時接受 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) [98]。值得注意的是，美國糖尿病學會 2017 年的指引並沒有採用 IADPSG 關於第一次產檢空腹血糖 ≥ 92 mg/dl、但 <126 mg/dl，就診斷為妊娠糖尿病的建議，也沒有接受 24-28 週時如果空腹血糖 ≥ 126 mg/dl，就診斷為糖尿病的建議。由於美國糖尿病學會的建議較為簡明，於第一次產檢診斷潛在的糖尿病，於 24-28 週診斷妊娠糖尿病，因此本指引採用美國糖尿病學會 2017 年的建議。

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，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 $\geq 6.5\%$)。之後於妊娠 24-28 週時進行 75g 口服葡萄糖耐受試驗 (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 challenge test 篩檢 (不用空腹)，若 1 小時血糖 ≥ 130 mg/dl (敏感性 90%) 或 ≥ 140 mg/dl (敏感性 80%) 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 challenge 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 [628-630]。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，跟據本土的資料顯示，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% [629, 630]，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 [628, 629]。由於前述結果皆為觀察性研究，比較兩種篩檢模式的臨床試驗仍在進行中，因此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 [631-633] 或是空腹血糖與年紀 [634] 來篩檢的方法。

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[553] ENDO[570] WHO[554]	ADA[553] ACOG[557] NIH[571]

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，理想上是讓糖化血色素 <6.5%。觀察性研究的結果顯示，當糖化血色素低於 6-6.5% 時，發生胎兒異常的機會較低 [623, 637-639]。因此美國糖尿病學會建議，可以糖化血色素低於 < 6-6.5% 做為 PDM 的治療目標，並根據個人狀況，考慮更嚴格 (<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每日自我監測血糖四次以上 (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[640]。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 [617, 621, 629, 635]。

值得注意的是，懷孕期間糖化血色素會下降 [641, 642]，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（原理請見第十章）。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 [643]。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 ($\geq 15.8\%$) 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 [644]。然而，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 [645]。在有更多的研究結果之前，本指引建議依據正常孕婦的參考值，以及日本糖尿病學會的建議，以糖化白蛋白 $< 15.8\%$ 做為妊娠期糖尿病的控制目標。

6. 妊娠時期糖尿病的非藥物治療：

許多研究顯示，飲食、運動衛教諮詢及生活型態調整能減少罹患妊娠糖尿病的風險 [646, 647]，治療妊娠糖尿病能減少周產期併發症 [648, 649]。所有診斷妊娠時期糖尿病的孕婦皆建議接受飲食及運動衛教諮詢，並進行生活型態調整。一天三大營養素佔熱量的攝取建議調整為醣類 40%，脂肪 40%，蛋白質 20%，少量多餐以避免低血糖，建議以低升糖指數、富含高膳食纖維的食物為醣類攝取主要來源。在三餐間可添加二至三次的點心以避免低血糖的發生。並依照懷孕週數、懷孕前體重及理想體重，決定一日食物攝取的熱量 [650]。此外，建議孕婦在無早產跡象下從事非負重的活動，例如散步，游泳，瑜珈。

7. 妊娠時期糖尿病的藥物治療：

針對孕前已罹患糖尿病的孕婦 (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，2018 年 ADA 指引建議在妊娠第 12 週後至生產給予低劑量 aspirin(80 mg/day) 做預防 [651]，由於目前缺乏本土族群資料，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。至於診斷為妊娠糖尿病 (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。近年來，越來越多的數據顯示，口服的 metformin 與 glyburide 也可用於治療妊娠糖尿病。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。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 [621, 635]。

(2)Metformin：此藥物會通過胎盤 [651]，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 [652]。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 [653, 654]。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。

(3)Glyburide：此藥物也會通過胎盤 [655]，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 [654, 656, 657]。

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]

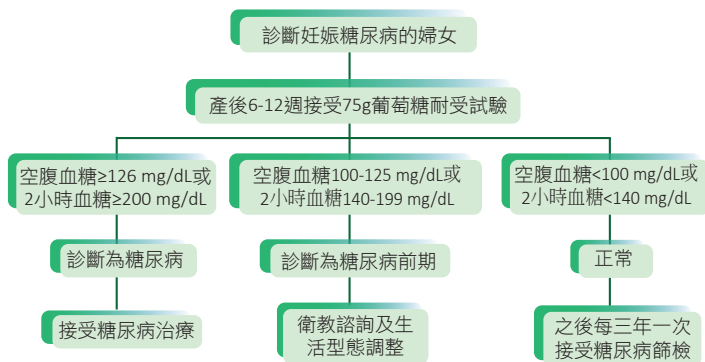
8. 生產及哺乳：

控制良好的妊娠糖尿病孕婦，不需提前催生或接受計劃性剖腹產。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正常範圍 (72-126 mg/dl)[650, 658]。生產之後，大部份有妊娠糖尿病的產婦，血糖會恢復正常。因此在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。此外，由於哺乳本身可加速產後體重減輕，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。

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 [617, 621]。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 (Hemoglobin HbA1c) 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。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 (見第六章)，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



第二十一章 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
高齡糖尿病人相對於高齡非糖尿病人，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 [659]
高齡糖尿病人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 [660-662]
高齡糖尿病人建議依其共病、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人建議接受血壓控制，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人建議接受 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，許多慢性疾病的盛行率也將隨之提升，糖尿病即是其中之一。依據國際糖尿病聯盟統計，2015 年全球約有 4 億 1 千萬糖尿病病人，預估至 2040 年時將會有 6 億 4 千萬糖尿病病人，其中年齡大於 65 歲者將約占三分之一左右 [663]。至於台灣本土的糖尿病流行病學之調查結果，年齡愈高者，糖尿病盛行率也越高；超過 60 歲以上者，約有 20% 的人罹患糖尿病 [3]；

年齡大於 65 歲糖尿病人約佔所有糖尿病人口的 40% 以上 [11]，然而美國的調查年齡大於 65 歲的糖尿病人卻只佔所有族群的 14% [664]。老年糖尿病人（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合併糖尿病者高約 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 [665, 666]。此外，高齡糖尿病人死亡率也較非糖尿病人增加約 1 成左右 [667]。為減少這些併發症的發生與增延長高齡糖尿病人之壽命，血糖、血脂與血壓的藥物如何合理而適當的使用，便成為首要的目標 [668]。

糖尿病與老年症候群

目前有關高齡糖尿病人的血糖控制目標都多來自較年輕糖尿病族群的研究報告，針對高齡糖尿病人的臨床試驗是較少的，即使是研究對象有包括高齡糖尿病人的臨床試驗研究，也都是較健康的老年患者。我們須留意於現實環境中，高齡糖尿病人常伴有多重藥物使用、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 [669-673]。老年症候群與病人之預後與死亡率有密切相關 [674-676]。由於老年症候群會影響糖尿病人的預後，因此在治療高齡糖尿病人時，除了減少併發症與延長生命歲數為考量外，對於老年症候群也建議設定治療目標，例如日常活動功能的維持與提升生活品質等。[669-673, 677, 678]。

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的治療，會增加低血糖和相關不良事件發生的風險，包括跌倒和心血管系統與神經認知系統事件等 [669, 670]。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人，其糖化血色素皆小於 7% [679]。另一研究發現，2006 至 2013 年期間美國老年糖尿病人的嚴重低血糖發生率略有降低（每 100 人年 2.9 降至 2.3），而合併有兩項共病者的高齡病患發生嚴重低血糖的機率仍然偏高（3.5 / 100 人年）[680]。

這項研究結果顯示具有多重共病的老年糖尿病人，應特別注意嚴重低血糖事件發生的風險。

低血糖與心血管疾病風險

在 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 研究中，嚴重的低血糖會顯著增加死亡率。在 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 的臨床試驗也發現嚴重低血糖與後續的小血管和大血管事件發生率以及死亡率的增加有關。此外，Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 研究結果發現，嚴重低血糖與冠狀動脈鈣化之進展相關。總之，這些研究顯示與強調應盡可能使用較不會產生低血糖風險之降血糖治療方法，並要經常對患者進行如何預防與自我處置低血糖的衛教 [668-670, 681]。

糖尿病與神經認知功能

老年糖尿病人會有較高的認知功能障礙風險，與無糖尿病人相比較下，糖尿病病人具有更高的阿茲海默病和血管性失智症之發生機率，其中糖尿病會增加阿茲海默氏型失智症風險約 2.5 倍與血管性失智症 1.5 倍。雖然研究顯示不良血糖控制與較長糖尿病病史與認知功能惡化有關，但是降血糖藥物種類的選擇與積極血糖控制並未被證明能減緩認知功能減退 [677, 678, 682, 683]，反而嚴重低血糖會造成失智風險的增加。因此建議定期篩查老年人的認知功能，並與其照顧者討論以期早期診斷及早期治療。當糖尿病人被發現有認知功能障礙時，須根據血糖控制的益處與低血糖發生的風險來設定適當的血糖控制指標，並儘可能使用不會產生低血糖的藥物來做治療，並考慮如何簡化藥物的治療方案。

糖尿病與衰弱症及肌少症

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，糖尿病人具有 3 倍以上的骨骼肌肉質量減少的風險 [684]。此外，老年糖尿病人的衰弱症比率約為 32-48%，高於非糖尿病老年受試

者的 5-10% [684]。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骨骼肌肉減少症 / 衰弱症發生有關。除此之外，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及低血糖風險等的發生 [684]。

高齡糖尿病人之血糖控制目標

由於針對老年糖尿病人血糖控制之臨床試驗研究較少，目前有關高齡糖尿病人之血糖控制目標，主要多根據於較年輕糖尿病族群之研究結果 [669, 670]。但有鑑於老年人共病之複雜性並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建議根據年齡，預期壽命，患者偏好和老年綜合徵候的存在與否（如抑鬱症，疼痛，跌倒，失禁，多藥和認知障礙）來做訂定。對於有老年症候群的糖尿病人，糖化血色素的治療目標應該達到什麼程度，目前並無前瞻性之隨機臨床試驗研究。曾有研究在 60-80 歲的糖尿病人中，比較積極血糖控制（糖化血色素控制數值為 7.0%）與一般血糖控制（糖化血色素控制數值為 7.9%），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隨著共病症愈多及身體功能下降而遞減的 [685]。另依據英國一項平均年齡 64 歲的第 2 型糖尿病人的觀察研究顯示，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，死亡危險比最低之糖化血色素約為 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 [686]。另一個針對年齡 ≥ 60 歲的第 2 型糖尿病人的回顧研究也顯示糖化血色素與小血管併發症和心血管事件及死亡率之間關係的研究一樣呈現 U 形關係；與糖化血色素小於 6.0% 者相比，糖化血色素 6.0 ~ 9.0% 患者的死亡率較低，而糖化血色素 $\geq 11.0\%$ 則會增加。至於併發症或死亡風險，當糖化

血色素 $\geq 8.0\%$ 時才開始顯著升高，而且於任一年齡族群（60-69, 70-79 和 ≥ 80 歲）均呈現一致性之結果。另一追蹤觀察性研究顯示，當糖化血色素 $\leq 6.5\%$ 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 [687]。

目前美國糖尿學會與老年醫學會，國際糖尿病聯盟與歐洲老年糖尿病工作小組均各自提出高齡糖尿病血糖控制指引，其中有一重要共同之處，即依據病患健康狀態與身體功能及預期餘命等多項，去制訂個人化血糖控制目標；而且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 [670, 671, 688, 689]。此外，年齡較大的患者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壽命也不均一，這些也都是臨床醫生在設定治療目標時都須優先考慮的。任何高齡糖尿病人的治療目標都要避免高血糖症和低血糖症的發生，以盡量減少急性和慢性糖尿病相關併發症之風險，並提升及優化健康相關之生活品質 [670, 671, 688, 689]。

目前美國糖尿學會與老年醫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人進行不同血糖控制目標設定 [670, 671]。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壽命仍長。2. 身體健康與功能狀態降低的患者，指有多重共病症，而且有兩種或多種工具性日常活動功能 (Instrumental activity of daily living; IADL) 障礙，或有輕度至中度的認知功能障礙。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，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

雖然在老年人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，且預期壽命仍長，因此，血糖控制措施和目標建議應與較年輕的糖尿病人一樣。根據美國糖尿病學會與老年醫學會建議這類患者糖化血色素可控制於 7.5% 以下。

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、多重共病或認知功能障礙的患者，因其較不確定是否能從積極血糖控制中獲益，而且反有可能發生低血糖與相關不良反應，如跌倒等，因此，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發生糖尿病急性併發症，包括脫水、傷口癒合不良和高血糖高滲透壓性昏迷。

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糖化血色素可控制於 8.5% 以下或避免高血糖急性症狀即可。當患者身體器官功能逐漸衰竭時，降血糖藥物甚至可以考慮停止使用，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用。然而，在這種情況下，對第 1 型糖尿病的胰島素使用與否則尚未達成共識。

儘管對於高齡糖尿病人的血糖控制目標會隨著患者個別狀況做調整，但仍應注意未適當控制的高血糖風險，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，其長期死亡率會明顯升高 [323]。

老年人降血糖藥物治療策略

目前臨床上缺乏治療老年人糖尿病藥物的比較研究。由於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的風險，例如低血糖與其他副作用等。所以對

於高齡糖尿病人治療藥物的選擇，除須針第 2 型糖尿病發病特徵外，也須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安全兩個面項 [670, 671, 690]。雙胍類製劑如二甲雙胍（dimethyl biguanide, metformin）目前建議可以是高齡第 2 型糖尿病人的第一線用藥，但對於年齡大於 80 歲或慢性腎臟病患者，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。針對老年糖尿病人，使用促胰島素分泌劑（insulin secretagogues）須留意低血糖發生的風險，特別是那些腎功能受損的患者；如果使用藥物時，建議優先選擇較短時效的磺醯脲素類（sulfonylureas）。對老年人使用 Thiazolidinediones (TZDs) 藥物，須考量體重增加，水腫，心臟功能衰竭，骨質密度降低和骨折風險增加等因素。阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑（ α -glucosidase inhibitors），在老年患者使用須注意胃腸道不耐受是可能的限制。二肽基酶 -4 抑制劑（Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP 4 inhibitors）可用於餐後高血糖症，低血糖發生的風險低，且耐受性良好，對於腎功能障礙者可能需要減少劑量。此外，二肽基酶 -4 抑制劑對於心血管疾病發生風險的研究是屬於中性的，無太大不良影響。類升糖素肽 -1 受體的促效劑（GLP-1 receptor agonist）可降低血糖且低血糖發生的風險低。雖然老年人在使用類升糖素肽 -1 受體的促效劑上沒有特異性之禁忌症，但是相關的噁心和體重減輕等副作用對於衰弱的老年患者較不合適。此外，因其為注射劑，須要考量患者視覺，運動和認知技能。鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑（Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors），對老年糖尿病人是可以使用的，雖然 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) 研究顯示鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑對心血管併發症與死亡率有正面幫助，但高齡糖尿病人使用鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑時仍需注意脫水，生殖器官感染和尿路感染等副

作用。在使用胰島素治療時，除須考慮低血糖發生的風險，胰島素治療患者也應具備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人合理首選，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為複雜，而且注射胰島素會導致體重增加，需要更多的血糖自我監測進而增加治療上之負擔。總之，對於高齡糖尿病人的口服或注射糖尿病藥物選擇，除考量藥物禁忌症外，建議應優先選用低血糖發生風險小的降血糖藥物。此外，有鑑於老年人健康狀態之異質性，仍須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。另外，也須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。

高齡糖尿病人之血脂控制

2014 年美國心臟病學院 (American College of Cardiology) 與美國心臟學會 (American Heart Association) 治療指引建議 65-75 歲的糖尿病人，如無心血管疾病應服用中等強度 statins 類藥物，如有心血管疾病則須使用高強度 statins 類藥物 [691]。至於年齡 ≥ 75 歲的高齡糖尿病人使用 statins 類藥物之證據則較為有限。依目前美國心臟學院與美國心臟學會治療指引建議，高齡糖尿病人 (年齡 ≥ 75 歲) 也應至少服用中等強度 statins 類藥物治療 [668]，但須注意對老年糖尿病人，低密度脂蛋白膽固醇之積極治療對於降低心血管疾病的益處可能因年齡老化、多重藥物、衰弱症、其他共病症或預期壽命等有關的風險而被抵消。此外，美國糖尿學會建議，也可依據老年糖尿病人健康狀況進行適度的 statins 類藥物使用調整，於身體健康與功能狀態良好者，建議照一般指引使用 statins 類藥物。對於身體健康與功能狀態略降者，若年紀介於 65 至 75 歲者，則依其心血管疾病及病史有無，分別使用中效與強效之 statins 藥物。至於年紀已大於 75 歲者，不論心血管疾病有無，至少應使用中效 statins 類藥物。對於身體健康較不良或功能狀態不佳之病患，至少應針對已有心血管疾病者，使用 statins 類藥物做次級性之預防治療

[669, 670]。

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) 已針對高齡糖尿病人之高血壓治療提出建議，其中特別強調目標應依病患特性做調整，以減少高血壓治療所帶來的風險 [360, 669, 670]。因為更積極的血壓控制可能會導致更多的醫源性副作用，特別是對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，可依據不同健康狀況對老年糖尿病人進行適度的血壓控制目標調整，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。對於身體狀況不良或健康不佳之病患，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 指引則建議高齡族群 (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 [360]。

結論

高齡糖尿病人會有更高的心血管疾病風險，身體健康功能狀態良好者，其血糖、血脂與血壓之控制目標建議可與一般較年輕糖尿病人一樣。但是身體健康功能狀態如已降低或變差者，建議須再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，更需同時兼顧老年糖尿病人之日常功能的維持與生活品質之提升，尤其許多高齡糖尿患者可能都已住於養護機構或接受長照服務等，尤其須將病人生活功能與品質維持與提升列為優先考量 [692]。

第二十二章 住院病人的血糖照護

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。針對大多數重症患者，血糖目標值建議為140–180 mg/dL。	高	強烈	無
針對大多數非重症的患者，血糖目標值建議為140–180 mg/dL。	低	中等	無
部分患者可考慮更嚴格的血糖控制目標，例如 < 140 mg/dL，但希望在儘量減少低血糖發生的前提下安全達標。	低	中等	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矯正劑量。若由口進食，但胃口不佳，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矯正劑量。	高	中等	無

(接續下一頁)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
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，並設計電腦醫囑系統 (computerized physician order entry, CPOE)。

住院需知

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。2017 年美國糖尿病學會治療指引建議，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，應該在住院時檢測，以作為開立住院胰島素和出院降血糖藥物的參考依據 [693]。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。

電腦醫令系統

美國醫學會建議建置電腦醫令系統，以降低醫療錯誤，提升工

作效率，進而提升病人安全 [694]。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 [695-697]。因此，各醫院應在電腦醫令系統中，建置開立胰島素的醫令巨集。

糖尿病衛教師在住院照護中扮演的角色

美國糖尿病衛教學會 (American Association of Diabetes Educators (AADE)) 建議住院照護成員應包含糖尿病衛教師，以跨領域團隊模式共同照顧患者及家屬，增加其對糖尿病的認識及自我照顧能力，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 [698]。

二、住院病患血糖控制目標

住院血糖異常的定義

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。入院時測得的 HbA1c 若 $\geq 6.5\%$ 代表糖尿病在住院前即已發生。過去對住院患者的低血糖定義為 < 70 mg/dL，嚴重低血糖定義為 < 40 mg/dL。美國糖尿病學會已於 2017 年更新臨床有意義的低血糖 (clinically significant hypoglycemia) 為血糖 < 54 mg/dL；只要合併嚴重認知障礙，不論血糖多少都歸類為嚴重低血糖 [699]。血糖 ≤ 70 mg/dL 應視為危險值和必須調整胰島素處方的臨界點。

“適度”對比“嚴格”的血糖管控

不論是 the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study [700, 701] 或是針對 2001-2010 年嚴格控制血糖的大型研究之文獻回顧 [702]，都顯示嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL，相較於對照組約 180-200 mg/dL，容易使重症及敗血症患者增加嚴重低血糖 (< 40 mg/dL) 和死亡的風險。基於上述證據，2017 年美國糖尿病學會治療指引建

議，當住院患者的血糖持續 ≥ 180 mg/dL 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（如目標 < 140 mg/dL），但須在不發生低血糖的前提下安全達標。相反的，較寬鬆的血糖目標，可應用在病危或合併嚴重共病的患者，以及無法密集監測血糖或護理照顧的機構 [693]。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

測量時機

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。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。

床邊血糖檢驗儀器

床邊檢驗儀器 (point-of-care meters, POC meters) 應用於住院血糖監測有諸多限制。雖然美國食品和藥物管理局 (FDA) 於 2016 年公告血糖檢驗系統最新指引，但這些標準是否適用於住院患者和發生低血糖時，仍有疑慮。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。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。

連續血糖監測

連續血糖監測 (continuous glucose monitoring system, CGM) 可提供醫療人員及病患更多的血糖資料，及裝機時間內血糖變化的速度及趨勢，理論上，比間歇床邊血糖監測更能減少低血糖的發生。研究顯示，相較於單用血糖機作血糖監測，連續血糖監測能更早發現低血糖，但未必能改善住院患者的血糖控制。所以，連續血糖監測在住院患者的使用，目前仍無定論 [703, 704]。

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。美國疾病管制管理局和美國食物暨藥物管理局都鄭重警告 "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。

胰島素治療

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。2017 年美國糖尿病學會治療指引建議，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 [693]。

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 [705, 706]。2017 年美國糖尿病學會治療指引建議 [693]，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) 和矯正劑量 (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，給予矯正劑量 (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 [707]。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，給予矯正劑量。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 [708, 709]。2017 年美國糖尿病學會治療指引不建議住院患者的血糖控制長期單用 sliding scale insulin [693]。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 [710]。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 1 型糖尿病

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。

從靜脈胰島素轉換至皮下胰島素

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，應在施打基礎胰島素後 1-2 小時，再停止靜脈胰島素幫浦。可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。

非胰島素降血糖藥治療

研究顯示，在內、外科住院的某些特定病人，使用 dipeptidyl

peptidase 4 inhibitor 或再併用基礎胰島素，其血糖管控的效果和安全性與 basal bolus regimen 相似 [711]。2016 年 4 月美國 FDA 針對 saxagliptin 和 alogliptin 仿單加註可能增加心衰竭風險的警語 (warnings and precautions)，因此，醫療人員需評估已經發生心衰竭的病患，是否停止使用 saxagliptin 和 alogliptin [712]。Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1-RA) 對住院患者的血糖控制是有益的，但安全和效益仍需臨床試驗證實 [713]。此外，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。2015 年起美國 FDA 陸續發布 sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors 藥品可能引起酮酸中毒、嚴重泌尿道感染 [714]、急性腎損傷 [715] 之藥物安全警訊。因此，SGLT2 inhibitors 避免使用在急症 (尤其是有酮體時)、長時間禁食和開刀的患者。在安全和效益確定前，SGLT2 inhibitors 不建議常規使用在住院患者。

五、低血糖

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。住院低血糖的處理要有時效性，當護理師測得患者的血糖 $< 70 \text{ mg/dL}$ 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。

造成低血糖的原因

醫源性低血糖常見的原因包括：類固醇突然減量、患者食量減少、嘔吐、禁食、胰島素注射時間與進食時間不一致、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)。

低血糖的預測因子

研究發現，住院期間發生至少一次嚴重低血糖 ($< 40 \text{ mg/dL}$)

的患者，84% 在同次住院曾先經歷低血糖 ($< 70 \text{ mg/dL}$) [716]。另一項研究指出，低血糖 ($< 50 \text{ mg/dL}$) 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 [717]。2017 年美國糖尿病學會治療指引 [693] 建議，當住院患者血糖 $< 70 \text{ mg/dL}$ 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。

預防

常見可避免的醫源性低血糖原因包括：不當的服用降血糖藥物、不正確的處理第一次低血糖、進食和胰島素注射時間不一致（尤其是未預期地中斷進食）。研究證實，只要預防得宜，住院低血糖事件可以減少 56% 至 80% [718, 719]。

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。關於營養的建議，須根據個人的血糖治療目標而制定，但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 [720]。若使用管灌營養，糖尿病專用管灌配方，會比一般管灌配方，更容易控制飯後血糖及 HbA1c 值。

若住院病人的營養方式過於複雜，應照會營養師介入，並針對個案的臨床狀況、個人的飲食偏好及生活作息等因素，制定出合理的出院飲食處方 [721]。飲食處方應該考量食物的攝取方式及藥物的治療方式，以減少血糖的波動，避免高低血糖的發生。

七、住院中執行糖尿病自我照護

住院病人糖尿病自我照護，僅適用於某些年輕人或成人，條件包括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，使用多次皮下胰島素注射或胰島素幫浦治療，

使用穩定的胰島素劑量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，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。至於基礎胰島素的劑量，可以給予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%）。但是若平日沒有使用基礎胰島素，可考慮每 12 小時使用 5 單位的 NPH 或 insulin detemir，或是每 24 小時使用 10 單位的 insulin glargine [722]。針對使用連續營養管灌的病人，可用每 10-15 克的碳水化合物需給予 1 單位的胰島素，計算所需的餐前胰島素劑量，或由每日胰島素總劑量換算（如佔總劑量的 50-70%）。校正胰島素需每 6 小時（使用 Regular Insulin 時）或 4 小時（使用 lispro, aspart, glulisine 時）皮下注射。針對使用間歇營養管灌的病人，每次管灌 10-15 克碳水化合物必須給予約 1 單位的餐前胰島素。每次注射餐前胰島素時，根據餐前血糖值給予適當的校正胰島素。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 單位胰島素，之後根據血糖值每天調整劑量 [723]。詳細治療方式請參考下表。

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%）。未使用過胰島素者，可每 12 小時使用 5 單位的 NPH 或 insulin detemir，或是每 24 小時使用 10 單位的 insulin glargine 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 碳水化合物需給予 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 碳水化合物需給予 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 10g 碳水化合物給予 1 單位胰島素，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。一天一次的短效類固醇 (prednisone) 最大作用時間為使用後 4-8 小時，可使用 NPH 減緩類固醇造成的高血糖作用。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，可使用長效型胰島素。若使用較高的類固醇劑量，必須加上餐前胰島素及校正胰島素。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。

手術期間之照護

目前關於手術期間之照護，並無強力的證據支持，但可考慮以下的原則 [724]：

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。
4. 開刀當天停用口服降血糖藥物，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 60-80%。
5. NPO 時至少每 4-6 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 [725]，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 [707, 709]。

糖尿病酮酸中毒及高滲透壓高血糖狀態

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。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，連續性靜脈胰島素輸注是標準的治療方式。但是，輕微或中度的酮酸中毒，皮下胰島素注射，其預後不會比靜脈胰島素輸注差 [726]，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 [727, 728]，但必須給予足夠的水分，密集的血糖監測及適當的追蹤，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 [729]。

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 [730]。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 [731]。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。基本的出院治療計畫如下：

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

預防老年人低血糖住院

年紀大於 80 歲者，因使用胰島素發生低血糖而送至急診的機率是年紀 45-65 歲者的 2 倍以上，而因低血糖住院的機率則是接近 5 倍 [732]。研究指出，在長期照護中心的第 2 型老年糖尿病病患，使用口服降糖藥或基礎胰島素有相同的血糖控制 [733]，這代表這類病人可考慮口服藥物取代胰島素，以減少低血糖的發生率。另外，許多老人的糖尿病是被過度治療，有一半以上的長者是被控制在 $HbA1c < 7\%$ [679]，但仍在使用胰島素或磺胺類降血糖藥物。為了降低老人因低血糖而住院的風險，應考慮病人的個別狀況，對於預期生命較短或有多重共病的個案，可將 $HbA1c$ 降至 $< 8\%$ 或 $< 8.5\%$ 即可，不必過於嚴格。

預防再住院

糖尿病病人的再住院率為 14%-20%，而再住院的危險因子有低社經地位、特定的弱勢族群、有共病症、曾經經由急診住院及最近住院等 [734]。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。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 [735]、出院病人住院時 $HbA1c > 9\%$ 者，一律使用胰島素治療 [736]、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 [463]。

第二十三章 與糖尿病相關的特殊情況

1. 精神疾病、人類免疫不全病毒帶原與愛滋病

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、糖尿病、心血管疾病	中	中等建議	有 [737-739]
某些治療愛滋藥物可能誘發糖尿病前期及糖尿病	中	中等建議	有 [740]

(1). 精神疾病

流行病學研究顯示，與一般人群相比，思覺失調症或情感障礙患者的糖尿病和肥胖患病率約為 1.5 ~ 2 倍 [737-739, 741]，且似乎可發生於任何年齡層。最近研究顯示兒童及青少年使用抗精神藥物產生第 2 型糖尿病的風險有增加，高達 3 倍且認為有被低估，另外累積藥物劑量愈多風險愈高 ([742])。根據研究顯示，相對於典型抗精神病藥，某些第二代抗精神病藥物所導致的新陳代謝異常，例如體重增加、血脂及血糖異常、及糖尿病有較多影響 [743]。體重增加會進而影響身體健康狀態，導致許多身體疾病的出現，包括糖尿病、心臟血管疾病、腦血管疾病，甚至於增加死亡率。同時患者也會因為體重增加而產生生活品質下降、自尊心受損、並進而影響藥物順從性。機轉可能與藥物誘導的體重增加進而引起的胰島素阻抗有關；然而，抗精神病藥物對胰島素阻抗的直接作用也可能發揮作用 [47]。依據美國糖尿病學會的共識聲明，不同的抗精神病藥物，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有所差異 (表一) [741, 744]。因此，服用第二代抗精神病藥物的病人建議定期代謝指標 (表二)

表一 第二代抗精神藥物脂代謝異常

藥物	體重增加	糖尿病風險	惡化血脂
Clozapine	+++	+++	+++
Olanzapine	+++	+++	+++
Risperidone	++	++ / +	+
Quetiapine	++	++	++ / +
Aripiprazole*	+ / -	+ / -	+
Ziprasidone*	+ / -	+	+
Amisulpride*	+ / -	-	-
Paliperidone*	+	+	+
Asenapine*	++ / +	+	結果不一致
Iloperidone*	++ / +	+	結果不一致

+ 增加；- 無影響；* 新藥無長期數據

表二 服用第二代抗精神病藥物代謝指標篩檢之建議

	第一次	4 周	8 周	12 周	每 3-6 個月	每年
體重 /BMI	√	√	√	√	√	
腰圍	√			√		√
血壓	√			√		√
空腹血糖	√			√	√	
糖化血色素	√			√	√	
血脂	√			√	√	
個人病史 (藥物史、 菸酒等)	√			√		√
家族史	√					√

(2). 人類免疫不全病毒帶原與愛滋病

根據幾個大規模世代研究顯示，在愛滋病毒感染者當中，糖尿病發生率為每一千人年 4 到 47 人；其中服用治療愛滋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 [745, 746]。台灣的研究顯示，愛滋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 [740]。愛滋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。愛滋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（例如生長激素分泌不足）、脂肪移位（lipodystrophy, 包括脂肪萎縮、脂肪囤積）、愛滋病毒狀況（6 個月當中愛滋病毒量增加為原本的 3 倍、CD4 較低、愛滋病毒感染時間越久）等（表三）[747]。依據多項研究結果，不同的治療愛滋藥物，可能誘發糖尿病、增加體重和血脂異常的風險性不同，也會因藥物特性的不同而機轉有所差異（表四）[748]

表五為歐美及臺灣的愛滋病毒治療指引中愛滋病毒感染者服用治療愛滋藥物代謝指數篩檢臨床建議策略 [748, 749]。表六為愛滋病毒感染發生糖尿病的治療策略 [748]

表三 愛滋病患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、減少胰胰島素分泌、脂肪代謝障礙、Beta 細胞毒脂毒性、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

組別	類別	葡萄糖動態平衡改變	作用機轉
HAART	Protease inhibitors	是	封鎖 GLUT4
	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	是	Stavudine, Zidovudine, didanosine 皆增加乳酸
	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	不是	
其他藥物	Pentamidine	是	Beta 細胞毒性
	Megesterol acetate	是	具有類糖皮質激素活性

表五 愛滋病毒感染者血糖篩檢臨床建議

血糖檢測	<ul style="list-style-type: none"> • 列為服用雞尾酒療法前後建議例行篩檢的項目 • 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，但是在愛滋病毒感染者可能受到藥物（如 Dapsone、Ribavirin）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	<ul style="list-style-type: none"> • 每年篩檢一次
血糖值為糖尿病前期	<ul style="list-style-type: none"> • 每 3-6 個月篩檢一次 • 建議生活型態治療
血糖值為糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> • 治療並且注意大小血管併發症之篩檢及治療

表六 愛滋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 (對於愛滋病毒感染者開立口服糖尿病藥物，要格外謹慎，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 d4T、AZT、ddI、Lopinavir、Ritonavir，考慮調整

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
使用類固醇易誘發糖尿病的產生	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。這是一個嚴重的問題，因為它增加了小血管與大血管併發症的風險、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增加葡萄糖生產。臨床醫師要注意可能誘發高血糖症或糖尿病的藥物，並且開始密切追蹤患者血糖值。此外，也應教育高風險患者接受可能與高血糖相關的藥物治療時建議定期追蹤與監測血糖 [750]。

(1). 類固醇

類固醇具有抗發炎與免疫抑制作用，被廣泛使用在治療許多發炎性與自體免疫疾病。固然有很好的療效，但也有很多副作用，其中導致高血糖的發生最為人所知，它可能加重糖尿病人的高血

糖症，也可能引發糖尿病新生。類固醇是最常見藥物導致高血糖症或糖尿病的藥物，它可以發生在長期使用的患者，也可以發生在單次劑量給予（例如：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，表示這種改變只發生於易感受性族群 [751]。依據不同研究，類固醇治療會增加約 1.5-2.5 倍新發生糖尿病的風險，其預測因子包括：類固醇使用的劑量與時間、年齡、體重、身體質量指數、過去有血糖耐受不良病史以及糖尿病家族史等 [752]。

類固醇對於體內葡萄糖平衡的影響是複雜的，它會抵消胰島素的多種作用，如降低食慾。目前認為類固醇導致高血糖症或新發生糖尿病的主要機制包括：降低胰島素敏感度、增加葡萄糖產生、以及抑制 β 細胞胰島素的分泌 [751]。研究顯示健康受試者每日服用 30 mg 的 prednisone 會減少 60% 胰島素敏感度 [753]；胰島素敏感度下降程度也與類固醇的劑量呈正相關 [754]。對於非糖尿病人，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 [751]。對於需長期使用類固醇者，血糖值有可能回不到原來的狀況。

類固醇誘發高血糖症在臨床上很重要，原因如下：一、類固醇導致高血糖症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頻率；二、類固醇的使用與類固醇導致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，控制類固醇導致的高血糖症可以降低相關死亡率和併發症發生率 [751]。

對於原本無糖尿患者開始使用類固醇治療前，建議先篩檢血糖情況，在治療的過程中，也提醒定期檢測血糖值。對於糖尿病人，在類固醇治療期間，務必密集監測血糖值。類固醇治療期間，單監測空腹血糖是不夠的，尤其是接受早晨單一劑量的中效類固醇治療的患者，必需同時監測午餐飯後或晚餐飯前的血糖值 [751]。

目前沒有明確的研究與證據建立類固醇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應是合理的，例如：住院期間非危急患者的高血糖症。對於類固醇誘發高血糖症患者，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 [751]。

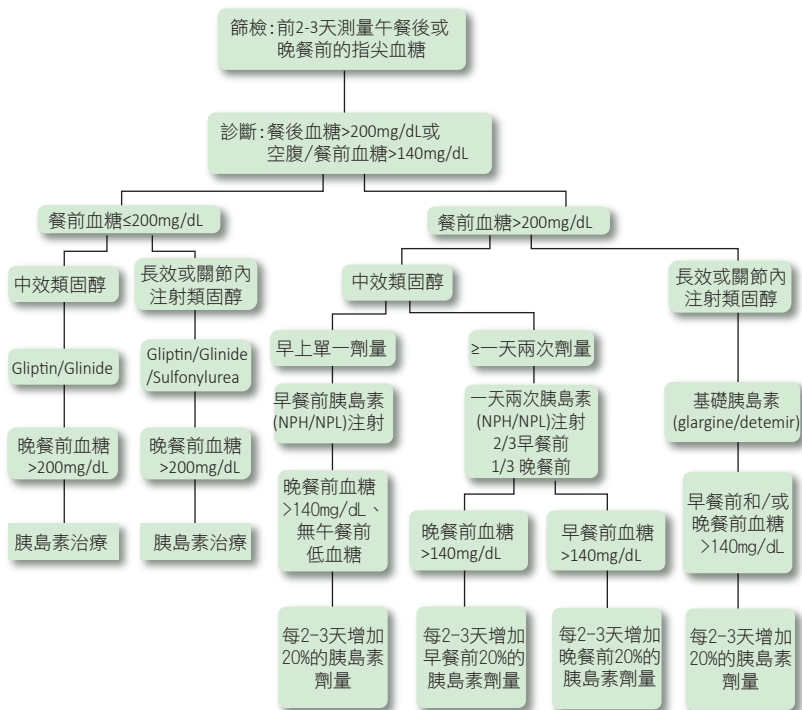
關於類固醇誘發高血糖症的治療，增加降血糖藥物通常是必要的，而且變動性很大，一般在開始類固醇治療的第一日就要調整降血糖藥物，當改變類固醇治療劑量時，降血糖藥物也通常需要同一時間做調整。基本上，所有口服降血糖藥物皆可使用，但以胰島素最為安全和有效 [751]。圖一為類固醇誘發高血糖症的建議處理流程圖 [751]。使用胰島素控制類固醇誘發高血糖症的起始劑量可根據使用的類固醇種類與劑量以及體重來調整，可參考表七 [751, 752]。對於原本已有使用胰島素注射治療的糖尿病人，胰島素可根據原本使用胰島素注射療程與類固醇治療療程來調整，可參考表八 [751]。

表七 類固醇誘發高血糖症使用胰島素的種類與建議起始劑量

Prednisolone 劑量 (mg/ 天)	每日 NPH/NPL 劑量 (U/ 公斤)	Dexamethasone 劑量 (mg/ 天)	每日 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.

圖一 類固醇誘發高血糖的建議處理流程圖



(2). 其他藥物

部份降血壓藥物、降血脂藥物、抗癌藥物、抗感染藥物、第二代抗精神病藥物、抗憂鬱藥物以及賀爾蒙等也可能誘發高血糖或新生糖尿病。藥物誘導高血糖症的主要機制與可能的藥物可參考表八 [750]。

表八 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 * (與低血鉀有關) 抗心律不整藥物 * 免疫抑制劑 (tacrolimus, cyclosporine) Diazoxide Phenytol Pentamidine* L-asparaginase
減少周邊胰島素敏感性和 / 或促進體重增加	非典型抗精神病藥物、抗憂鬱藥物 類固醇 * 乙型刺激劑 口服避孕藥 抗病毒藥物 生長激素 菸酸 * 利尿劑 * Statins 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量	類固醇 * 菸酸 * 乙型阻斷劑 * 利尿劑 *
破壞胰島細胞，導致 β 細胞損傷	干擾素 * Pentamidine Statins 類固醇 *

* 涉及多種機制

3、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 (肺結核 [758, 760, 762] 肝膿瘍 [764])
糖尿病人流感疫苗注射	中	強烈建議	有 [766]
糖尿病人肺炎疫苗注射	低	中等建議	有 [768]

糖尿病人較容易發生感染

糖尿病人在合併感染時，會出現嚴重的影響。在血糖控制不佳的病人，較容易發生感染，而且也較為嚴重；反之糖尿病人的感染，也會使血糖控制不佳，血糖增加之後，又會進一步使感染惡化，最後落入嚴重的惡性循環。易發生於糖尿病人的感染，包括泌尿道感染、肺炎、肺結核、皮膚、惡性外耳道炎、口腔感染及肝膿瘍等。

糖尿病人的泌尿道感染較為常見，而且也較為複雜，它會導致腎盂腎炎和敗血症 [755]，其中大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 和克雷白氏菌 (*Klebsiella spp.*) 是最常見的菌種。念珠菌 (*Candida*) 的黴菌感染亦會導致膀胱發炎、腎膿瘍和腎周圍膿瘍 (perinephric abscess)；陰道黴菌感染是陰道炎常見的原因。

肺炎在糖尿病人，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 [756]。

糖尿病人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 [757]，

而國內健保資料庫分析為 1.3 倍 [758]。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 [759, 760]，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重抗藥性結核，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 [761, 762]。

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 [763]。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（第十五章第 12 小節糖尿病人的口腔衛生）。此外，糖尿病人有較高的風險得到細菌性肝膿瘍 [764]。

糖尿病人預防注射的建議

- 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。
- 建議 2 歲以上的病人，注射肺炎雙球菌疫苗，特別在 65 歲以上的病人未接種過，建議 1 劑 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PV13)，一年後再 1 劑 23 價多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (PV23)，其它各劑次間之接種間隔建議參考衛生福利部疾病管制署接種計畫 [11]。
- 針對糖尿病人在流感和肺炎雙球菌感染的研究有限，但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 [765]，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 [766]，在病例對照研究中也顯示流感疫苗可降低 79% 糖尿病人流感的住院率 [767]。糖尿病人也較易感染肺炎雙球菌，如果是院內感染肺炎雙球菌敗血症的死亡率，可高達 5 成，現今有安全的疫苗，可以降低感染的嚴重度和住院率 [768]。

4、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糖尿病	中		
器官移植後患者建議篩檢是否有糖尿病	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時間為急性期過後且免疫抑制劑的劑量穩定時，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 [769]。

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，追蹤時間長短不一，以及是否存在可變或不可變危險因子有關 [770]。

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 [771]。例如：增加 60% 移植器官的失敗率，增加 90% 病人的死亡率 [772]。很多風險因子，會增加器官移植後糖尿病的發生，其中最多約占 74% 者，是移植後使用免疫抑制劑所致。簡單地說，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 [771]。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表九 [769]

表九：移植後糖尿病的診斷及治療

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	

第二十四章 糖尿病人的臨床監測

1. 糖尿病人的臨床監測建議

糖尿病人的照護，除了監測血糖、血壓、血脂是否達到治療目標之外，相關的大血管併發症（心臟、腦血管、周邊血管疾病）、小血管併發症（視網膜病變、腎病變、神經病變），體重管理，足部護理，戒煙及癌症篩檢，都需定期監測，藉由早期發現、早期治療來預防、延緩或減少相關之失能與死亡。

第 1 型糖尿病人，由於發病時間較明確，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，常在發病幾年後才診斷，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。之後再參考附表的建議，由醫師依據臨床實際情況安排定期接受檢查的時間。

初次診斷糖尿病病患除了例行的身體檢查，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)。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 GDS)。[773-775] 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。[776, 777]

測試項目	建議頻率
糖化血色素及靜脈血漿糖 (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	1 年 3-6 個月
眼睛：視力、眼底檢查 (註 3)	1 年
足部：脈搏、踝臂動脈收縮壓比值 (註 4)	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，細節請見第十章。[778] + A,B,C

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：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。

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 4：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執行率，除尿液常規檢查外，其他各項臨床監測指標皆有顯著逐

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，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 (≥ 1)	17.3	18.3	20.1	21.4	24.1	26.8	27.0	29.5	31.9	33.6	35.4

第二十五章 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
節省成本 (Cost saving)				
ACEI 用於嚴格控制高血壓相較於標準高血壓控制可以節省成本	T2DM	強	中等建議	無
ACEI/ARB 用於預防末期腎病相較於未使用，可以節省成本	T2DM	強	強烈建議	無
綜合性介入 (標準胰島素治療加上 ACEI/ 眼睛篩檢) 相較於標準胰島素治療可以節省糖尿病照護成本	T1DM	中	強 :ACEI 中 : 眼睛篩檢	無
綜合性介入與併發症早期偵測 (衛教、ACEI、視網膜篩檢) 相較於標準血糖控制可以節省糖尿病照護成本	T2DM	中	中等建議	無
具有成本效果 (Cost-effective)				
嚴格生活型態介入 (體能活動) 對預防 T2DM 具有成本效果	IGT	強	強烈建議	無
嚴格控制血糖具有成本效果	T1DM	強	強烈建議	無
新診斷糖尿病人嚴格血糖控制相較於常規血糖控制具有成本效果	T2DM	強	強烈建議	無

(接續下一頁)

醫療經濟建議	適用族群	證據等級	臨床建議強度	華人資料
糖尿病人合併高血脂或心血管疾病病史，Statin 用於次級預防心血管疾病具有成本效果	T2DM	強	強烈建議	無
戒菸諮詢和治療具有成本效果	T2DM	強	強烈建議	無
年度糖尿病視網膜病變篩檢具有成本效果	T1DM, T2DM	中	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	中	強烈建議	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

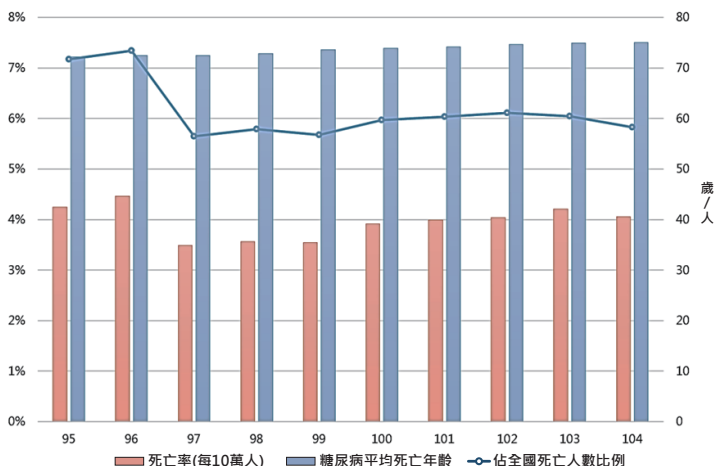
我國糖尿病醫療利用與疾病負擔

糖尿病不僅是代謝異常方面的疾病，除需要持續性的用飲食、運動與藥物介入控制外，其因罹患糖尿病而引發的急慢性併發症，不但降低病人生活品質，增加糖尿病人死亡風險，其所耗用的醫療資源與社會成本更是龐大 [779-781]；對於糖尿病相關的經濟衝擊主要可區分為兩個部分 [782]：

1. 直接成本：因糖尿病就醫所致的醫療費用
2. 間接成本：因糖尿病早逝所導致的生產力損失

自 95 年至 104 年我國糖尿病死亡人數佔全國死亡人數比率由 7.2% 降至 5.8% (圖一)，每十萬人死亡率由 42.46 人降至 40.62 人，平均糖尿病人死亡年齡為 72.2-75.0 歲 [783]，104 年標準化死亡率為每十萬人 24.3 人，顯著高於美國 (13.9 人)、義大利 (11.5 人)、澳洲 (9.6 人)、日本 (3.5 人) 與南韓 (14.4 人)。

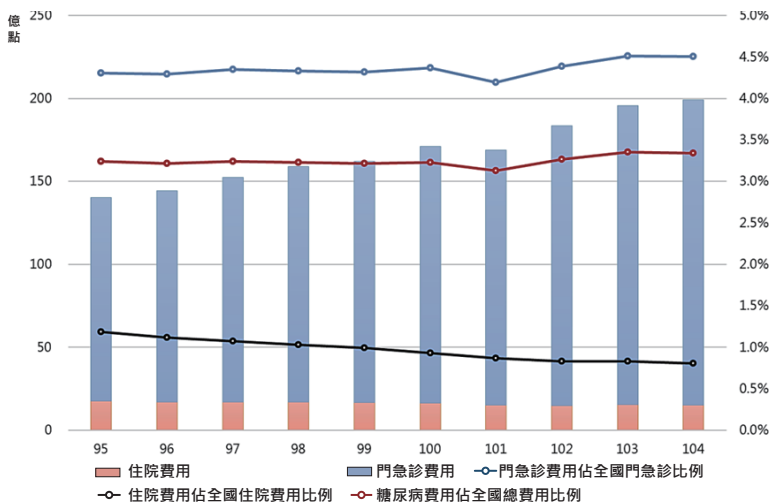
圖一：我國糖尿病人死亡趨勢



根據衛生福利部統計處發佈的「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 95 年的 140 億（給付點數），逐年增加至 104 年的 199 億，平均年成長率為 4.0%（圖二）；糖尿病醫療費用佔健保總費用的比率在 95-104 年間穩定維持在 3.1-3.4% 左右，與歐洲八個國家 1998 年所調查糖尿病佔國家醫療保健支出 1.6% 到 7.4% 範圍相符 [784]；但顯著低於過去研究的 11.5% [785] 與 13% [210]，可能原因在於過去研究採用健保資料庫分析，將糖尿病相關併發症照護的費用一併納入，而全民健康保險統計資料則是以糖尿病為主診斷的醫療費用。

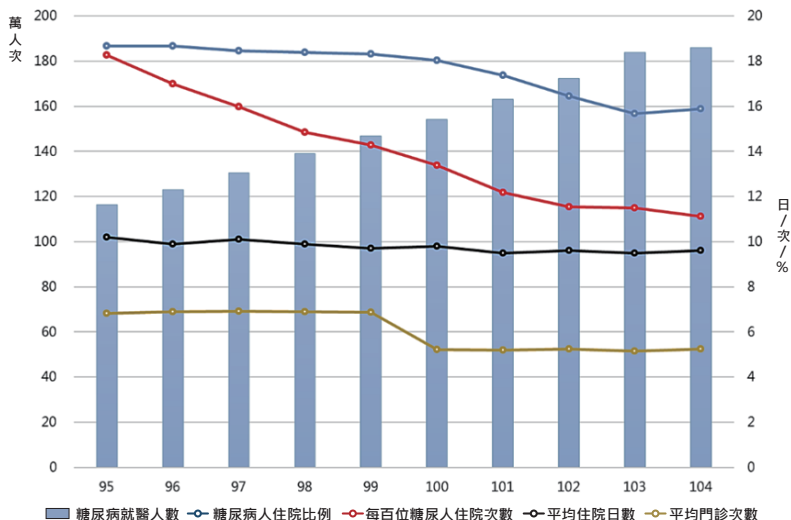
與歐洲調查結果以住院費用為主要糖尿病照護費用的情形不同，我國糖尿病照護費用主要來源為門急診費用，且佔率自 95 年的 87.5% 至 104 年增加至 92.4% [786]；進一步觀察糖尿病門急診費用、住院費用與全國費用的比較，糖尿病門急診費用佔全國門急診費用比率穩定維持在 4.3-4.5% 之間，而住院費用佔率則由 95 年的 1.2% 逐漸降低至 104 年的 0.8%。

圖二：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 (圖三)，而就醫病人中，約 17.5% 曾住院，每百位糖尿病人住院次數自 95 年的 18.27 次逐年降低至 104 年的 11.13 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 95 年的 6.8 次降至 104 年的 5.3 次，平均每次門診費用約 1,685 元，平均每次住院費用為 44,443 元，略低於同時期全國平均每次住院費用 (53,890 元)。

圖三：糖尿病就醫人數、住院比例及平均住院日數趨勢



根據一項 97-98 年健保資料追蹤研究 [210]，糖尿病相關併發症盛行率最高為鬱血性心臟衰竭 (23.3%)，其次為神經病變 (22.3%)、缺血性心臟病 (16.8%) 及腎病變 (11.3%)。有 21.4% 的糖尿病人住院乃因相關併發症引起，每位糖尿病人平均使用費用為非糖尿病人的 4.3 倍。另一項針對各級醫院糖尿病慢性合併症住院情形之研究 [787]，結果顯示，糖尿病住院病人平均罹病約 10 年以上，罹病期間平均住院次數為 3.9 次，且 60% 以上的住院病人具有多重合併症，其中以心血管疾病比例最高佔 51.1%，其次為腎病變 (48.5%)、視網膜病變 (37.1%)、神經病變 (24.6%)、腦血管病變 (23.2%) 與下肢血管病變 (11.0%)。而 1998-2000 年健保資料分析糖尿病人住院照護費用的相關研究 [788]，結果指出糖尿病人平均每年住院 1.63 次，平均住院天數為 10.3 天，較非糖尿病人的 7.23 天高，且三年期間住院人數成長 12.2%，住院原因則以感染性疾病最高 (11.65%-12.59%)，其次為腦血管疾病 (5.52%-5.35%) 與慢性

心臟病 (3.80%-3.86%)，且糖尿病人死亡率為非糖尿病人近 2 倍；顯示糖尿病對我國健康照護體系的影響甚為廣泛。

除了直接的醫療費用，在糖尿病間接成本的部分，曾有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 [789]，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，顯示糖尿病對社會經濟造成甚大衝擊。

糖尿病照護的成本效果

許多的介入可降低糖尿病疾病負擔，然而，在醫療資源有限的情形下，對於糖尿病的預防 / 介入該如何設定優先順序？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，可協助決策者將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)、確診的癌症數、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)，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) 加以評估；對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)[790]，亦即每增加一個單位的效果 (如生活品質校正後壽命，QALY) 需要多花多少錢。基本上，ICER 值越低越好；然而，成本效益結果乃根據分析國家當地的醫療照護制度及醫療費用分析所得之結論，我國在參考使用時，須考量我國健康保險有關用藥的規範與醫療費用組成不同，分析評估的結果可能會有所差異。

結合系統性文獻回顧與統合分析 [791]、英國健康與照護卓越研究院 (The National Institute for Health and Care Excellence,

NICE) 於 2015 年 12 月提出的糖尿病指引 [792] 與相關成本效果分析結果，評估各項糖尿病的預防 / 介入的成本效果。

對於血糖耐受不良 (IGT) 積極進行體能活動的介入對預防第 2 型糖尿病具有成本效果 [791]；在非藥物介入的部分，無論對第 1 型糖尿病或新診斷的第 2 型糖尿病，嚴格控制血糖相較於常規血糖控制具有成本效果 [15]，而年度糖尿病視網膜病變篩檢亦具有成本效果 [791]。

在降血壓與血脂藥物治療的部分，相較於標準血壓控制，ACEI 用於嚴格控制高血壓可節省健康照護成本；ACEI/ARB 用於預防末期腎病相較於未使用，可節省健康照護成本 [791]。當糖尿病人合併高血脂或心血管疾病，Statin 用於次級預防心血管疾病具有成本效果 [791]。

在降血糖藥物與胰島素治療的部分 [792]，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；當使用 metformin monotherapy 仍無法達到良好控制血糖，相較於其他合併用藥，以 metformin-pioglitazone 合併治療最具成本效果。若 metformin 耐受不佳的病人，以 repaglinide 作為起始治療藥物，相較於其他口服降血糖藥具有成本效果 [792]。相較於其他降血糖藥物，4 個 DPP-4 inhibitor 與 metformin 併用呈現類似的成本效果分析結果，相較於 metformin-pioglitazone 併用，linagliptin-metformin 併用每增加一個生活品質校正年 (QALY) 的 ICER 值為 £36,800[792]。

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 [793]，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 [794, 795]。

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. International Diabetes Federation, 2015 Diabetes Atlas. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
2. Hsieh, Y.T., 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. *Eur J Clin Invest*, 2012. 42(3): p. 245-53.
3. Jiang, Y.D., et al., Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *J Formos Med Assoc*, 2012. 111(11): p. 599-604.
4. 內政統計年報：戶政 - 人口年齡分配 . <http://statis.moi.gov.tw/micst/stmain.jsp?sys=100>.
5. Tseng, L.N., 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. *J Formos Med Assoc*, 2012. 111(11): p. 625-36.
6. 衛生福利部國民健康署 104 年健康促進統計年報 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=268&pid=7530>.
7. Global report on diabetes. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>, 2016: p. 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 27, Switzerland
8. Mathers, C.D. and D. Loncar, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006. 3(11): p. e442.
9. International Diabetes Federation. 2017 Diabetes Atlas. 2017; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
10. Tseng, C.H., Factors Associated with Cancer- and Non-Cancer-Related Deaths among Taiwanese Patients with Diabetes after 17 Years of Follow-Up. *PLoS One*, 2016. 11(12): p. e0147916.
11. Li, H.Y., et al., Mortality trends in patients with diabetes in Taiwan: a nationwide survey in 2000-2009. *J Formos Med Assoc*, 2012. 111(11): p. 645-50.
12. Chang, T.J., et al., Accountability, utilization and providers for diabetes management in Taiwan, 2000-2009: an analysis of the National Health Insurance database. *J Formos Med Assoc*, 2012. 111(11): p. 605-16.
13. Huang, Y.Y., et al., Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc*, 2012. 111(11): p. 637-44.
14. 衛生福利部國民健康署 103 年健康促進統計年報 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=268&pid=5200>.
15. 內政統計年報：戶政 - 人口年齡分配 . <http://statis.moi.gov.tw/micst/stmain.jsp?sys=100>.
16. Lin, W.H., et al., Incidence of and mortality from Type I diabetes in Taiwan from

- 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e86172.
17. Ou, H.T., 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(6): p. e015117.
 18. Ding, H., et al., Relationship of large multifunctional proteasome 7 gene polymorphism with susceptibility to type 1 diabetes mellitus and DR3 gene. *Chin Med J (Engl)*, 2001. 114(12): p. 1263-6.
 19. Dong, G.P., et al., IL-18 gene promoter -137C/G and -607C/A polymorphisms in Chinese Han children with type 1 diabetes mellitus. *Int J Immunogenet*, 2007. 34(2): p. 75-9.
 20. Wei, J.N., et al., Birth weight and type 1 diabetes among schoolchildren in Taiwan--A population-based case-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. 74(3): p. 309-15.
 21. Eisenbarth, G.S., Type 1 diabetes mellitus. *Joslin's diabetes mellitus*, 2005. 14: p. 399-424.
 22. Robert M. , K., et al., Diabetes Mellitus. In *Nelson Textbook of Pediatrics 2016*, Philadelphia: Elsevier.
 23. DeFronzo, R.A., Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988. 37(6): p. 667-87.
 24. Lu, J.Y., et al., Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci*, 2008. 15(5): p. 565-76.
 25. DeFronzo, R.A., Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009. 58(4): p. 773-95.
 26. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*, 2013. 36 Suppl 1: p. S11-66.
 27. Wei, J.N., et al., National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA*, 2003. 290(10): p. 1345-50.
 28. Reaven, G.M., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1595-607.
 29. Flannick, J., S. Johansson, and P.R. Njolstad, Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(7): p. 394-406.
 30. Chang, Y.C., 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(4): p. e95045.
 31. Wei, J.N., 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(2): p. 343-8.
 32. METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS. 2015. 13(Number 5): p. P203-207.
 33. One, P., Published online. 2016. 11(11): p. e0166597.
 34. *Journal of Diabetes Research* Volume 2016. Article ID 4034129. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4034129> 2016; Available from: <http://dx.doi.org>.

- org/10.1155/2016/4034129.
35. Bao, Y., et al., Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *Bmj*, 2010. 340: p. c2249.
 36. Yu, E.Y., et al., Can HbA1c replace OGTT for the diagnosis of diabetes mellitus among Chinese patients with impaired fasting glucose? *Fam Pract*, 2015. 32(6): p. 631-8.
 37. American Diabetes, A., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014. 37 Suppl 1: p. S81-90.
 38. American Diabetes, A., 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(Suppl 1): p. S11-S24.
 39. Lo, F.S., et al., Clinical features of type 1 diabetic children at initial diagnosis. *Acta Paediatr Taiwan*, 2004. 45(4): p. 218-23.
 40. Ting, W.H., et al., Clinical and laboratory characteristics of type 1 diabetes in children and adolescents: experience from a medical center. *Acta Paediatr Taiwan*, 2007. 48(3): p. 119-24.
 41. Madsbad, S., 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(3): p. 153-6.
 42. Juang, J.H., et al., C-peptide response to glucagon in young diabetics. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*, 1989. 88(6): p. 579-83.
 43. Pan, C.Y., et al., Metabolic, immunological and clinical characteristics in newly diagnosed Asian diabetes patients aged 12-40 years. *Diabet Med*, 2004. 21(9): p. 1007-13.
 44. Imagawa, A., 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(5): p. 301-7.
 45. Imagawa, A., 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(6): p. 536-9.
 46. Naik, R.G., B.M. Brooks-Worrell, and J.P. Palmer, Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(12): p. 4635-44.
 47. Alberti, G., et al., Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care*, 2004. 27(7): p. 1798-811.
 48. Juang, J.H., H.S. Huang, and M.J. Huang, C-peptide response to glucagon in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc*, 1992. 91(5): p. 491-6.
 49. Li, H.Y., et al., Validation of diabetes risk scores for predicting diabetes diagnosed by oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 2010. 33(2): p. e26.
 50. Lin, J.W., et al., Cross-sectional validation of diabetes risk scores for predicting diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease in Taiwanese. *Diabetes Care*, 2009. 32(12): p. 2294-6.
 51. Wu, K.W. and T.H. Wei, [The prevalence rate of diabetes mellitus in a group aged

- 40-69 in Taipei City, 1985]. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*, 1986. 85(11): p. 1069-77.
52. Chou, P., H.H. Chen, and K.J. Hsiao, Community-based epidemiological study on diabetes in Pu-Li, Taiwan. *Diabetes Care*, 1992. 15(1): p. 81-9.
 53. Chou, P., et al., A population survey on the prevalence of diabetes in Kin-Hu, Kinmen. *Diabetes Care*, 1994. 17(9): p. 1055-8.
 54. Chen, H.D., et al., Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aborigines and Chinese in eastern Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*, 1997. 38(3): p. 199-205.
 55. Lu, F.H., et al., A population-based study of the prevalence and associated factors of diabetes mellitus in southern Taiwan. *Diabet Med*, 1998. 15(7): p. 564-72.
 56. Wong, K.C. and Z. Wang, Prevalence of type 2 diabetes mellitus of Chinese populations in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. 73(2): p. 126-34.
 57. Group, I.D.F.G.D., Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014. 104(1): p. 1.
 58. Schmidt, M.I., et al., Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*, 2005. 28(8): p. 2013-8.
 59. Griffin, S.J., et al., Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000. 16(3): p. 164-71.
 60. Hippisley-Cox, J., et al., Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *Bmj*, 2009. 338: p. b880.
 61. Lindstrom, J. and J. Tuomilehto, The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 725-31.
 62. Al-Lawati, J.A. and J. Tuomilehto, 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(3): p. 438-44.
 63. Glumer, C., et al., A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care*, 2004. 27(3): p. 727-33.
 64. Aekplakorn, W., et al., A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care*, 2006. 29(8): p. 1872-7.
 65. Ramachandran, A., et al., Derivation and validation of diabetes risk score for urban Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. 70(1): p. 63-70.
 66. Baan, C.A., et al., Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care*, 1999. 22(2): p. 213-9.
 67. Balkau, B., et al., Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 2008. 31(10): p. 2056-61.
 68. Ko, G., et al., A simple risk score to identify Southern Chinese at high risk for diabetes. *Diabet Med*, 2010. 27(6): p. 644-9.
 69. Gao, W.G., et al., A simple Chinese risk score for undiagnosed diabetes. *Diabet Med*, 2010. 27(3): p. 274-81.
 70. Diabetes Association of the ROC(Taiwan). E-go risk score. [cited 2014 Aug. 25]; Available from: http://www.diabetes.org.tw/wddt_ego.jsp.
 71. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*,

2014. 37(Supplement 1): p. S14-S80.
72. Valdez, R., 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(10): p. 2517-22.
 73. Chien, K.L., 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(6): p. 657-62.
 74. Erickson, S.C., 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(3): p. 474-9.
 75. Lalla, E., et al., Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res*, 2011. 90(7): p. 855-60.
 76. Lalla, E., et al., Dental findings and identification of undiagnosed hyperglycemia. *J Dent Res*, 2013. 92(10): p. 888-92.
 77. Herman, W.H., et al., Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent*, 2015. 75(3): p. 175-82.
 78. Ryden, L., 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(1): p. 88-136.
 79. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, 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(7): p. 539-53.
 80. Rodriguez, B.L., 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(6): p. 951-5.
 81. Association, A.D., Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(suppl 1): p. s11-s14.
 82. Li, H.Y., et al., The performance of risk scores and hemoglobin A1c to find undiagnosed diabetes with isolated postload hyperglycemia. *Endocr J*, 2011. 58(6): p. 441-8.
 83. Wei, J.N., et al., Obesity and clustering of cardiovascular disease risk factors are associated with elevated plasma complement C3 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2012. 13(6): p. 476-83.
 84. Kester, L.M., H. Hey, and T.S. Hannon, Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? *J Adolesc Health*, 2012. 50(4): p. 321-3.
 85. Haffner, S.M., et al., Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992. 41(6): p. 715-22.
 86. Lakka, H.M., et al., The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002. 288(21): p. 2709-16.
 87. Tseng, C.H., et al., Hypertension is the most important component of metabolic

- syndrome in the association with ischemic heart disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Circ J*, 2008. 72(9): p. 1419-24.
88. Ma, W.Y., et al., Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care*, 2013. 36(6): p. 1660-6.
 89. Consultation, W., Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 1999, Part.
 90. 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(19): p. 2486.
 91. Balkau, B. and M.A. Charles, Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999. 16(5): p. 442-3.
 92. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366(9491): p. 1059-62.
 93. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006. 23(5): p. 469-80.
 94. 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://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx?FilePath=~\File\Attach\1219\File_380.odt.
 95. Zimmet, P., et al., The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 2007. 8(5): p. 299-306.
 96. Stone, N.J., et al., 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014. 129(25 Suppl 2): p. S1-45.
 97. Chen, X.-b., L. Tang, and H.-y. Chen, Assessing the im pact of complications on the costs of Type 2 diabetes in urban China. *Chinese Journal of Diabetes*, 2003. 11(4): p. 238-241.
 98. Metzger, B.E., et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010. 33(3): p. 676-82.
 99. Tseng, C.H., et al., Optimal anthropometric factor cutoffs for hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia for the Taiwanese population. *Atherosclerosis*, 2010. 210(2): p. 585-9.
 100. Prevention, I., Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*, 2011. 34: p. S11.
 101. Hwang, L.C., C.H. Bai, and C.J. Chen, Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2006. 105(8): p. 626-35.
 102. Pan, X.R., 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(4): p. 537-44.
 103. 2015 Treatment Guidelines for Diabetes (5th edition). Korea Diabetes Association, 2015.

104. Association, A.D., Prevention or delay of type 2 diabetes. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care, 2017. 40(Supplement 1): p. S44-S47.
105. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med, 2007. 24(5): p. 451-63.
106. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2014. 104(1): p. 1-52.
107. Garber, A.J., 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(2): p. 207-238.
108. Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2001. 344(18): p. 1343-50.
109. Knowler, W.C., et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.
110. Chiasson, J.L., et al., Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet, 2002. 359(9323): p. 2072-7.
111. Gerstein, H.C., 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(9541): p. 1096-105.
112. Torgerson, J.S., 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(1): p. 155-61.
113. DeFronzo, R.A., et al., Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2011. 364(12): p. 1104-15.
114. Garvey, W.T., 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(4): p. 912-21.
115. Sjostrom, L., et al., Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med, 2004. 351(26): p. 2683-93.
116. Inzucchi, S.E., 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(1): p. 140-9.
117. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. Diabetes Care, 2017. 40(Suppl 1): p. S25-S32.
118. Funnell, M.M., et al., National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care, 2012. 35 Suppl 1: p. S101-8.
119. Peyrot, M., et al., Development of the American Association of Diabetes Educators' Diabetes Self-management Assessment Report Tool. Diabetes Educ, 2007. 33(5): p. 818-26.
120. Li, H.Y., 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(10): p. 2326.

121. Marrero, D.G., et al., Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care*, 2013. 36(2): p. 463-70.
122. Cooke, D., 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(2): p. 270-2.
123. Huang, M.C., 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(2): p. 233-9.
124. Chen, L., et al., Evaluating self-management behaviors of diabetic patients in a telehealthcare program: longitudinal study over 18 months. *J Med Internet Res*, 2013. 15(12): p. e266.
125. Tang, S.M., S.W. Chen, and R.H. Wang, 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. *J Nurs Res*, 2013. 21(4): p. 244-51.
126. Bodenheimer, T., et al., Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA*, 2002. 288(19): p. 2469-75.
127. Tu, S.T., et al., Prevention of diabetic nephropathy by tight target control in an asian population with type 2 diabetes mellitus: a 4-year prospective analysis. *Arch Intern Med*, 2010. 170(2): p. 155-61.
128. Holman, R.R., et al., 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): p. 1577-89.
129. Gaede, P., et al., Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(6): p. 580-91.
130. Dluhy, R.G. and G.T. McMahon, Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2630-3.
131. Gerstein, H.C., et al., Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011. 364(9): p. 818-28.
132. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels, International Diabetes Federation, 2012.
133. Standards of medical care in diabetes--2017. *Diabetes Care*, 2017. 40(Supplement 1): p. S48-S56.
134. Nathan, D.M., et al., Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008. 31(8): p. 1473-8.
135. NGS, P., Factors that Interfere with HbA1c Test Results <http://www.ngsp.org/factors.asp2014> [updated January, 2014], 2014.
136. Little, R.R. and W.L. Roberts, A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol*, 2009. 3(3): p. 446-51.
137. Panzer, S., et al., Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*, 1982. 59(6): p. 1348-50.
138. Sundaram, R.C., et al., Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment. *Biomed Pharmacother*, 2007. 61(10): p. 682-5.

139. Hashimoto, K., et al., A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*, 2008. 31(10): p. 1945-8.
140. Roohk, H.V. and A.R. Zaidi, A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2008. 2(6): p. 1114-21.
141. Zheng, C.M., et al., Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*, 2012. 413(19-20): p. 1555-61.
142. Inaba, M., et al., Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(3): p. 896-903.
143. Whaley-Connell, A. and J.R. Sowers, Implications for glucose measures in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes*, 2014. 63(1): p. 45-7.
144. Selvin, E., et al., Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death. *Circulation*, 2015. 132(4): p. 269-77.
145. Jun, J.E., et al., The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. 14: p. 70.
146. Wu, W.C., et al., Serum Glycated Albumin to Guide the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *PLoS One*, 2016. 11(1): p. e0146780.
147. Schleicher, E.D., et al., Specific glycation of albumin depends on its half-life. *Clin Chem*, 1993. 39(4): p. 625-8.
148. Tahara, Y., Analysis of the method for conversion between levels of HbA1c and glycosylated albumin by linear regression analysis using a measurement error model. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. 84(3): p. 224-9.
149. Kashiwagi, A., et al., International clinical harmonization of glycosylated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig*, 2012. 3(1): p. 39-40.
150. Seaquist, E.R., et al., Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(5): p. 1845-59.
151. Cobough, D.J., et al., Enhancing insulin-use safety in hospitals: Practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health Syst Pharm*, 2013. 70(16): p. 1404-13.
152. 中华, et al., 中国血糖监测临床应用指南(2015年版). *中华糖尿病杂志*, 2015. 7(10): p. 603-613.
153. 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: p. S1-3.
154. 中華民國糖尿病衛教學會 2013 連續性葡萄糖監測指南. 2013.
155. Cheng, A.Y., Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1: p. S1-3.
156. Wang, R.H., et al., Patient empowerment interacts with health literacy to

- associate with subsequent self-management behaviors in patients with type 2 diabetes: A prospective study in Taiwan. *Patient Educ Couns*, 2016. 99(10): p. 1626-31.
157. Chen, M.F., et al., Efficacy of an empowerment program for Taiwanese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Appl Nurs Res*, 2015. 28(4): p. 366-73.
158. Wong, C.K., et al., Patient Empowerment Programme in primary care reduced all-cause mortality and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(2): p. 128-35.
159. Standards of medical care in diabetes--2017. *Diabetes care* 2017, 2017. 40(Suppl 1): p. S33-43.
160. Vasan, S.K., et al., A prospective assessment of dietary patterns in Muslim subjects with type 2 diabetes who undertake fasting during Ramadan. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. 16(4): p. 552-7.
161. Ji, L., et al., Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: Results from COMPASS. *J Diabetes*, 2017. 9(5): p. 495-501.
162. Gao, L., 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: p. 88-93.
163. Yuan, L., et al., Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients in China: current status and influential factors. *Chin Med J (Engl)*, 2014. 127(2): p. 201-207.
164. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan *Endocrine Practice*. 2015. 21(No. Supplement 1).
165. Brussels, I.D.F., Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.
166. Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. Brussels, International Diabetes Federation,, 2009.
167. Malanda, U.L., et al., Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: p. CD005060.
168. Farmer, A.J., 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*, 2012. 344: p. e486.
169. Poolsup, N., N. Suksomboon, and S. Rattanasookchit, Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther*, 2009. 11(12): p. 775-84.
170. Towfigh, A., et al., Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care*, 2008. 14(7): p. 468-75.

171. 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. Brussels, International Diabetes Federation, 2011.
172. Polonsky, W.H., 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(2): p. 262-7.
173. Franciosi, M., et al., ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med*, 2011. 28(7): p. 789-96.
174. Duran, A., et al., Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes*, 2010. 2(3): p. 203-11.
175. Esposito, K., 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. *Ann Intern Med*, 2009. 151(5): p. 306-14.
176. Cespedes, E.M., et al., Multiple Healthful Dietary Patterns and Type 2 Diabetes in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*, 2016. 183(7): p. 622-33.
177. Ley, S.H., et al., Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 2014. 383(9933): p. 1999-2007.
178. Franz, M.J., 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. *J Acad Nutr Diet*, 2015. 115(9): p. 1447-63.
179. LM, D., et al., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr*, 2009. 89: p. 518-524.
180. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Bmj*, 2002. 325(7367): p. 746.
181. Bell, K.J., et al., Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*, 2016. 39(9): p. 1631-1634.
182. Bell, K.J., et al., Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 2015. 38(6): p. 1008-15.
183. Pan, Y., L.L. Guo, and H.M. Jin, Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(3): p. 660-6.
184. R, E., et al., PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013. 368: p. 1279-1290.
185. Harris, W.S., et al., Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease. *Circulation*, 2009. 119(6): p. 902-907.
186. Ros, E., Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2003. 78(3 Suppl): p. 617S-625S.

187. Forouhi, N.G., et al., Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med*, 2016. 13(7): p. e1002094.
188. Crochemore, I.C.C., et al., ω -3 Polyunsaturated fatty acid supplementation does not influence body composition, insulin resistance, and lipemia in women with type 2 diabetes and obesity. *Nutrition in Clinical Practice*, 2012. 27(4): p. 553-560.
189. Bosch, J., et al., n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 309-18.
190. Evert, A.B., et al., Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2014. 37(Supplement 1): p. S120-S143.
191. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care*, 2016. 40(Supplement 1): p. S33.
192. 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(12): p. 2282-2303.
193. Espeland, M.A., 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(6): p. 912-922.
194. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(2): p. 145-154.
195. AHA/ACSM Joint Position Statement: Recommendations for Cardiovascular Screening, Staffing, and Emergency Policies at Health/Fitness Facilities. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1998. 30(6): p. 1009-1018.
196. Lin, C.H., et al., Effects of a novel short-term continuous subcutaneous insulin infusion program evaluated by continuous glucose monitoring on young adult type 1 diabetic patients in Taiwan. *Endocr J*, 2011. 58(10): p. 835-40.
197. Lin, C.H., et al., Polymorphic basal rates of continuous subcutaneous insulin infusion among Taiwanese children with type 1 diabetes. *Biomed Res Int*, 2015. 2015:250656.(doi): p. 10.1155/2015/250656. Epub 2015 Jan 31.
198. Chiang, J.L., et al., Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2014. 37(7): p. 2034-54. doi: 10.2337/dc14-1140.
199. Nathan, D.M., et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005. 353(25): p. 2643-53.
200. Bergenstal, R.M., et al., Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 224-32. doi: 10.1056/NEJMoa1303576. Epub 2013 Jun 22.
201. DeWitt, D.E. and I.B. Hirsch, Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *Jama*, 2003. 289(17): p. 2254-64.
202. Rosenstock, J., et al., Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005. 28(4): p. 950-5.
203. Nathan, D.M., 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(14): p. 977-86.

204. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care.*, 2016. 39(5): p. 686-93. doi: 10.2337/dc15-1990. Epub 2016 Feb 9.
205. Coprogression of Cardiovascular Risk Factors in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.*, 2016. 39(9): p. 1621-30. doi: 10.2337/dc16-0502. Epub 2016 Jul 19.
206. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. 41(Suppl 1): p. S1-S157
207. Ashwell, S.G., J. Gebbie, and P.D. Home, Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med.*, 2006. 23(8): p. 879-86.
208. Pickup, J., M. Mattock, and S. Kerry, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.*, 2002. 324(7339): p. 705.
209. Bode, B.W., et al., Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care.*, 2015. 38(12): p. 2266-73. doi: 10.2337/dc15-0075. Epub 2015 Jul 15.
210. Gloyn, A.L., et al., Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.*, 2004. 350(18): p. 1838-49.
211. Babenko, A.P., et al., Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 2006. 355(5): p. 456-66.
212. Murphy, R., S. Ellard, and A.T. Hattersley, Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, 2008. 4(4): p. 200-13. doi: 10.1038/ncpendmet0778. Epub 2008 Feb 26.
213. Ting, W.H., et al., Improved diabetic control during oral sulfonlylurea treatment in two children with permanent neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2009. 22(7): p. 661-7.
214. Chang, W.L., et al., A novel mutation of KCNJ11 gene in a patient with permanent neonatal diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2014. 104(1): p. e29-32. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.058. Epub 2014 Jan 8.
215. Shyr, Y.M., Pancreas transplantation. *J Chin Med Assoc.*, 2009. 72(1): p. 4-9.
216. White, S.A., J.A. Shaw, and D.E. Sutherland, Pancreas transplantation. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1808-17.
217. Dean, P.G., et al., Pancreas transplantation. *Bmj*, 2017. 357: p. j1321.
218. Shapiro, A.M., et al., Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000. 343(4): p. 230-8.
219. Juang, J.H., Islet transplantation: an update. *Chang Gung Med J*, 2004. 27(1): p. 1-15.
220. Shapiro, A.M., et al., International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1318-30.
221. Ryan, E.A., et al., Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 2005. 54(7): p. 2060-9.

222. Shapiro, A.M., M. Pokrywczynska, and C. Ricordi, Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*, 2017. 13(5): p. 268-277.
223. Barton, F.B., et al., Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*, 2012. 35(7): p. 1436-45.
224. Rickels, M.R., et al., Islet cell hormonal responses to hypoglycemia after human islet transplantation for type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005. 54(11): p. 3205-11.
225. Lee, T.C., et al., The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant Proc*, 2005. 37(5): p. 2263-5.
226. Fiorina, P., et al., Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(8): p. 2150-8.
227. Fiorina, P., et al., Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): p. 1129-36.
228. Poggioni, R., et al., Quality of life after islet transplantation. *Am J Transplant*, 2006. 6(2): p. 371-8.
229. Hung, S.C., et al., Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(8): p. 605-14.
230. Bailey, C.J. and R.C. Turner, Metformin. *N Engl J Med*, 1996. 334(9): p. 574-9.
231. Salpeter, S.R., et al., Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(4): p. CD002967.
232. Shaw, J.S., R.L. Wilmot, and E.S. Kilpatrick, Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*, 2007. 24(10): p. 1160-3.
233. Wang, J.S., 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: p. 108-15.
234. Meinert, C.L., 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: p. Suppl:789-830.
235. 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(9131): p. 837-853.
236. Patel, A., et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2560-72.
237. Van de Laar, F.A., et al., Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD003639.
238. Chiasson, J.L., 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(4): p. 486-94.
239. Yang, W., 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(1): p. 46-55.

240. Wang, J.S., 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. *Clin Ther*, 2011. 33(12): p. 1932-42.
241. Holman, R.R., 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(11): p. 877-886.
242. Yki-Jarvinen, H., Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004. 351(11): p. 1106-18.
243. Home, P.D., et al., Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med*, 2007. 357(1): p. 28-38.
244. Singh, S., Y.K. Loke, and C.D. Furberg, Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care*, 2007. 30(8): p. 2148-53.
245. Kahn, S.E., et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006. 355(23): p. 2427-43.
246. Kernan, W.N., et al., Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016. 374(14): p. 1321-31.
247. Richter, B., et al., Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006739.
248. Raz, I., et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006. 49(11): p. 2564-71.
249. Goldstein, B.J., 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(8): p. 1979-87.
250. Amori, R.E., J. Lau, and A.G. Pittas, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007. 298(2): p. 194-206.
251. Tkac, I. and I. Raz, 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(2): p. 284-286.
252. Scirica, B.M., et al., Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1317-26.
253. White, W.B., et al., Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1327-35.
254. Green, J.B., et al., Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 373(3): p. 232-42.
255. Li, L., 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*, 2016. 352: p. i610.
256. Filion, K.B., et al., A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*, 2016. 374(12): p. 1145-54.
257. Vasilakou, D., et al., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 159(4): p. 262-74.
258. Zinman, B., et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type

- 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): p. 2117-28.
259. Wanner, C., et al., Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016. 375(4): p. 323-34.
260. Neal, B., et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017. 377(7): p. 644-657.
261. Kosiborod, M., et al., Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*, 2017: p. CIRCULATIONAHA.117.029190.
262. Garber, A.J., et al., Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2002. 4(3): p. 201-8.
263. Harris, S.B. and C.N. Lank, Recommendations from the Canadian Diabetes Association. 2003 guidelines for prevention and management of diabetes and related cardiovascular risk factors. *Can Fam Physician*, 2004. 50: p. 425-33.
264. 中華民國衛生署授食字第 1001404945 號公告「含 pioglitazone 成分藥品之再評估結果相關事宜」。
265. Blonde, L., et al., Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets- the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(6): p. 623-31.
266. Hirsch, I.B., Insulin analogues. *N Engl J Med*, 2005. 352(2): p. 174-83.
267. Kapellen, T.M., et al., Insulin pump treatment in children and adolescents with type 1 diabetes: experiences of the German working group for insulin pump treatment in pediatric patients. *Postgrad Med*, 2010. 122(3): p. 98-105.
268. Jabbour, S., Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract*, 2008. 62(6): p. 845-7.
269. Cryer, P.E., Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002. 45(7): p. 937-48.
270. Cobitz, A.R. and P. Ambery, 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. Response to Nathan et al. *Diabetes Care*, 2009. 32(5): p. e58; author reply e59.
271. Inzucchi, S.E., 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(1): p. 140-149.
272. Holman, R.R., et al., Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2007. 357(17): p. 1716-30.
273. Qayyum, R., et al., Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2008. 149(8): p. 549-59.
274. Ilag, L.L., et al., Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther*, 2007. 29 Spec No: p. 1254-70.

275. Aviles-Santa, L., J. Sinding, and P. Raskin, 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(3): p. 182-8.
276. Nauck, M.A., 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. *Journal of clinical investigation*, 1993. 91(1): p. 301.
277. Zander, M., et al., Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002. 359(9309): p. 824-30.
278. Nauck, M.A., Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*, 2011. 124(1 Suppl): p. S3-18.
279. Eng, J., et al., Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma* suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*, 1992. 267(11): p. 7402-5.
280. Knudsen, L.B., et al., Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*, 2000. 43(9): p. 1664-9.
281. Buse, J.B., et al., Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009. 374(9683): p. 39-47.
282. Malm-Erfjelt, M., et al., Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. *Drug Metab Dispos*, 2010. 38(11): p. 1944-53.
283. Jacobsen, L.V., et al., Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*, 2009. 68(6): p. 898-905.
284. Diamant, M., et al., Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014. 37(10): p. 2763-73.
285. Eng, C., 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(9961): p. 2228-34.
286. Marso, S.P., et al., Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016. 375(4): p. 311-22.
287. Marso, S.P., et al., Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(19): p. 1834-1844.
288. Mann, J.F.E., et al., Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017. 377(9): p. 839-848.
289. Ikramuddin, S., 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(21): p. 2240-9.
290. Lee, W.J., et al., Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(5): p. 945-52.

291. Lee, W.J., et al., Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index <35 kg/m². *Obes Surg*, 2011. 21(7): p. 889-95.
292. Dixon, J.B., 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(4): p. e127-34.
293. Huang, C.K., 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. *Obes Surg*, 2011. 21(9): p. 1344-9.
294. Pories, W.J., et al., Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 1995. 222(3): p. 339-50; discussion 350-2.
295. Buchwald, H., et al., Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004. 292(14): p. 1724-37.
296. Sjostrom, L., et al., Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 2007. 357(8): p. 741-52.
297. Hoerger, T.J., et al., Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33(9): p. 1933-9.
298. Lee, W.J., et al., Effects of obesity surgery on type 2 diabetes mellitus Asian patients. *World J Surg*, 2009. 33(9): p. 1895-903.
299. 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.
300. Buchwald, H., et al., Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 2009. 122(3): p. 248-256 e5.
301. Lee, W.J., et al., Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg*, 2011. 146(2): p. 143-8.
302. Mechanick, J.I., 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: p. 1-83.
303. Schauer, P.R., et al., Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 2003. 238(4): p. 467-84; discussion 84-5.
304. Lee, W.J., et al., Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery*, 2010. 147(5): p. 664-9.
305. Dixon, J.B., et al., Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013. 36(1): p. 20-6.
306. Lee, W.J., et al., Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis*, 2013. 9(3): p. 379-84.
307. Thaler, J.P. and D.E. Cummings, Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*, 2009. 150(6): p. 2518-25.
308. Bose, M., et al., Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg*, 2009. 19(2): p. 217-29.

309. Batterham, R.L. and D.E. Cummings, Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care*, 2016. 39(6): p. 893-901.
310. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*, 1992. 55(2 Suppl): p. 615S-619S.
311. Dixon, J.B., et al., Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2011. 28(6): p. 628-42.
312. Rubino, F., et al., Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 2016. 39(6): p. 861-77.
313. Buchwald, H., et al., Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 2007. 142(4): p. 621-32; discussion 632-5.
314. Mechanick, J.I., 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(S1).
315. Buse, J.B., et al., How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*, 2009. 32(11): p. 2133-5.
316. Pournaras, D.J., et al., Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg*, 2012. 99(1): p. 100-3.
317. Chikunguwo, S.M., et al., Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 2010. 6(3): p. 254-9.
318. Heber, D., et al., Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(11): p. 4823-43.
319. Inzucchi, S.E., 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(6): p. 1364-79.
320. Padwal, R.S., et al., Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care*, 2011. 34(6): p. 1295-300.
321. Kashyap, S.R. and P. Schauer, Clinical considerations for the management of residual diabetes following bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(9): p. 773-79.
322. Khanna, V. and S.R. Kashyap, Clinical Management of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery. *Curr Atheroscler Rep*, 2015. 17(10): p. 59.
323. Huang, C.C., 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(5): p. 746-51.
324. Kao, Y., et al., Subsequent mortality after hyperglycemic crisis episode in the non-elderly: a national population-based cohort study. *Endocrine*, 2016. 51(1): p. 72-82.

325. Kitabchi, A.E., et al., Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2001. 24(1): p. 131-53.
326. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2001. 24(1): p. 154-61.
327. Fayfman, M., F.J. Pasquel, and G.E. Umpierrez, Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*, 2017. 101(3): p. 587-606.
328. Dhatriya, K.K. and P. Vellanki, Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep*, 2017. 17(5): p. 33.
329. Kitabchi, A.E., et al., Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1335-43.
330. Umpierrez, G. and M. Korytkowski, Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(4): p. 222-32.
331. Modi, A., A. Agrawal, and F. Morgan, Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Curr Diabetes Rev*, 2016.
332. Munro, J.F., et al., Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*, 1973. 2(5866): p. 578-80.
333. Savage, M.W., et al., Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*, 2011. 28(5): p. 508-15.
334. Hillier, T.A., R.D. Abbott, and E.J. Barrett, Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*, 1999. 106(4): p. 399-403.
335. Crandall, E.D., Letter: Serum sodium response to hyperglycemia. *N Engl J Med*, 1974. 290(8): p. 465.
336. Wang, C.Y., 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(1): p. 61-7.
337. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, G., et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2545-59.
338. Group, A.S., et al., Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011. 364(9): p. 818-28.
339. Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010. 363(15): p. 1410-8.
340. Whitmer, R.A., et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009. 301(15): p. 1565-72.
341. Hung, Y.C., et al., Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int*, 2017. 28(7): p. 2053-2060.
342. Skyler, J.S., 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(2): p. 351-7.
343. Seaquist, E.R., et al., Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2013. 36(5): p. 1384-95.
 344. Punthakee, Z., 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(4): p. 787-93.
 345. Pandya, N., S. Thompson, and U. Sambamoorthi, 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(9): p. 663-9.
 346. Cryer, P.E., et al., Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(3): p. 709-28.
 347. Hsieh, M.C., et al., Remission of diabetic nephropathy in type 2 diabetic Asian population: role of tight glucose and blood pressure control. *Eur J Clin Invest*, 2011. 41(8): p. 870-8.
 348. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. Brussels, International Diabetes Federation,, 2013.
 349. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes care* 2015, 2015. 38: p. S49-S57.
 350. So, W.Y., et al., Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2006. 29(9): p. 2046-52.
 351. Ibsen, H., et al., Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens*, 2004. 22(9): p. 1805-11.
 352. Hsieh, M.C., et al., Chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease in Chinese with type 2 diabetes. *Am J Nephrol*, 2008. 28(2): p. 317-23.
 353. Cushman, W.C., et al., Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010. 362(17): p. 1575-85.
 354. Cooper-DeHoff, R.M., et al., Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*, 2010. 304(1): p. 61-8.
 355. Mancia, G. and G. Grassi, Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: pro side of the argument. *Hypertension*, 2014. 63(1): p. 29-36.
 356. Verdecchia, P., et al., Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: con side of the argument. *Hypertension*, 2014. 63(1): p. 37-40.
 357. Emdin, C.A., et al., Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2015. 313(6): p. 603-15.
 358. Brunstrom, M. and B. Carlberg, Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Bmj*, 2016. 352: p. i717.
 359. Park, S., et al., Target Blood Pressure in Patients with Diabetes: Asian Perspective. *Yonsei Med J*, 2016. 57(6): p. 1307-11.
 360. James, P.A., 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(5): p. 507-20.
361. Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017 Jan, 2017. 40(Supplement 1): p. S75-S87.
362. Chiang, C.E., 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 Cardiol Sin*, 2017. 33(3): p. 213-225.
363. Whelton, P.K., 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. *J Am Coll Cardiol*, 2017.
364. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. 41(Suppl 1): p. S86-S104.
365. Bobrie, G., et al., Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*, 2001. 161(18): p. 2205-11.
366. Sega, R., 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(14): p. 1777-83.
367. Berl, T., et al., Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(7): p. 2170-9.
368. de Zeeuw, D., et al., Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*, 2004. 110(8): p. 921-7.
369. Sarafidis, P.A., N. Khosla, and G.L. Bakris, Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *American journal of kidney diseases*, 2007. 49(1): p. 12-26.
370. Ong, K.L., P.J. Barter, and D.D. Waters, Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J*, 2014. 167(4): p. 421-8.
371. Turnbull, F., et al., 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(7653): p. 1121-3.
372. Turner, R.C., et al., Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj*, 1998. 316(7134): p. 823-8.
373. Kirby, R.W., et al., Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr*, 1981. 34(5): p. 824-9.
374. Anderson, J.W., et al., Lipid responses of hypercholesterolemic men to oat-bran and wheat-bran intake. *Am J Clin Nutr*, 1991. 54(4): p. 678-83.
375. Anderson, J.W., et al., Oat-bran cereal lowers serum total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr*, 1990. 52(3): p. 495-9.

376. Anderson, J.W., et al., Serum lipid response of hypercholesterolemic men to single and divided doses of canned beans. *Am J Clin Nutr*, 1990. 51(6): p. 1013-9.
377. Anderson, J.W., et al., Hypocholesterolemic effects of oat-bran or bean intake for hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr*, 1984. 40(6): p. 1146-55.
378. Jellinger, P.S., 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(Suppl 2): p. 1-87.
379. Kearney, P.M., 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(9607): p. 117-25.
380. Colhoun, H.M., 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(9435): p. 685-96.
381. Knopp, R.H., et al., 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). *Diabetes Care*, 2006. 29(7): p. 1478-85.
382. Sever, P.S., 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(5): p. 1151-7.
383. Shepherd, J., 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(6): p. 1220-6.
384. Goldberg, R.B., 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(23): p. 2513-9.
385. Collins, R., 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(9374): p. 2005-16.
386. Pyorala, K., 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(4): p. 614-20.
387. Keech, A., 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(9500): p. 1849-61.
388. Tseng, C.H., et al., Independent association between triglycerides and coronary artery disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol*, 2006. 111(1): p. 80-5.
389. Barzi, F., et al., A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Ann Epidemiol*, 2005. 15(5): p. 405-13.

390. Miller, M., et al., Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(20): p. 2292-333.
391. Cannon, C.P., et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015. 372(25): p. 2387-97.
392. Ginsberg, H.N., et al., Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010. 362(17): p. 1563-74.
393. Sacks, F.M., V.J. Carey, and J.C. Fruchart, Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010. 363(7): p. 692-4; author reply 694-5.
394. Zhang, X.L., et al., Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*, 2015. 13: p. 123.
395. Moriarty, P.M., 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(6): p. 554-61.
396. Boden, W.E., et al., Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011. 365(24): p. 2255-67.
397. Colwell, J.A., Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004. 4(2): p. 87-106.
398. Group, S.C.o.t.P.s.H.S., Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. *N Engl J Med*, 1989. 321: p. 129-135.
399. Kassoff, A., et al., Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*, 1992. 268(10): p. 1292-1300.
400. Hansson, L., 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. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. 351(9118): p. 1755-62.
401. de Gaetano, G., Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*, 2001. 357(9250): p. 89-95.
402. Ogawa, H., et al., Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008. 300(18): p. 2134-41.
403. Belch, J., 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: p. a1840.
404. Baigent, C., 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(9678): p. 1849-60.
405. Association, A.D., Anti-platelet agents. *Diabetes Care* 2010, 2010. 33(suppl 1): p. S32.
406. Huxley, R.R., et al., Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(3): p. 198-206.

407. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014. 57(8): p. 1542-51.
408. Kalyani, R.R., et al., Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*, 2014. 37(3): p. 830-8.
409. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014. 383(9933): p. 1973-80.
410. Association, A.D., Anti-platelet agents. *Diabetes Care*, 2016. 39(suppl 1): p. S. 66.
411. Mora, S., J.M. Ames, and J.E. Manson, Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Shared Decision Making in Clinical Practice. *JAMA*, 2016. 316(7): p. 709-10.
412. Bhatt, D.L., et al., Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002. 90(6): p. 625-8.
413. Angiolillo, D.J., Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*, 2009. 32(4): p. 531-40.
414. Connolly, S.J., et al., Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 360(20): p. 2066-78.
415. Pignone, M., et al., Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(25): p. 2878-86.
416. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Bmj*, 1994. 308(6921): p. 81-106.
417. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, 2002. 324(7329): p. 71-86.
418. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. 348(9038): p. 1329-39.
419. Angiolillo, D.J., et al., Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(2): p. 298-304.
- 420.9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*, 2016. 40(Supplement 1): p. S75-S87.
421. Wing, R.R., et al., Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 145-54.
422. Braunwald, E., et al., Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004. 351(20): p. 2058-68.
423. Yusuf, S., 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(9644): p. 1174-83.
424. Kezerashvili, A., K. Marzo, and J. De Leon, 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(1): p. 77-84.
425. Zannad, F., et al., Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015. 385(9982): p. 2067-76.
426. 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(9131): p. 854-65.
427. Dormandy, J.A., 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(9493): p. 1279-89.
428. Neal, B., et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017.
429. Marso, S.P., et al., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1834-1844.
430. Hsieh, F.I., 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(11): p. 1116-23.
431. Hsieh, F.I. and H.Y. Chiou, Stroke: morbidity, risk factors, and care in taiwan. *J Stroke*, 2014. 16(2): p. 59-64.
432. Tsai, C.F., et al., Risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese vs. Caucasians: Systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 2015. 10(4): p. 485-93.
433. Kernan, W.N., et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014. 45(7): p. 2160-236.
434. Chen, R., B. Ovbiagele, and W. Feng, Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*, 2016. 351(4): p. 380-6.
435. Lee, M., et al., Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *Bmj*, 2012. 344: p. e3564.
436. Selvin, E., et al., Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*, 2010. 362(9): p. 800-11.
437. Miettinen, H., et al., Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*, 1996. 27(11): p. 2033-9.
438. Toyry, J.P., et al., Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*, 1996. 27(8): p. 1316-8.

439. Gaede, P., et al., Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003. 348(5): p. 383-93.
440. Capes, S.E., et al., Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 2001. 32(10): p. 2426-32.
441. Dungan, K.M., S.S. Braithwaite, and J.C. Preiser, Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1798-807.
442. Baird, T.A., et al., Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 2003. 34(9): p. 2208-14.
443. Boasser, M., The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008. 25(5): p. 457-507.
444. Jauch, E.C., et al., Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. 44(3): p. 870-947.
445. Norgren, L., et al., Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007. 45 Suppl S: p. S5-67.
446. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(12): p. 3333-41.
447. Grant, P., E. Chairperson, and S. Germany, ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2013. 34(39): p. 3035-87.
448. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69: p. e71-126.
449. Fong, D.S., et al., Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2004. 27(10): p. 2540-53.
450. Kempner, J.H., et al., The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122(4): p. 552-63.
451. Solomon, S.D., et al., Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017. 40(3): p. 412-418.
452. Ciulla, T.A., A.G. Amador, and B. Zinman, Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 2003. 26(9): p. 2653-64.
453. Nathan, D.M., et al., Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017. 376(16): p. 1507-1516.
454. Younis, N., 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(9353): p. 195-200.
455. Chew, E.Y., et al., Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010. 363(3): p. 233-44.
456. Gubitosi-Klug, R.A., et al., Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol*, 2016. 134(2): p. 137-45.
457. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *The Diabetic*

- Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*, 1976. 81(4): p. 383-96.
458. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*, 1985. 103(12): p. 1796-806.
459. Gross, J.G., et al., Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314(20): p. 2137-46.
460. Mitchell, P., et al., The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011. 118(4): p. 615-25.
461. Elman, M.J., et al., Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011. 118(4): p. 609-14.
462. Nguyen, Q.D., et al., Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012. 119(4): p. 789-801.
463. Tuttle, K.R., et al., Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, 2014. 37(10): p. 2864-83.
464. Afkarian, M., et al., Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*, 2016. 316(6): p. 602-10.
465. de Boer, I.H., Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 2014. 37(1): p. 24-30.
466. Saran, R., et al., US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67(3 Suppl 1): p. Svi, S1-305.
467. Yang, W.C. and S.J. Hwang, Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23(12): p. 3977-82.
468. National Kidney Foundation, KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013. Supple 3: p. 1-150.
469. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. 41(Suppl 1): p. S105-S118.
470. Kramer, H.J., et al., Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2003. 289(24): p. 3273-7.
471. Thomas, M.C., 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(8): p. 1497-502.
472. Penno, G., et al., Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2011. 29(9): p. 1802-9.
473. Shimizu, M., et al., Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric

- renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*, 2014. 18(2): p. 305-12.
474. Hsieh, Y.T., et al., Subnormal Estimated Glomerular Filtration Rate Strongly Predict Incident Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Chinese Population With Normoalbuminuria. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(2): p. e2200.
475. Retnakaran, R., et al., Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1832-9.
476. Keane, W.F., et al., Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(4): p. 761-7.
477. Jardine, M.J., et al., Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*, 2012. 60(5): p. 770-8.
478. Russo, G.T., 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(12): p. 2278-2287.
479. Hsu, C.C., et al., HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia*, 2012. 55(12): p. 3163-72.
480. Hsu, C.C., et al., Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2011. 34(4): p. 982-7.
481. Chung, H.F., et al., Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. *J Diabetes*, 2017. 9(11): p. 983-993.
482. Hsu, C.C., et al., Cigarette smoking and proteinuria in Taiwanese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2010. 27(3): p. 295-302.
483. Sheen, Y.J., et al., Systolic blood pressure as a predictor of incident albuminuria and rapid renal function decline in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 2014. 28(6): p. 779-84.
484. Hung, C.C., et al., Diabetic Retinopathy and Clinical Parameters Favoring the Presence of Diabetic Nephropathy could Predict Renal Outcome in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 1236.
485. Hsu, Y.C., et al., Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*, 2014. 59(4): p. 1293-302.
486. Wen, C.P., et al., Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int*, 2017. 92(2): p. 388-396.
487. de Boer, I.H., et al., Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2011. 365(25): p. 2366-76.
488. 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(10): p. 793-800.
489. Zoungas, S., 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(6): p. 431-437.
490. Gerstein, H.C., et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2545-59.
491. Papademetriou, V., et al., Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*, 2015. 87(3): p. 649-59.
492. Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010. 363(15): p. 1410-8.
493. Siraj, E.S., et al., Insulin Dose and Cardiovascular Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*, 2015. 38(11): p. 2000-8.
494. Lee, Y.L., et al., The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. 108(3): p. 448-55.
495. Shurraw, S., et al., Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2011. 171(21): p. 1920-7.
496. Heerspink, H.J., et al., Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(1): p. 368-375.
497. Avogaro, A. and G.P. Fadini, The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*, 2014. 37(10): p. 2884-94.
498. Food, U. and D. Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. US Department of Health and Human Services 2016; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>.
499. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018. 41(Suppl 1): p. S73-S85.
500. Neumiller, J.J., R.Z. Alicic, and K.R. Tuttle, Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(8): p. 2263-2274.
501. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj*, 1998. 317(7160): p. 703-13.
502. Leehey, D.J., et al., BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. 10(12): p. 2159-69.
503. de Boer, I.H., et al., Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017. 40(9): p. 1273-1284.
504. Brenner, B.M., et al., Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001. 345(12): p. 861-9.
505. Lewis, E.J., 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(12): p. 851-60.
506. Parving, H.H., et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic

- nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001. 345(12): p. 870-8.
507. Catapano, A.L., 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 Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016. 253: p. 281-344.
508. Pop-Busui, R., et al., Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017. 40(1): p. 136-154.
509. Martin, C.L., et al., Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 2014. 37(1): p. 31-8.
510. Lacigova, S., et al., The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016. 160(1): p. 111-7.
511. Cha, S.A., et al., Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*, 2016. 11(10): p. e0164807.
512. Pop-Busui, R., 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(7): p. 1578-84.
513. Wang, C.L., et al., Foot complications in people with diabetes: a community-based study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2000. 99(1): p. 5-10.
514. Hsu, W.C., et al., Two-stage community-based screening model for estimating prevalence of diabetic polyneuropathy (KCIS no. 6). *Neuroepidemiology*, 2005. 25(1): p. 1-7.
515. Yang, C.P., et al., Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(42): p. e1783.
516. Lee, C.M., et al., Insufficient early detection of peripheral neurovasculopathy and associated factors in rural diabetes residents of Taiwan: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*, 2014. 14: p. 89.
517. Asghar, O., et al., Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2014. 37(9): p. 2643-6.
518. Ziegler, D., et al., Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008. 31(3): p. 464-9.
519. Malik, R.A., et al., Perceptions of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in South-East Asia: Results from Patient and Physician Surveys. *Adv Ther*, 2017. 34(6): p. 1426-1437.
520. Balducci, S., et al., Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2006. 20(4): p. 216-23.
521. Ahn, S. and R. Song, Effects of Tai Chi Exercise on glucose control, neuropathy

- scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Altern Complement Med*, 2012. 18(12): p. 1172-8.
522. Lai, Y.J., et al., Incidence and risk factors of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes in Taiwan, 2001-2010. *J Diabetes*, 2015. 7(2): p. 260-7.
523. Armstrong, D.G., A.J.M. Boulton, and S.A. Bus, Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*, 2017. 376(24): p. 2367-2375.
524. Vinik, A.I., CLINICAL PRACTICE. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med*, 2016. 374(15): p. 1455-64.
525. Bobirca, F., et al., The New Prognostic-Therapeutic Index for Diabetic Foot Surgery--Extended Analysis. *Chirurgia (Bucur)*, 2016. 111(2): p. 151-5.
526. Lazzarini, P.A., et al., Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2015. 5(11): p. e008544.
527. Age-Adjusted Hospital Discharge Rates for Nontraumatic Lower Extremity Amputation per 1,000 Diabetic Population, by Race, United States, 1980-2003. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
528. Lipsky, B.A., et al., Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(7): p. 885-910.
529. Schaper, N.C., Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004. 20 Suppl 1: p. S90-5.
530. Chen, I.W., et al., Clinical Characteristics and Risk Factor Analysis for Lower-Extremity Amputations in Diabetic Patients With Foot Ulcer Complicated by Necrotizing Fasciitis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(44): p. e1957.
531. Aragon-Sanchez, J., B.A. Lipsky, and J.L. Lazaro-Martinez, Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med*, 2011. 28(2): p. 191-4.
532. Ger, R., Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. *Surg Gynecol Obstet*, 1984. 158(3): p. 213-5.
533. Lepantalo, M., F. Biancari, and E. Tukiainen, Never amputate without consultation of a vascular surgeon. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000. 16 Suppl 1: p. S27-32.
534. O'Meara, S.M., et al., Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg*, 2001. 88(1): p. 4-21.
535. Raymakers, J.T., et al., The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med*, 2001. 18(3): p. 229-34.
536. Senneville, E., et al., Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 2008. 31(4): p. 637-42.
537. Ince, P., F.L. Game, and W.J. Jeffcoate, Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and ulcer area. *Diabetes Care*, 2007. 30(3): p. 660-3.
538. Elgzyri, T., et al., Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur*

- J Vasc Endovasc Surg, 2014. 48(4): p. 440-6.
539. Schaper, N.C., 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 Metab Res Rev*, 2012. 28 Suppl 1: p. 218-24.
540. Brownrigg, J.R., 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 Metab Res Rev*, 2016. 32 Suppl 1: p. 128-35.
541. Wallin, L., H. Bjornsson, and A. Stenstrom, Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers. *Acta Orthop Scand*, 1989. 60(1): p. 40-4.
542. Sumpio, B.E., et al., Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 2013. 58(3): p. 814-26.
543. Hinchliffe, R.J., et al., Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016. 32 Suppl 1: p. 136-44.
544. Prompers, L., 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(1): p. 18-25.
545. McDermott, M.M., et al., Home-based walking exercise in peripheral artery disease: 12-month follow-up of the GOALS randomized trial. *J Am Heart Assoc*, 2014. 3(3): p. e000711.
546. Niazi, K., T.H. Khan, and K.A. Easley, Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006. 68(5): p. 788-92.
547. Singh, S., et al., Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*, 2014. 19(4): p. 307-314.
548. Takahara, M., 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(12): p. 2538-42.
549. Kumbhani, D.J., et al., Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*, 2014. 35(41): p. 2864-72.
550. Vogel, T.R., et al., Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013. 6(6): p. 694-700.
551. Monteiro-Soares, M., et al., Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012. 28(7): p. 574-600.
552. Rizzo, L., et al., Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012. 11(1): p. 59-64.
553. Lavery, L.A., et al., Shear-reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. *Adv Skin Wound Care*, 2012. 25(11): p. 519-24; quiz 525-6.
554. Apelqvist, J., J. Larsson, and C.D. Agardh, The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic

- foot ulcers. *J Diabet Complications*, 1990. 4(1): p. 21-5.
555. Schousboe, J.T., et al., Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*, 2013. 16(4): p. 455-66.
556. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994. 843: p. 1-129.
557. Rakei, A., et al., Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2008. 34(3): p. 193-205.
558. Nicodemus, K.K. and A.R. Folsom, Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*, 2001. 24(7): p. 1192-7.
559. Shah, V.N., C.S. Shah, and J.K. Snell-Bergeon, Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*, 2015. 32(9): p. 1134-42.
560. Chau, D.L., S.V. Edelman, and M. Chandran, Osteoporosis and diabetes. *Curr Diab Rep*, 2003. 3(1): p. 37-42.
561. Moayeri, A., et al., Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 2017. 13: p. 455-468.
562. Hung, Y.C., et al., Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int*, 2017.
563. Walsh, J.S. and T. Vilaca, Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int*, 2017. 100(5): p. 528-535.
564. Watts, N.B., et al., Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(1): p. 157-66.
565. Taylor, S.I., J.E. Blau, and K.I. Rother, Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(1): p. 8-10.
566. 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(4): p. 427-44.
567. Li, C.I., et al., Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res*, 2015. 30(7): p. 1338-46.
568. Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. 2013 [cited 2017 June 10, 2017]; Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html>.
569. Gillespie, L.D., et al., Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): p. Cd007146.
570. Martins, D., et al., Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2007. 167(11): p. 1159-65.
571. Shanbhogue, V.V., et al., Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4(2): p. 159-73.
572. Mannucci, E. and I. Dicembrini, Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2015. 12(2): p. 130-4.

573. Lang, N.P. and J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volume Set 2015: John Wiley & Sons.
574. Klokkevoeld, P.R., M.G. Newman, and H.H. Takei, *Carranza's clinical periodontology* 2015: Elsevier Saunders.
575. 糖尿病患口腔照護 2013 臨床指引 . 社團法人中華民國糖尿病衛教學會, 2013.
576. Tseng, C.H., Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care*, 2004. 27(7): p. 1605-9.
577. Tseng, C.H., C.K. Chong, and T.Y. Tai, Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006. *Diabetologia*, 2009. 52(2): p. 240-6.
578. Tseng, C.H., Diabetes and risk of prostate cancer: a study using the National Health Insurance. *Diabetes Care*, 2011. 34(3): p. 616-21.
579. Tseng, C.H., Diabetes conveys a higher risk of gastric cancer mortality despite an age-standardised decreasing trend in the general population in Taiwan. *Gut*, 2011. 60(6): p. 774-9.
580. Tseng, C.H., Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia*, 2011. 54(8): p. 2009-15.
581. Tseng, C.H., Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167(3): p. 409-16.
582. Tseng, C.H., C.J. Chen, and J.R. Landolph, Jr., Diabetes and cancer: epidemiological, clinical, and experimental perspectives. *Exp Diabetes Res*, 2012. 2012: p. 101802.
583. Tseng, C.H., Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One*, 2012. 7(12): p. e53096.
584. Lin, H.W. and C.H. Tseng, A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol*, 2014. 2014: p. 719578.
585. Tseng, C.H., Metformin and endometrial cancer risk in Chinese women with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Gynecol Oncol*, 2015. 138(1): p. 147-53.
586. Tseng, C.H., Type 2 Diabetes Mellitus and Kidney Cancer Risk: A Retrospective Cohort Analysis of the National Health Insurance. *PLoS One*, 2015. 10(11): p. e0142480.
587. Tseng, C.H., K.Y. Lee, and F.H. Tseng, An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2015. 33(1): p. 67-124.
588. Tseng, C.H., Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. *Eur J Cancer*, 2016. 52: p. 19-25.
589. Ng, M., et al., 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 2013. *Lancet*, 2014. 384(9945): p. 766-81.
590. Tsai, W.L., et al., Impact of obesity on medical problems and quality of life in Taiwan. *Am J Epidemiol*, 2004. 160(6): p. 557-65.
591. Tseng, C.H., Body mass index and blood pressure in adult type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J*, 2007. 71(11): p. 1749-54.
592. Shimokawa, S., H.H. Chang, and P. Pinstrup-Andersen, Understanding the differences in obesity among working adults between Taiwan and China. *Asia Pac*

- J Clin Nutr, 2009. 18(1): p. 88-95.
593. Delahanty, L.M. and D.M. Nathan, Implications of the diabetes prevention program and Look AHEAD clinical trials for lifestyle interventions. J Am Diet Assoc, 2008. 108(4 Suppl 1): p. S66-72.
594. Williamson, D.F., et al., Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care, 2000. 23(10): p. 1499-504.
595. Nathan, D.M., 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(1): p. 193-203.
596. 肥胖治療之最新進展 [article online]. [cited 2013 Jan 1]; Available from: <http://www.obesity.org.tw/DB/Jour/1/20010501/1.pdf>.
597. Association, A.D., 7. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care, 2017. 40(Supplement 1): p. S57-S63.
598. Zhou, Y.H., et al., Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One, 2012. 7(6): p. e39062.
599. Lu, C.L., et al., Epidemiology of childhood Type 1 diabetes in Taiwan, 2003 to 2008. Diabet Med, 2014. 31(6): p. 666-73.
600. BM, S., J. N., and Diabetes mellitus, In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW 3rd, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Ed, 2015: p. P 2760-2790.
601. Chen, Y.C., et al., Clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus in Taiwanese children aged younger than 6 years: A single-center experience. J Formos Med Assoc, 2017. 116(5): p. 340-344.
602. 黃富源, 黃世鑫, 和 許瓊心, 糖尿病性酮酸中毒的腹痛: 四病例報告, in 中兒醫誌 (台兒醫誌) 1990. p. 191-195.
603. Hirsch, I.B., 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(11): p. 2174-81.
604. Redon, I., et al., Changes in insulin therapy regimens over 10 yr in children and adolescents with type 1 diabetes attending diabetes camps. Pediatr Diabetes, 2014. 15(5): p. 329-35.
605. Keenan, D.B., et al., Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. J Diabetes Sci Technol, 2009. 3(5): p. 1207-14.
606. McGarraugh, G., Alarm characterization for a continuous glucose monitor that replaces traditional blood glucose monitoring. J Diabetes Sci Technol, 2010. 4(1): p. 49-56.
607. Chang, L.Y., et al., Type 2 diabetes and obesity in children and adolescents: experience from studies in Taiwanese population. Curr Diabetes Rev, 2006. 2(2): p. 185-93.
608. Pinhas-Hamiel, O. and P. Zeitler, The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr, 2005. 146(5): p. 693-700.

609. Dabelea, D., et al., Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. 28(4): p. 709-29, viii.
610. Pettitt, D.J., et al., Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*, 2014. 37(2): p. 402-8.
611. Wei, J.N., et al., Detailed family history of diabetes identified children at risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes*, 2010. 11(4): p. 258-64.
612. Wei, J.N., et al., Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. 15(6): p. 1609-16.
613. Li, H.Y., et al., Hypertension and hypercholesterolemia aggregate in nondiabetic children and adolescents with higher fasting plasma glucose levels. *Pediatr Diabetes*, 2011. 12(1): p. 41-9.
614. Zeitler, P., et al., A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012. 366(24): p. 2247-56.
615. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979. 28(12): p. 1039-1057.
616. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 2013. 122(2 Pt 1): p. 406-416.
617. Standards of medical care in diabetes--2017. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(Supplement 1): p. S18-S20.
618. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 103(3): p. 341-63.
619. Metzger, B.E., et al., Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
620. Dabelea, D., et al., Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 2000. 49(12): p. 2208-11.
621. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2017. 130(1): p. e17-e37.
622. Guerin, A., R. Nisenbaum, and J.G. Ray, Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30(7): p. 1920-5.
623. Jensen, D.M., et al., Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(6): p. 1046-8.
624. Coustan, D.R., et al., Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*, 1989. 73(4): p. 557-61.
625. Moyer, V.A., Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014. 160(6): p. 414-20.
626. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 144(7): p. 768-73.
627. O'Sullivan, J.B. and C.M. Mahan, CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE

- TEST IN PREGNANCY. *Diabetes*, 1964. 13: p. 278-85.
628. Duran, A., 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(9): p. 2442-50.
629. Wu, E.T., 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(1): p. 121-6.
630. Hung, T.H. and T.T. Hsieh, 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(3): p. e0122261.
631. Agarwal, M.M., G.S. Dhatt, and S.M. Shah, Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*, 2010. 33(9): p. 2018-2020.
632. Zhu, W.W., et al., Fasting plasma glucose at 24-28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China. *Diabetes Care*, 2013. 36(7): p. 2038-2040.
633. Trujillo, J., et al., Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 105(3): p. 322-6.
634. Kuo, C.H., et al., Screening gestational diabetes mellitus: The role of maternal age. *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0173049.
635. Blumer, I., et al., Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(11): p. 4227-49.
636. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(2 Pt 1): p. 358-69.
637. Nielsen, G.L., M. Moller, and H.T. Sorensen, 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(12): p. 2612-6.
638. Suhonen, L., V. Hiilesmaa, and K. Teramo, Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2000. 43(1): p. 79-82.
639. Maresh, M.J., et al., Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38(1): p. 34-42.
640. Metzger, B.E., et al., Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S251-60.
641. Nielsen, L.R., et al., HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*, 2004. 27(5): p. 1200-1.
642. Mosca, A., et al., Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*, 2006. 52(6): p. 1138-43.
643. Hiramatsu, 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. *Endocr J*, 2012. 59(2): p. 145-51.
644. Sugawara, D., et al., Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy. *Pediatr Neonatol*, 2016. 57(6): p. 496-500.
645. Sugawara, D., et al., Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017: p. 1-6.
646. Bain, E., et al., Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(4): p. Cd010443.
647. Koivusalo, S.B., et al., Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2016. 39(1): p. 24-30.
648. Crowther, C.A., et al., Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2477-86.
649. Hartling, L., 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. *Ann Intern Med*, 2013. 159(2): p. 123-9.
650. Hod, M., et al., The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. 131 Suppl 3: p. S173-211.
651. Eyal, S., et al., Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos*, 2010. 38(5): p. 833-40.
652. Vanky, E., 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(12): p. E448-55.
653. Gui, J., Q. Liu, and L. Feng, Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013. 8(5): p. e64585.
654. Balsells, M., et al., Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2015. 350: p. h102.
655. Hebert, M.F., et al., Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*, 2009. 85(6): p. 607-14.
656. Langer, O., et al., A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000. 343(16): p. 1134-8.
657. Dhulkotia, J.S., et al., Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203(5): p. 457.e1-9.
658. Carron Brown, S., et al., Effect of management policy upon 120 Type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. *Diabet Med*, 1999. 16(7): p. 573-8.
659. Chi, M.J., et al., Association of New-Onset Diabetes Mellitus in Older People and

- Mortality in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. *J Nutr Health Aging*, 2017. 21(2): p. 227-232.
660. Lu, F.P., et al., Sex differences in the impact of diabetes on the risk of geriatric conditions. *Geriatr Gerontol Int*, 2013. 13(1): p. 116-22.
661. Wu, C.H., et al., Diabetes mellitus and functional impairment in Taiwanese older men and women. *Arch Gerontol Geriatr*, 2010. 50 Suppl 1: p. S6-10.
662. Li, C.L., H.Y. Chang, and Y.I. Shyu, The excess mortality risk of diabetes associated with functional decline in older adults: results from a 7-year follow-up of a nationwide cohort in Taiwan. *BMC Public Health*, 2011. 11: p. 953.
663. Federation, I.D., *IDF diabetes atlas*. 7th edn. www.diabetesatlas.org, 2015.
664. Geiss, L.S., et al., Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA*, 2014. 312(12): p. 1218-26.
665. Halter, J.B., et al., Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*, 2014. 63(8): p. 2578-89.
666. Huang, E.S., et al., Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(2): p. 251-8.
667. Bethel, M.A., et al., Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med*, 2007. 167(9): p. 921-7.
668. Korytkowski, M.T. and D.E. Forman, Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in the Older Adult Patient With Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(4): p. 476-484.
669. Association, A.D., Older patients. *Diabetes Care*, 2017. 40(Suppl 1): p. S99-S104.
670. Kirkman, M.S., et al., Diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 2012. 35(12): p. 2650-64.
671. Kalyani, R.R., S.H. Golden, and W.T. Cefalu, Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care. *Diabetes Care*, 2017. 40(4): p. 440-443.
672. Sinclair, A.J. and L. Rodriguez-Manas, Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? *Can J Diabetes*, 2016. 40(1): p. 77-83.
673. Sinclair, A., T. Dunning, and L. Rodriguez-Manas, Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(4): p. 275-85.
674. Castro-Rodriguez, M., 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(10): p. 949-55.
675. Li, Y., 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(8): p. 714 e7-714 e12.
676. Abdelhafiz, A.H. and A.J. Sinclair, Low HbA1c and Increased Mortality Risk-is Frailty a Confounding Factor? *Aging Dis*, 2015. 6(4): p. 262-70.
677. Sinclair, A.J., R. Hillson, and A.J. Bayer, Diabetes and dementia in older people: a Best Clinical Practice Statement by a multidisciplinary National Expert Working Group. *Diabet Med*, 2014. 31(9): p. 1024-31.

678. Koekkoek, P.S., et al., Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*, 2015. 14(3): p. 329-40.
679. Lipska, K.J., et al., Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*, 2015. 175(3): p. 356-62.
680. Lipska, K.J., et al., National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(7): p. 1116-24.
681. Paty, B.W., The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Can J Diabetes*, 2015. 39 Suppl 5: p. S155-9.
682. Biessels, G.J., et al., Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(3): p. 246-55.
683. Patrone, C., O. Eriksson, and D. Lindholm, Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(3): p. 256-62.
684. Umegaki, H., Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*, 2016. 16(3): p. 293-9.
685. Huang, E.S., 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. *Ann Intern Med*, 2008. 149(1): p. 11-9.
686. Currie, C.J., et al., Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010. 375(9713): p. 481-9.
687. Huang, E.S., et al., Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*, 2011. 34(6): p. 1329-36.
688. Dunning, T., A. Sinclair, and S. Colagiuri, New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 103(3): p. 538-40.
689. Sinclair, A., et al., Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*, 2012. 13(6): p. 497-502.
690. Lee, P.G. and J.B. Halter, The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*, 2017. 40(4): p. 444-452.
691. Stone, N.J., et al., 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(25 Pt B): p. 2889-934.
692. Zhang, X., et al., Trends in the prevalence and comorbidities of diabetes mellitus in nursing home residents in the United States: 1995-2004. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58(4): p. 724-30.
693. Association, A.D., Diabetes care in the hospital. Sec. 14. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2017*. *Diabetes Care* 2017, 2017. 40(Suppl.1): p. S120–S127.
694. Aspden, P., et al., *Preventing medication errors 2007*: National Acad. Press.
695. Wexler, D.J., et al., Effectiveness of a computerized insulin order template in

- general medical inpatients with type 2 diabetes: a cluster randomized trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(10): p. 2181-3.
696. Tanenberg, R.J., et al., USE OF A COMPUTER-GUIDED GLUCOSE MANAGEMENT SYSTEM TO IMPROVE GLYCEMIC CONTROL AND ADDRESS NATIONAL QUALITY MEASURES: A 7-YEAR, RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY AT A TERTIARY CARE TEACHING HOSPITAL. *Endocr Pract*, 2017. 23(3): p. 331-341.
697. Rushakoff, R.J., et al., Association Between a Virtual Glucose Management Service and Glycemic Control in Hospitalized Adult Patients: An Observational Study. *Ann Intern Med*, 2017. 166(9): p. 621-627.
698. Role of the Diabetes Educator in Inpatient Diabetes Management. *Diabetes Educ*, 2017. 43(1): p. 28-33.
699. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(1): p. 155-157.
700. Finfer, S., et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): p. 1283-97.
701. Finfer, S., et al., Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2012. 367(12): p. 1108-18.
702. Griesdale, D.E., et al., Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*, 2009. 180(8): p. 821-7.
703. Levitt, D.L., K.D. Silver, and E.K. Spanakis, Inpatient Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Outcomes. *J Diabetes Sci Technol*, 2017. 11(5): p. 1028-1035.
704. Wallia, A., et al., Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*, 2017. 11(5): p. 1036-1044.
705. Umpierrez, G.E., et al., Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(2): p. 564-9.
706. Bueno, E., 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(7): p. 807-13.
707. Umpierrez, G.E., 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(8): p. 2169-74.
708. Umpierrez, G.E., 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(9): p. 2181-6.
709. Umpierrez, G.E., 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(2): p. 256-61.
710. Bellido, V., et al., Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38(12): p. 2211-6.

711. Umpierrez, G.E., et al., Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*, 2013. 36(11): p. 3430-5.
712. Administration, U.S.F.a.D. Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet], 2016. 2016 [cited 2016 21 November]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm380325.pdf>.
713. Umpierrez, G.E. and M. Korytkowski, Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: Insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care*, 2013. 36(7): p. 2112-7.
714. Administration, U.S.F.a.D. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm> [cited 2016 7 October].
715. Administration, U.S.F.a.D. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [Internet]. Available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm507785.htm> [cited 2016 7 October].
716. Dendy, J.A., et al., Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Endocr Pract*, 2014. 20(10): p. 1051-6.
717. Ulmer, B.J., A. Kara, and C.N. Mariash, Temporal occurrences and recurrence patterns of hypoglycemia during hospitalization. *Endocr Pract*, 2015. 21(5): p. 501-7.
718. Maynard, G., et al., Impact of a hypoglycemia reduction bundle and a systems approach to inpatient glycemic management. *Endocr Pract*, 2015. 21(4): p. 355-67.
719. Milligan, P.E., et al., Multifaceted approach to reducing occurrence of severe hypoglycemia in a large healthcare system. *Am J Health Syst Pharm*, 2015. 72(19): p. 1631-41.
720. Curll, M., et al., Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care*, 2010. 19(4): p. 355-9.
721. Ojo, O. and J. Brooke, Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients*, 2014. 6(11): p. 5142-52.
722. Umpierrez, G.E., Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. *Diabetes Care*, 2009. 32(4): p. 751-3.
723. Pichardo-Lowden, A.R., C.Y. Fan, and R.A. Gabbay, Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*, 2011. 17(2): p. 249-60.
724. Smiley, D.D. and G.E. Umpierrez, Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J*, 2006. 99(6): p. 580-9; quiz 590-1.
725. Buchleitner, A.M., et al., Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): p. CD007315.

726. Andrade-Castellanos, C.A., et al., Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): p. CD011281.
727. Kitabchi, A.E., et al., Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(5): p. 1541-52.
728. Umpierrez, G.E., et al., Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med*, 2004. 117(5): p. 291-6.
729. Duhon, B., et al., Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother*, 2013. 47(7-8): p. 970-5.
730. S, S., et al., Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 1: p. CD000313.
731. Umpierrez, G.E., et al., Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014. 37(11): p. 2934-9.
732. Bansal, N., R. Dhaliwal, and R.S. Weinstock, Management of diabetes in the elderly. *Med Clin North Am*, 2015. 99(2): p. 351-77.
733. Pasquel, F.J., et al., A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015. 3(1): p. e000104.
734. Rubin, D.J., Hospital readmission of patients with diabetes. *Curr Diab Rep*, 2015. 15(4): p. 17.
735. Maldonado, M.R., et al., Improved outcomes in indigent patients with ketosis-prone diabetes: effect of a dedicated diabetes treatment unit. *Endocr Pract*, 2003. 9(1): p. 26-32.
736. Hirschman, K.B. and M.B. Bixby, Transitions in Care from the Hospital to Home for Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr*, 2014. 27(3): p. 192-5.
737. Lin, S.T., et al., Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation*, 2014. 130(3): p. 235-43.
738. Liao, C.H., et al., Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*, 2011. 126(1-3): p. 110-6.
739. Hsu, J.H., et al., Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study. *Can J Psychiatry*, 2011. 56(1): p. 19-26.
740. Lo, Y.C., 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(5): p. 302-9.
741. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(2): p. 596-601.
742. Galling, B., et al., Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2016. 73(3): p. 247-59.
743. Hirsch, L., et al., Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf*, 2017.
744. Yogaratnam, J., et al., Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry*, 2013. 23(1): p. 21-8.

745. De Wit, S., 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(6): p. 1224-9.
746. Ledergerber, B., 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(1): p. 111-9.
747. Kalra, S. and N. Agrawal, Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep*, 2013. 13(3): p. 419-27.
748. Kalra, S., et al., Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr*, 2011. 3(1): p. 2.
749. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 2016. 39 Suppl 1: p. S4-5.
750. Fathallah, N., et al., Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*, 2015. 38(12): p. 1153-68.
751. Perez, A., et al., Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*, 2014. 6(1): p. 9-20.
752. Clore, J.N. and L. Thurby-Hay, Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 2009. 15(5): p. 469-74.
753. Pagano, G., 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(5): p. 1814-20.
754. Matsumoto, K., 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(7): p. 2621-6.
755. Boyko, E.J., et al., Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 2005. 161(6): p. 557-64.
756. Enoch, D.A., et al., The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections, in *Human Fungal Pathogen Identification: Methods and Protocols*, T. Lion, Editor 2017, Springer New York: New York, NY. p. 17-65.
757. Jeon, C.Y. and M.B. Murray, Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*, 2008. 5(7): p. e152.
758. Kuo, M.C., et al., Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e78924.
759. Mor, A., et al., Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes: A populationbased cohort study. *Am J Epidemiol*, 2017.
760. Baker, M.A., et al., The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(6): p. 818-25.
761. Ottmani, S.E., et al., Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010. 14(12): p. 1513-7.
762. Lee, P.H., et al., Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92623.
763. Rubin, J. and V.L. Yu, Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med*, 1988. 85(3): p. 391-8.

764. Tsai, F.C., et al., Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis*, 2008. 14(10): p. 1592-600.
765. Smith, S.A. and G.A. Poland, Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*, 2000. 23(1): p. 95-108.
766. Wang, I.K., et al., Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*, 2013. 31(4): p. 718-24.
767. Colquhoun, A.J., et al., Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*, 1997. 119(3): p. 335-41.
768. Chen, Y.H., et al., Cost benefits of targeting the pneumococcal vaccination program to the elderly population in Taiwan. *Am J Infect Control*, 2006. 34(9): p. 597-9.
769. Sharif, A., et al., Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*, 2014. 14(9): p. 1992-2000.
770. Pham, P.-T.T., et al., New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2011. 4: p. 175-186.
771. Chow, K.M. and P.K. Li, Review article: New-onset diabetes after transplantation. *Nephrology (Carlton)*, 2008. 13(8): p. 737-44.
772. Kasiske, B.L., et al., Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. 3(2): p. 178-85.
773. American Diabetes, A., 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care*, 2017. 40(Suppl 1): p. S25-S32.
774. International Diabetes Federation Guideline Development, G., Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 104(1): p. 1-52.
775. Young-Hyman, D., et al., Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2016. 39(12): p. 2126-2140.
776. Chio, O.I., et al., Detection of cognitive impairment using self-rated AD8 and informant-reported AD8. *J Formos Med Assoc*, 2017.
777. Yang, Y.H., et al., Application of AD8 questionnaire to screen very mild dementia in Taiwanese. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011. 26(2): p. 134-8.
778. Shafi, T., et al., Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care*, 2013. 36(6): p. 1522-33.
779. Li, C.L., H.Y. Chang, and J.R. Lu, Health-related quality of life predicts hospital admission within 1 year in people with diabetes: a nationwide study from Taiwan. *Diabetic Medicine*, 2009. 26(10): p. 1055-1062.
780. Wang, W.B., et al., How Do Type 2 Diabetes Mellitus-Related Chronic Complications Impact Direct Medical Cost in Four Major Cities of Urban China? *Value in Health*, 2009. 12(6): p. 923-929.
781. Solli, O., K. Stavem, and I.S. Kristiansen, Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2010. 8(18): p. 1-8.
782. Who guide to identify the economic consequences of disease and injury, 2009,

- Department of Health Systems Financing Health Systems and Services, World Health Organization.
783. 衛生福利部, 104 年死因統計資料, 2015.
784. Jonsson, B., Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 2002. 45(Suppl 1): p. S5-S12.
785. Lin, T., et al., Direct costs-of-illness of patients with diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2001. 54: p. S43-S46.
786. 衛生福利部統計處 95 年至 104 年全民健康保險醫療統計年報。
787. 魏榮男, et al., 各級醫院糖尿病慢性合併症住院現況探討. *臺灣公共衛生雜誌*, 2002. 21(2): p. 115-122.
788. 鄭弘美, et al., 利用健保資料探討糖尿病住院醫療照護. *內科學誌*, 2005. 16(3): p. 121-128.
789. 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, 2014, 衛生福利部國民健康署 103 年度委託研究計畫。
790. Drummond, M., *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Fourth edition. / Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Greg L. Stoddart, George W. Torrance.. ed, ed. M.J. Sculpher, et al. 2015: Oxford, United Kingdom : Oxford University Press, 2015.
791. Li, R., et al., Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*, 2010. 33(8): p. 1872-94.
792. Internal Clinical Guidelines Team, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28], 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
793. Cheng, S.H., T.T. Lee, and C.C. Chen, A Longitudinal Examination of a Pay-for-Performance Program for Diabetes Care Evidence From a Natural Experiment. *Medical Care*, 2012. 50(2): p. 109-116.
794. Hsieh, H.M., et al., Cost-Effectiveness of a Diabetes Pay-For-Performance Program in Diabetes Patients with Multiple Chronic Conditions. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0133163.
795. Tan, E.C., et al., Is a diabetes pay-for-performance program cost-effective under the National Health Insurance in Taiwan? *Qual Life Res*, 2014. 23(2): p. 687-96.
796. 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;38:476-81.
797. Paschke A, Grzelka A, Zawada A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Clinical characteristics and autoantibody pattern in newly diagnosed adult-onset autoimmune diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2013;123:401-8.
798. Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, et al. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovascular diabetology* 2016;15:59.
799. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. Evaluation of beta-cell function in diabetic Taiwanese children using a 6-min glucagon test. *European journal of pediatrics* 2008;167:801-5.

2018 糖尿病臨床照護指引 工作小組

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	莊立民	許惠恒
郭俊亨	陳涵栩	陳榮福	蔡世澤

(依姓氏筆畫排列)

2018 糖尿病臨床照護指引 撰稿者與審稿者

尤則雅	王俊興	田凱仁	白其卉
庄 強	朱志勳	江怡德	何橈通
吳婉禎	李弘元	李亭儀	李奕德
李建南	李建興	李美月	李晏慈
李燕晉	杜思德	沈宜靜	辛錫璋
林世鐸	林志弘	林昆德	林亮羽
林冠怡	林時逸	林嘉鴻	林鴻儒
洪乙仁	洪啟盛	洪薇雯	胡啟民
翁瑄甫	馬文雅	張以承	張恬君
張家勳	張智仁	莊立民	莊志明
莊武龍	莊峻鎧	許志成	許惠恒
郭力源	郭仁富	郭俊亨	郭清輝
郭錦松	陳涵栩	陳清助	陳雁玲
陳榮福	曾慶孝	游能俊	黃建寧
黃禹堯	黃莉棋	楊宜瑱	楊長豪
楊偉勛	楊銘欽	葉俊廷	裴 駒
趙啟超	劉謙美	歐弘毅	蔡力凱
蔡世澤	鄭建興	盧介祥	盧國城
賴瑩純	謝明家	羅福松	譚家惠
蘇矢立	蘇景傑		

(依姓氏筆畫排列)

2018 糖尿病臨床照護指引 校稿者

李建興	李奕德	黃莉棋	林昆德
王俊興	馬文雅	林嘉鴻	郭錦松
朱志勳	林亮羽	庄 強	田凱仁
郭清輝	蘇景傑	沈宜靜	郭俊亨

(依姓氏筆畫排列)

國家圖書館出版品預行編目 (CIP) 資料

糖尿病臨床照護指引 .

2018 / 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，2018.03

面；公分

ISBN 978-986-96239-0-2(平裝)

1. 糖尿病

415.668

107002777

2018 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 許惠恒

工作小組：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、莊立民、許惠恒、
郭俊亨、陳涵栩、陳榮福、蔡世澤 (依姓氏筆畫排列)

總編輯：許惠恒

執行編輯：李弘元

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：2018 年 3 月 初版

版權所有 · 翻印必究