

臺北醫學大學護理學研究所

碩 士 論 文

第二型糖尿病患之白袍效應與相關因子

Correlates of White-Coat Effect in Patients With  
Type II Diabetes

指導教授： 蔡 佩 珊 ( )

研 究 生： 楊 惠 如 撰

中華民國 九十六 年 一 月

# 第二型糖尿病患之白袍效應與相關因子

## Correlates of White-Coat Effect in Patients With Type II Diabetes

本論文係 楊惠如 在 臺北醫學大學護理學  
研究所碩士學位論文，經考試委員審查合格，  
並口試通過。

考試委員：

蔡佩珊      臺北醫學大學護理學研究所      副教授

曹麗英      國立臺北護理學院      教授

蘇千田      臺北醫學大學公共衛生學系      助理教授

中華民國 九十六年 一月

## 致 謝

終於走到可以遞出論文的這一天，窗外的暖陽掃去了這些時日埋首趕工的陰霾。重回北醫這三年半，在後來很多的時間裡，沒能將學生的角色扮演得很好，收案的挫折、進度的延宕以及寫作時的盲點，這些心裡說不完的抱歉，在在都很感謝我在護研所的恩師 蔡佩珊副教授的體諒與開導，老師總是不厭其煩的陪著我一一克服，尤其每次陷入思考困境的時候，老師總是耐著性子帶著我從不同的角度解釋問題，讓我找到新的想法與對研究的熱忱，也會情同姐妹的指導我很多做人的道理；沒有您的帶領，除這本論文無法完成，我也將失去許多正視自己缺點與成長的機會，真的非常感謝您。

在這趟豐富的學習旅程中，要感謝素真、宜珊、麗雪、育霜、佳黛這幾位好友，我永遠忘不了那些可稱一起寒窗苦讀的時候，也感謝妳們挺著我度過家中難熬的時刻，成為一生的好友。北醫衛教室的護理長麗絹學姊、護理師雅論、旻諭、素娥和社區護理室的姐妹及營養師姐姐們，謝謝你們伴我度過收案與等待個案的孤獨，也感謝所有志願成為本研究受試個案的朋友，謝謝您們犧牲寶貴時間，提供您的資訊貢獻給這個研究領域。研究室的助理昀芯，非常謝謝你在我實驗過程以及文書製作當中，提供了許多幫忙。

回溯最初在台東馬偕鼓勵我考上北醫的室友曉蓓，沒有你的加油與激勵，我也許還停佇在那裡忘了成長；謝謝永大哥哥跟家人們，當我寫作遇到瓶頸的時候，給我一個靜下來的空間；好友怡倩、培煜、雅玲在此也要向你們致上我的感謝，在許多沮喪的時刻，有你們的開導支持跟鼓勵，我才有勇氣做取捨，選擇新的方向；也感謝零峯，在這半年給我動力完成最後衝刺，期待更開闊的人生。

還有許多的人，來不及一一言謝，在此獻上無限感激。最後，還是要感謝我最親愛的家人們，謝謝表哥旺儀和蓓莉嫂嫂，還有已成為天使爸爸的添昇姊夫，謝謝您們幫我架設好我的讀書室，也謝謝姐姐們平日分擔照顧爸媽的責任，最最感謝爸爸媽媽讓我一路衣食無憂的讀書，雖然念研究所的這些年家裡歷經這麼多風雨，走過這麼多令人煎熬的時光，也添了超可愛的新成員欣哲---貼貼將熱鬧我們的生活，幸好困難只讓我們大家心更繫在一起。謝謝您們常給我很多關心和加油，讓我安心完成這學習的階段，謹此跟您們說聲謝謝以及我真的很愛您們。

惠如 於臺北醫學大學護理學研究所

1412 研究室 2007 年

## 論 文 摘 要

論文名稱：第二型糖尿病患之白袍效應與相關因子

研究所名稱：臺北醫學大學護理學研究所

研究生姓名：楊惠如

畢業時間：九十五 學年度 第一學期

指導教授：蔡佩珊 臺北醫學大學護理學院 副教授

本研究目的旨在探討第二型糖尿病患之白袍效應與相關因子，及心率變異性測量對於第二型糖尿病患發生白袍效應的預測能力。於北台灣北部某一門診收案，受試者包括 34 位（23 到 70 歲）規律服用降血糖藥物且未接受過高血壓藥物治療的第二型糖尿病個案。研究變項包括飯前血糖、糖化血色素、總膽固醇、三酸甘油酯數值及體位測量，並在晨間安排心率變異性、三項心血管自主神經功能測試與握力壓力測試值；透過動態血壓測量儀（SpaceLabs 90207, Redmond, WA）取得臨床血壓與居家血壓值，以 BioPacMP100 訊號擷取系統分析心跳間距與心率變異頻譜，由連續性血壓測量儀（Finometer, TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Netherlands）取得心血管參數，所有資料以 SPSS 11.0 套裝統計軟體進行分析。以臨床收縮壓值減去 ABPM 日間收縮壓差值分為三組，大於等於 5 mmHg 為白袍效應組，小於 5 mmHg 但大於 -5 mmHg 為

無白袍效應組，小於等於-5 mmHg 為反向白袍效應組。

依據本研究對白袍效應之定義，白袍效應組佔 38.2%，無白袍效應組佔 32.4%，反向白袍效應組佔 29.4%。三組間在人口社會學及生化因子之比較以 ANOVA 分析並以 LSD 作事後比較，結果顯示：白袍效應組之糖尿病史顯著較他組長；反向白袍效應組比白袍效應組之三酸甘油酯顯著較高；臨床收縮壓值以白袍效應組較反向白袍效應組高；而日夜間血壓差值則以反向白袍效應組較白袍效應組高；無白袍效應組在心率變異性高頻功率與總功率項皆比其他兩顯較高。經線性迴歸檢定臨床收縮壓值、日夜間血壓差值及心率變異性總功率可獨立預測第二型糖尿病患之白袍效應，三者對於白袍效應之變異量的解釋力為 39.7% ( $p = .001$ )。

本研究確認了第二型糖尿病患發生白袍效應的相關因素，且證實心率變異性對於第二型糖尿病患發生白袍效應是具有預測性的。

關鍵字：第二型糖尿病、白袍效應、自主神經功能、心率變異性

## Abstract

Title of Thesis: Correlates of White-Coat Effect in Patients With Type II Diabetes

Institution: Graduate Institute of Nursing, Taipei Medical University

Author: Huei-Ju Yang

Thesis directed by: Pei-Shan Tsai, Ph.D., Associate Professor

The purpose of this study was to examine (1) the correlates of white-coat effect in patients with type II diabetes mellitus and (2) the predictive power of heart rate variability (HRV) in predicting the size of the white coat-effect in type II diabetics.

Thirty-four male and female type II diabetics, aged 20 to 70, who had never been treated with antihypertensive medications, were recruited from the Outpatient Department of a hospital located in northern Taiwan. The biochemical variables included fasting blood sugar, HbA1C, cholesterol, and triglyceride. Resting HRV, tests of cardiovascular autonomic neuropathy, and handgrip stress test were employed in a morning session. Clinic blood pressure (BP) was measured by an automatic BP recorder (SpaceLabs 90207, Redmond, WA). Ambulatory BP monitoring (APBM) was carried out using the SpaceLabs BP monitor during two 24-hour periods in a day representing the participant's typical day of the week. White coat effect (WCE) was calculated by subtracting the ABPM daytime systolic BP (SBP) from the clinic SBP. Participants were grouped according to the size of their WCE. Those who showed a WCE of 5mmHg and above were assigned to the WCE group; those who showed a WCE of between -5 and 5 mmHg were assigned

to the no white coat effect (NWCE) group; those who exhibited a WCE of  $\geq 5$  mmHg and lower were assigned to the reverse white coat effect (RWCE) group.

Based on the grouping criteria, 38.2 % of the participants were categorized as WCE, 32.4 % as NWCE and 29.4 % as RWCE. A comparison of socio-demographic and biological variables among three groups with ANOVA and post hoc LSD revealed that: the WCE group had significantly longer DM history than other groups; the RWCE group had a significantly higher triglyceride level than the WCE group; the WCE had significantly higher clinic BP than the RWCE group; the NWCE group had higher day-night SBP difference than the WCE group; the NWCE group had significantly higher HRV in high frequency and total power than other groups. The linear regression model showed that clinic SBP, day-night SBP difference, and HRV TP independently predict the size of the WCE in type II diabetics ( $R^2 = 39.7\%$ ,  $p = .001$ ).

This study identified correlates of the WCE and demonstrated that HRV is useful in predicting the size of the WCE in type II diabetics.

Key words: Type II Diabetes, White-coat effect, Autonomic function, Heart rate variability



## 目 錄

	頁 數
致 謝 .....	I
中文摘要 .....	III
英文摘要 .....	V
目 錄 .....	VII
圖表目次 .....	IX
<b>第一章 緒論</b>	
第一節 研究動機與重要性 .....	1
第二節 研究目的 .....	9
第三節 名詞界定 .....	10
<b>第二章 文獻查證</b>	
第一節 第二型糖尿病 .....	12
第二節 白袍高血壓 .....	23
第三節 白袍效應 .....	30
第四節 自主神經功能 .....	37
<b>第三章 研究方法</b>	
第一節 研究設計 .....	52
第二節 研究樣本 .....	52

第三節	研究工具 .....	54
第四節	研究流程 .....	56
第五節	統計分析方法 .....	65
第四章	分析與結果	
第一節	個案基本屬性 .....	65
第二節	動態血壓測量儀測量值分析 .....	68
第三節	心率變異性 .....	71
第四節	標準三項心血管自主神經功能測試 .....	73
第五節	握力壓力測試 .....	75
第五章	討論	
第一節	具白袍效應第二型糖尿病患之特質 .....	78
第二節	心率變異性對白袍效應的預測性 .....	81
第六章	結論與建議 .....	83
參考資料		
中文部份 .....		86
英文部份 .....		87

## 圖表目次

圖一 收案流程圖 .....	64
表一 第二型糖尿病患有白袍效應 (WCE)、無白袍效應 (NWCE) 以及 反向白袍效應 (RWCE) 三組個案人口學、體位測量及生化檢驗 資料 .....	67
表二 第二型糖尿病 WCE、NWCE 以及 RWCE 三組，臨床血壓與動態血壓 之比較 .....	70
表三 第二型糖尿病患 WCE、NWCE 以及 RWCE 三組，於心率變異性之 比較 .....	72
表四 第二型糖尿病患 WCE、NWCE 以及 RWCE 三組，三項標準心血管 自主神經功能指標之比較 .....	74
表五 第二型糖尿病患 WCE、NWCE 及 RWCE 三組，於握力壓力前與測 試當中，心血管參數差值(壓力反應性)之比較 .....	76
表六 第二型糖尿病患發生白袍效應的預測因子 .....	77

## 第一章 緒論

### 第一節 研究動機與重要性

『白袍高血壓』為一常見的現象 (Irene & Gregory, 2003)，描述個案持續出現醫療情境或特殊場合下之血壓測量值偏高，且併存日常生活的血壓值呈現正常的狀況 (Dolan, Stanton, Atkins, Den Hond, Thils, McCormack P., et al., 2004; Hilde & Robert, 2004; Irene & Gregory, 2003; O'Brien, 2003; Pickering, James, Charlene, Harshfield, Blank, & Laragh, 1988; Tsai, 2002)，2004 年 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in their seventh report (JNC 7<sup>th</sup>) 對白袍高血壓的鑑別診斷，建議除臨床血壓測量值之外，需輔以動態血壓測量儀 (ambulatory blood pressure monitor, ABPM) 執行居家血壓測量之資料，將二者數值進行比較，才能正確評估與診斷 (Gibbs, Murray, & Beevers, 1998)；『白袍效應』則為臨床收縮壓測量值減去連續性血壓測量的日間收縮壓差值稱之 (George, Stamatis, Catherine, Leonidas, & Theodore, 2004; Medet, Yukio, Hiroshi, Satoshi, Yoichi, Hiromi, et al., 2005; Parati, Omboni, Staessen, Thijs, Fagard, Ulian, et al., 1998; Tsai, 2003; Zakopoulos, Kotsis, Pitiriga, Toumanidis, Lekakis, Nanas, et al., 2002)。『白袍高血壓』與『白袍效應』二者的發生機轉目前並不清楚，對預後的影響至今也未明 (Gustavsen, Høegholm, Bang, & Kristensen,

2003) ，但白袍高血壓或白袍效應常與許多心血管危險因子併存，是內容忽視的現象。

單純探討白袍效應的相關研究並不多見，但早在 1983 年已有學者提出有關白袍效應的描述 (Mancia, Bertinieri, Grassi, Parati, Pomidossi, Ferrari, et al., 1983) ，研究設計由醫師親自對研究個案執行血壓測量，發現在血壓與心跳的部分，有些個案在測量當時的數值出現明顯的升高。在白袍效應發生率的部分，Tsai (2003) 以正常血壓及未經藥物治療的輕度高血壓為研究個案，發現其中有 29% 的個案出現白袍效應；一項以高血壓病患為研究白袍效應之對象，結果該族群在白袍效應的發生率高達 62% (Federico, Cecilia, & Gabriel, 2004) ，因此族群的設定確實明顯影響著盛行率，而不同疾病族群之白袍效應應有所不同。

在探討影響白袍效應相關因子的研究當中，一篇以高血壓患者為對象的研究指出，以收縮壓差值為白袍效應來分析預測因子時，發現年齡、抽煙史、心血管疾病家族史、平均血壓以及抗高血壓藥物的治療，都是白袍效應的獨立預測因子，但若以舒張壓差值為白袍效應時，則病人的性別、抽煙史及平均血壓為其預測因子 (Lindbaek, Sandvik, Liodden, Mjell, & Ravensborg, 2003) 。Tsai (2003) 相關研究的結果顯示性別與臨床收縮壓值，對白袍效應的大小具有獨立的預測性；也有學者以投予藥物治療

的高血壓病患為對象，發現較年長的男性，白袍效應值比較大（Amado, Vasconcelos, Santos, Almeida, Nazare, & Carmona, 1999）；有關正常血壓與高血壓個案白袍效應的比較，研究結果高血壓個案的白袍效應大於正常血壓個案（Gerin, Ogedegbe, Schwartz, Chaplin, Goyal, Clemow, et al., 2006; Tsai, 2003）。由此可見影響白袍效應的預測因子很多，包含疾病別、人口學特性、個人生物因子、社會學因子等許多的面向。

有關白袍高血壓的盛行率探討則較為普遍，但隨研究中定義白袍高血壓之血壓值不同，或隨研究族群不同，發生率的數值將所差異（Pickering, Andrew, Jean, Giuseppe, & Paolo, 1999），動態血壓測量儀最常被使用來鑑別白袍高血壓（Gibbs, et al., 1998; Owens, Atkins, & O'Brien, 1999）。有學者以正常血壓個案為對象探討白袍高血壓盛行率的大型篩選中，定義白袍高血壓之篩選標準，以收縮壓部分符合臨床收縮壓大於等於 140 mmHg 且居家血壓測量收縮壓平均值小於 132 mmHg 以及二十四小時平均收縮壓值小於 125 mmHg；或舒張壓部分符合臨床舒張壓大於等於 90 mmHg 且居家血壓測量舒張壓平均值小於 83 mmHg 以及二十四小時平均舒張壓值小於 79 mmHg 者定義之，其研究結果顯示白袍高血壓盛行率約為 9–12%（Roberto, Giuseppe, Arturo, Stefano, Giancarlo, Riccardo, et al., 2001）；此外，在其他學者對白袍高血壓盛行率相關的探討中，則是發

現盛行率會隨著年齡的增加而升高(Pickering, et al., 1988; Pickering, et al., 1999; Verdecchia, Palatini, Schillaci, Mormino, Porcellati, & Pessina, 2001) , 因此年齡與白袍高血壓的發生有關, 也有可能是影響白袍效應的因素之一。

此外, 白袍高血壓與心血管相關疾病間的關係廣被探討, 有研究證實白袍高血壓與標的器官受損之間確實有關聯 (Cerasola, Cottone, Nardi, D'Ignoto, Volpe, Mulé, et al., 1995a; Kario, & Pickering, 2000) , 同一批學者後來也證實有白袍高血壓的個案, 在未來演變成心臟血管疾病發生以及標的器官損害的情形, 確實高於正常血壓個案 (Cerasola, Cottone, Nardi, D'Ignoto, Volpe, Mulé, et al., 1995b; Pickering, et al., 1999) ; 某些白袍高血壓個案, 因為伴隨一些危險生物因子的存在, 例如: 糖尿病、抽煙、較高的膽固醇數值, 也增加了罹患心血管疾病的風險 (Verdecchia, 2000) 。

在 Gustavsen 等人 (2003) 經過追蹤十年, 探討白袍高血壓是否為心血管危險因子的研究結果, 證實了白袍高血壓個案長期下來, 在罹患心血管疾病、心血管意外及標的器官受損的機會確實高於正常血壓個案, 學者們也分析不同研究組別的死亡率, 在罹患白袍高血壓個案與診斷有心血管疾病的糖尿病二者比較時, 死亡率差異並不大, 可見白袍高血壓的傷害性相當於心血管疾病的影響不容小覷。

Tsai (2002) 在白袍高血壓相關文獻回顧中也提到：各方證據顯示，白袍高血壓常導致標的器官的受損，同時常與心血管危險因子共存；在 Tsai 於 2003 年有關白袍效應決定因子的研究結果中，也顯示白袍效應較大的族群，將可能面對較高的心血管疾病風險。有學者研究指出白袍高血壓個案比正常血壓個案容易發生動脈硬化現象 (Muldoon, Nazzaro, Sutton-Tyrrell, & Manuck, 2000)；然而在 2004 年 Federico 等學者也提過白袍效應其實不管在已用藥的高血壓病患，或未用藥的高血壓前期病患身上都可能發生。所以白袍高血壓或白袍效應的情形，與高血壓、心血管疾病、標的器官傷害、動脈硬化現象之間應具有高度相關性，卻未必是能夠被藥物控制或改善的。

綜合上述我們發現攸關白袍效應或白袍高血壓的發生，可能與個案本身的疾病條件如：心血管疾病、糖尿病、高膽固醇血症有關，再加上生物因子如：年齡、吸菸或是飲酒等不健康的生活行為，則將加劇對心血管系統與標的器官的傷害。因此，白袍高血壓現象引起心血管疾病的危險不容忽視，而臨床醫護人員更需加強對白袍高血壓的認識，以俾協助病患得到正確診斷以及醫療，並避免過度藥物治療引起不當的傷害。

許多學者嘗試分析造成白袍高血壓的危險因子與預測因子，但研究的結果不盡相同；Pickering 等人 (1988) 在相關研究的中以性別條件來



分析，發現『女性』為預測白袍高血壓的重要因子，高血壓病史較短的年輕個案，也是白袍高血壓的好發族群；Dolan 等學者（2004）的研究，提出性別中尤為女性、中高齡、無抽菸史個案，為白袍高血壓之三項獨立預測因子。（Hernández, Armario, Castellsague, Sánchez, Cárdenas, & Pardell, 1995）研究結果發現身體質量指數、近期的抽煙狀況以及總膽固醇的數值，均與白袍高血壓的發生具相關性。從 Muldoon 等學者（2000）的研究中也證實白袍高血壓個案在總膽固醇、三酸甘油酯以及血糖值明顯高於正常血壓個案。也有研究結果表示夜間的平均收縮壓是白袍高血壓的預測因子，尤其當夜間收縮壓值每上升 10 mmHg 時，心血管事件的發生機率便上升 1.2 倍（Staessen, Thijs, Fagard, O'Brien, Clement, de Leeuw, et al., 1999）。

綜合上述文獻的研究結果，發現性別、高血壓病史、年齡、身體質量指數、偏高的血糖值、高膽固醇、高三酸甘油酯、偏高的夜間收縮壓值、低教育程度、抽菸的狀況等，均可能是白袍效應或白袍高血壓的相關預測因子或危險因子；然而，偏高的身體質量指數與偏高的血糖值亦為罹患第二型糖尿病危險因子，而偏高的血壓值與偏高的膽固醇值也與糖尿病患罹患心血管疾病攸關；由此推測，糖尿病患罹患白袍高血壓情

況，就二者間危險因子群聚現象而言可能息息相關，而在演進成白袍高血壓前，糖尿病患中白袍效應盛行率與危險因子分析是值得被探討的。

糖尿病神經病變的發生與糖尿病的類型並不具有相關性，造成病變的機轉目前仍不明確，已知可能與局部的缺血、代謝系統功能失調、或遺傳學上的傾向有關（蔡、吳、詹、賴、戴，2003）；造成糖尿病神經病變的危險因子，則可能與罹病時間長短以及患者年齡有密切的關係（Tesfaye, Chaturvedi, Eaton, Ward, Manes, Ionescu-Tirgoviste, et al., 2005）。心血管系統的自主神經病變，是糖尿病病變中被廣泛研究的部份，病變的發生主要影響病患心跳與血壓的表現，因自主神經失調之第二型糖尿病患，夜間副交感神經的活動狀況較差，無法以適當的心率調節作為血壓上升時的緩衝，將使病患得到心血管疾病的風險因而增高（Spallone, Bernardi, Mennuni, della Marca, Serdoz, Maiello, et al., 1995）；可見自主神經功能的失調，將導致糖尿病人血壓波動情形隨之增加（Chau, Bauduceau, Vilar, & Gautier, 1993），這也解釋了為何糖尿病病人容易發生心血管合併症。

自主神經的失調，影響了心跳與血壓的表現，而心率變異性（Heart Rate Variability, HRV）的測量，來自相鄰兩次心跳間的距離或稱為心跳間期（Inter-Beat Interval, IBI），連續性的心跳間期表現又稱為心率變異

性，JNC 7<sup>th</sup> 提到心率變異性的異動程度降低與心血管疾病引發的死亡具有相關性（JNC 7<sup>th</sup>, 2004），而糖尿病患二十四小時的心率變異性已被研究證實變異程度明顯較正常血壓個案小（Laffer & Elijovich, 1994）。可見糖尿病患之心率變異性測量值與血壓監測資料，將是我們評估糖尿病患心血管自主神經病變不可或缺的重要依據。

近年來糖尿病伴隨心血管疾病的發生與神經系統逐漸出現病變的現象，已成為當前備受重視的議題（蔡等，2003），有關自主神經病變的測試方法，也持續被研究探討中。過去臨床上心血管自主神經病變的標準檢測，包含 1. 深呼吸測試 2. Valsalva Maneuver 3. 站立測試等三項測試，並紀錄與分析過程中的心跳變異，稱之心血管反射試驗，因執行過程須與個案溝通、示範並確定個案可學習與配合，步驟上較為繁瑣（May & Arildsen, 2000; Vinik, Mitchell, Maser, & Freeman, 2003），個案配合狀況也可能影響資料收集品質。現階段心率變異性的測量已普遍被用作自主神經病變的測試工具（Matsuoka, Himei, & Kawanishi, 1995; Vinik, et al., 2003），有學者指出以心率變異性評估糖尿病患交感、副交感神經功能，比使用標準心血管反射測試更具敏感性與簡易性（蔡等，2003）。自主神經功能失調的情形，或許可作為糖尿病患發生心血管疾病的警訊或預測因子，但自主神經功能失調的測量結果，能否作為評估與解釋病患心

血管功能的受損及糖尿病病人發生白袍高血壓或白袍效應的機轉，仍值得探討。

目前導致糖尿病人出現白袍高血壓或白袍效應的機轉與決定因子仍然不明，但這些現象對於心血管疾病與標的器官傷害性的發生是不爭的事實；因此本研究期望朝此方向深入探討，透過生物學、社會學因子的蒐集以及生理儀器的量測，分析發生白袍效應的預測因子；本研究將以動態血壓測量儀之測量分析，作為第二型糖尿病病患白袍效應之評估工具，並以心率變異性作為自主神經功能之評估，分析第二型糖尿病病患發生白袍效應之相關因子，以及心率變異性對於白袍效應發生之預測能力，提供臨床上糖尿病患血壓監控以及神經病變評估之參考。

## 第二節 研究目的

### 研究目的

本研究目的旨在：

1. 比較第二型糖尿病患中發生白袍效應個案與非白袍效應個案於人口學特性、生物及社會學因子的差異。
2. 探討心率變異性對於第二型糖尿病患發生白袍效應的預測能力。

### 第三節 名詞界定

#### 第二型糖尿病

本研究之第二型糖尿病指非胰島素依賴型糖尿病（Non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM）。研究收案將依照門診主治醫師對病患所安排之第二型糖尿病檢驗診斷為主，當個案已被確立為第二型糖尿病病患，且規則服用血糖控制藥物，即可予收案為研究對象。

#### 白袍高血壓

白袍高血壓，指個案在面對臨床醫療人員或醫療情境下所測得之臨床血壓值偏高，但同時存在平時血壓表現正常的現象（Hilde & Robert, 2004; Irene & Gregory, 2003; O'Brien, 2003; Pickering, et al., 1988; Tsai, 2002）；確立診斷的資料收集，應同時取得臨床血壓值及正常的活動血壓測量（ABPM）兩項資料同作為鑑別診斷的依據（Mallion, Bauguet, Siche, Tremel, & De Gaudemaris, 1999）。

2004年JNC 7<sup>th</sup>（2004）建議白袍高血壓的診斷，為個案之臨床血壓測量值出現收縮壓值大於140 mmHg或臨床舒張壓大於90 mmHg時，同時個案以ABPM執行居家血壓測量之結果，收縮壓符合清醒狀態下居家血壓測量收縮壓小於135 mmHg及夜間睡眠平均收縮壓小於120 mmHg，

舒張壓部分個案符合清醒狀態下居家血壓測量收縮壓上限為 85 mmHg 且夜間睡眠平均舒張壓小於 75 mmHg 時，才能診斷病患為白袍高血壓患者。此外，Hermida 與 Ayala (2002) 提出個案於首次配戴連續性血壓測量儀時，會因佩帶儀器帶來無形的壓力，造成開始配戴測量儀器的四至九個小時內血壓測量值小幅度攀升的效應，可能導致誤判診斷，因此建議配戴四十八個小時較為客觀。

本研究將依據 JNC 7<sup>th</sup> 於 2004 年所建議之白袍高血壓鑑別血壓值，即符合一、臨床血壓測量之收縮壓值大於 140 mmHg 或舒張壓值大於 90 mmHg 二、清醒時日間平均血壓值為收縮壓值小於 135 mmHg 或舒張壓值小於 85 mmHg，作為本研究中篩選白袍高血壓個案之鑑別標準；在連續性血壓測量的部分，為減少因首次佩帶造成血壓值小幅攀升的效應，將請個案共佩帶血壓計達完整四十八個小時，並詳實紀錄佩帶日之實際睡眠狀況於表單上，包括上床睡眠時間、入睡時間與起床時間之登記，以便計算個案日夜間平均血壓之實際值，同時請個案於起床後，紀錄夜間配戴過程之睡眠品質，作為血壓資料分析之參考依據。

### 白袍效應

『白袍效應』與『白袍高血壓』都指個案在面對臨床醫療人員或醫療情境下所測得之臨床血壓值偏高，但平時血壓表現正常的現象(Hilde &



Robert, 2004; Irene & Gregory, 2003; O'Brien, 2003; Pickering, et al., 1988; Tsai, 2002)；因確立白袍高血壓的資料收集上，會同時取得的臨床血壓值以及正常的活動血壓測量 (ABPM) 兩項資料，本研究中白袍效應即以臨床收縮壓測量值減去連續性血壓測量的日間收縮壓值所得之差值稱之 (George, et al., 2004; Parati, et al., 1998; Tsai, 2003)。

## 第二章 文獻查證

### 第一節 第二型糖尿病

二十世紀以來人類生活型態的轉變，導致在二十世紀末全球已普遍出現糖尿病人口增多的現象 (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001)，因此糖尿病為當今影響人類健康的主要慢性疾病之一。第二型糖尿病即非胰島素依賴型糖尿病 (Non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)，為胰島素抗阻伴隨胰島素相對性不足，或胰島素分泌缺陷合併輕微胰島素抗阻所致，佔糖尿病患者中約 90–95% 的比率 (林, 2003)，病患會出現胰島素分泌錯亂或週邊組織對胰島素出現抗阻的現象，血糖的耐受性也因此受到損害；當胰島素的分泌發生障礙致使血糖無法被完全利用時，將導致血中糖分不斷往上竄升，也會導致葡萄糖自尿液中排出的現象 (David, 2003; Zimmet, et al., 2001)。

第二型糖尿病確實的致病原因不明，目前已知與環境、遺傳因子、靜態的生活型態、營養過剩或肥胖都可能有關（Zimmet, et al., 2001）。外在環境的影響因素中，肥胖為最主要的原因（Habori, Mamari, & Meeri, 2004; Tesfaye, et al., 2005），約有 50% - 70% 的第二型糖尿病個案，實際體重超過本身的理想體重範圍（Tesfaye, et al., 2005），當身體質量指數大於  $30 \text{ kg/m}^2$  時，發生糖尿病的機會將會呈現倍數增加（JNC7<sup>th</sup>）；Jonathan 與 Donald 兩位學者（2003）的研究，考慮到肥胖與脂肪囤積在腹部的狀況具有相關性，因此將腰圍、臀圍、腰臀圍比，列入評估罹患第二型糖尿病的一個重要的參考指標，同時也提醒男性腰臀圍比大於 0.9 或女性腰臀圍比大於 0.85 時，都需要注意肥胖的狀況可能會提高得到第二型糖尿病的風險，也將使碳水化合物的代謝障礙更容易發生。

根據 WHO（1993）的統計，世界各地近數十年內糖尿病盛行率與死亡率正明顯有逐漸上升的趨勢（King & Rewers, 1993），在 1998 年 King、Aubert 及 Herman 等學者在全球性的糖尿病探討報告中也指出，推估全球二十歲以上的成年人口，從 1995 年到 2025 年的糖尿病盛行率將升高 35%；由此可見糖尿病人口的增加與罹病後續傷害，將會是值得重視的問題。

過去臨床上常見的第二型糖尿病患典型症狀，如：多尿、多渴、多吃或出現不明原因的體重減輕等，於實驗室的理學檢查，也多半由步驟



較繁瑣耗時的 75 公克口服葡萄糖耐受試驗或檢驗空腹血糖值，作為確立糖尿病診斷的標準（The Expert Committee, 2003）。

美國糖尿病協會（American Diabetes Association, ADA）以及世界衛生組織（World Health Organization, WHO），基於考量臨床上執行口服葡萄糖耐受試驗時，常因個案攝入的碳水化合物或者服用藥物干擾了檢測數值，2003 年十二月起建議改採空腹血漿糖值作為診斷依據，優點為較客觀、簡單、快速且較濟，事實上也比較容易發現未被診斷出糖尿病的病例（De Vegt, Nijpels, Dekker, Bouter, Stehouwer, & Heine, 1998）。

ADA 因有鑒於美國糖尿病人口數的日漸增加，及其合併症所帶來的龐大的醫療費用負擔，已酌情修改正常個案檢查數值的標準，並帶來糖尿病前期（Pre-Diabetic）的觀念（洪，2004）。過去將正常人空腹血漿糖值設定為 110 mg/dl，2003 年 12 月起 ADA 正式將之修訂為正常值小於 100 mg/dl，若檢驗數值大於 100 mg/dl 但小於 126 mg/dl 則稱為空腹血糖障礙（Impaired Fasting Glucose, IFG）；而正常人的飯後血漿糖值訂為小於 140 mg/dl，當檢驗值大於等於 140 mg/dl，但小於 200 mg/dl 則稱之葡萄糖耐量異常（Impaired Glucose Tolerance, IGT）。診斷有空腹血糖障礙（IFG）與葡萄糖耐量異常（IGT）的個案，均被視為葡萄糖調控障礙或稱為糖尿病前期，亦為演變為第二型糖尿病的高危險群，需定期追蹤。

目前根據 2004 年 ADA 提出糖尿病前期 (Pre-Diabetic) 的觀念，修訂正常個案與糖尿病前期個案的檢查數值，對於糖尿病的診斷標準如下，當個案狀況符合下列所述兩項標準之一，均算罹患第二型糖尿病 (洪，2004)，分別為：

1. 空腹血糖測試。空腹至少八小時以上 (空腹定義：檢查前至少 8 小時未進食食物以及除開水以外的飲料)，空腹血漿糖值檢查有二次以上 (含兩次) 大於等於 126 mg/dl，則為罹患糖尿病。
2. 口服葡萄糖耐受試驗。病患會先測量一次空腹血糖值，並在服用 75 公克葡萄糖溶液兩個小時後，再測量一次血糖值，若其二小時後血漿葡萄糖濃度大於等於 200 mg/dl (二次) 即確立有糖尿病。

WHO 於 1993 年依糖尿病盛行率 (Prevalence) 的低、中、高與極高等四類分級，為各地糖尿病分佈狀況作描述時，發現糖尿病在世界各地的盛行率均有逐漸上升的趨勢 (King & Rowers, 1993)，且 King 等學者在 1998 年的後續研究，也推估 2025 年全球糖尿病總人口將上升至 3 億人；然而肥胖的問題，很可能是近年來潛在影響第二型糖尿病盛行率上揚的原因之一 (Habori, et al., 2004)。

1998 年國內針對 25 家大型醫院的一項調查中，發現有 97.1% 糖尿病病人屬於第二型糖尿病（蔡，2000）；林（2003）也指出國內糖尿病患中，約有 90–95% 是屬於非胰島素依賴型或稱為第二型糖尿病病患。自 1970 年左右，國內開始展開較大型的糖尿病相關研究，攸關糖尿病盛行率的流行病學研究，簡述如下。

國內分別在 1970、1979 及 1986 年三個時間點，由行政院衛生署與前台大醫院院長戴東原等醫師合作，進行三次糖尿病的大型調查研究，以台北市 40 歲以上人口為普查對象，三個時期的盛行率分別為 5.05%、7.10% 與 8.17%，發現糖尿病的盛行率有快速上升的趨勢（Tai, Yang, Chang, Chang, Chen, Lin, et al., 1987）。多位學者於 1988–1990 年間，以基隆市安樂社區 40 歲以上居民為糖尿病調查對象，發現糖尿病盛行率為 3.4%（Lin, Shieh, Huang, & Huang, 1993）；於 1990 年針對金門金湖鎮當地 30 歲以上民眾有關糖尿病的流行病學調查研究結果顯示盛行率為 6.5%（Chou, Liao, Kuo, Hsiao, & Tsai, 1994）。在 1987–1988 年與 1991–1992 年這兩個時期兩次針對埔里地區 30 歲以上民眾的社區性流行病學調查裡顯示該地區糖尿病的盛行率，各為 12.4% 以及 10.3%（Chou, Chen, & Hsiao, 1992; Chou, Li, Kuo, Hsiao, & Tsai, 1997）；1995–1996 年在外島澎湖地區的糖尿病相關調查，發現糖尿病盛行率在男性為 9.6%，女性則為

7.7 % (Chen, Chen, Gregg, Williamson, & Narayan, 1999)；台灣地區人口糖尿病的盛行率大約為 4.0 %，年發生率則為 0.5 – 1.0 % 之間，且盛行率與發生率均隨著年齡增加而有上升的趨勢 (Burke, Williams, Gaskill, Hazuda, Haffner, & Stern, 1999)。

雖然因研究對象與研究地區性的不同，在這些研究統計結果中，盛行率的數值有所差異，但過濾多篇研究中以糖尿病病史、空腹血漿糖及葡萄糖耐性試驗等方式來進行篩檢的研究結果來分析，則顯示台灣地區 40 歲以上民眾糖尿病的盛行率約在 11 – 13 %，若以 20 歲以上成年人作分析時，盛行率則在 5 – 9 % 之間，就趨勢而言年齡上升確實盛行率偏高。

隨著糖尿病的病程演進，除了血糖自我調節的異常之外，糖尿病的急、慢性合併症，常是造成病患病程中難以估計的失能、殘障抑或是生活品質低落的最主要原因。Alberti 與 Zimmet 在 1998 年提到在糖尿的急性併發症部份有：酮酸血症、高滲透高血糖症、低血糖併神經系統糖缺乏，可能導致昏迷或延誤醫治致死等；在慢性併發症方面，常出現高血脂、大小血管的病變，並進而造成心血管功能損壞及心血管意外 (James, Denis, David, Deirdre, & Reubin, 2003)，還可能有腎病變、視網膜病變、神經病變、糖尿病足等危險 (蔡等，2003；Vinik, et al., 2003)。

因糖尿病所導致之併發症，包含對心血管與神經系統系統的損害（蔡等，2003）。其中血管的慢性病變，常是糖尿病患者腦血管意外與心臟血管疾病發生的成因，而心臟血管病變更為糖尿病患者致死的主因（陳，1979；James, et al., 2003）；據估計有近 65 % 的糖尿病病患發生心血管相關疾病（Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala, & Laakso, 1998），且造成糖尿病患者 38.5 % 的死亡率（陳，1979）。糖尿病對於神經系統的侵犯，有可能同時包括中樞以及週邊神經系統的傷害（蔡等，2003），並影響到自主神經功能，破壞交感與副交感神經功能的平衡；依其所侵犯的部位，可區分為糖尿病心血管病變、糖尿病自主神經病變或標的器官損傷（Target organ damage, TOD）等（Elisenda, Alejandro de La, Cristina, Gianfranco, Giuseppe, & Antonio, 2004）。

糖尿病神經病變的發生與糖尿病的類型並沒有相關性，造成病變的機轉目前仍不明確，只知可能與局部的缺血、代謝系統功能失調、或遺傳學上的傾向有關（蔡等，2003）；但分析造成糖尿病神經病變的危險因子，則可能與罹病時間長短以及患者年齡具密切相關（Tesfaye, et al., 2005）。有研究指出糖尿病病患確定診斷的五年內，約有 46 % 的機會發生自主神經功能病變，倘若病史大於二十年，產生自主神經功能病變機會將大於 70 %（Chen, Hwu, Kuo, Chiang, Kwok, Lee, et al., 2001）。

糖尿病神經病變致病機轉的可能假說，一般認為是長期代謝因素的進行，由於山梨醇等物質不斷累積，加上糖尿病微血管病變與動脈硬化的持續存在，過程中不可逆的糖化蛋白質（Advanced glycation product, AGE）不斷形成與堆積，終致難以治療的神經病變產生（Vinik, et al., 2003）。糖尿病自主神經功能出現病變的原因，多半是長期高血糖的代謝因素所造成，病變的發生一如其他的血管病變，早期為功能上可逆的改變，後期則為構造上不可逆的變化（Macleod, & Sönksen, 1996）。初期會出現神經結旁水腫，進而影響到神經結間功能，並經長時間的累積，使神經結附近的髓鞘與軸之間產生剝離，最後嚴重影響到神經電訊與介質間的傳導功能（David, 2003）。

神經病變如同其他的血管病變，早期為可逆性的功能改變，到後期卻是構造上不可逆的永久傷害，目前研究已知造成糖尿病神經病變的危險因子，可能與罹病時間長短以及病患的年齡有密切的關係，罹病時間愈久或年紀愈大，得病機會較高（Davrat, Goren, Pinhas, Toledo, & Akselrod, 2003）。一項以北部地區 612 位第二型糖尿病患為對象的研究，在 1989 年至 1993 年間依標準心血管自主神經測試作神經病變篩選工具的研究，顯示個案糖尿病史小於等於五年，神經病變的盛行率為 46.1%；當糖尿病史超過二十年，盛行率則高達 69.4%（陳、胡、郭，2001）。



JNC 7<sup>th</sup> 在美國地區有關糖尿病死亡率的大型調查報告中，發現在美國地區死亡的第二型糖尿病病患中，因心血管疾病導致死亡的比例已佔去七到八成（JNC 7<sup>th</sup>, 2004）。造成第二型糖尿病患積累成心血管疾病的相關因子，可能包括糖尿病病程的長短、糖化血色素值的表現、身體質量指數、偏高的血壓以及抽煙型態等因素（Tesfaye, et al., 2005）；因此健康照護問題的重要性，不單單在疾病的本身，也包括了肥胖、心血管危險因子、特別是血脂異常與高血壓問題的控制（Zimmet, et al., 2001）。

第二型糖尿病患因自主神經失調，無法適當調節心率以減緩血壓的上升，是該族群心血管事件發生率偏高的原因之一（Spallone, et al., 1995），第二型糖尿正常血壓個案出現夜間血壓未下降的情形，可能與自主神經功能失調或心血管疾病的發生有關（Hassan, Al Shafie, & Johnston, 1993; Jermendy, Ferenczi, Hernandez, Farkas, & Nadas, 1996; Lindsay, Stewart, Nairn, Baird, & Padfield, 1995; Migdalis, Zachariadis, Hatzigakis, Kourti, & Kalantzis, 1996），自主神經功能的失常，使糖尿病人血壓波動隨之增加（Chau, et al., 1993），解釋了糖尿病病患容易出現心血管合併症的現象。罹患心血管自主神經功能失調的第二型糖尿病病患，根據研究指出約佔去糖尿病患中 17% – 22% 的比率，他們的致死機率，也因自主神經功能的失調而受到較大影響（Andrew, Joseph, Walter,

Ruth, Lesley, Steven, et al., 2004 ; Gerritsen, Dekker, TenVoorde, Kostense, Heine, Bouter, et al., 2001 )

國內糖尿病死亡率方面的相關探討，有兩位學者估計發現，在 1960 年校正年齡別後的糖尿病死亡率為 3.7 人/ 每十萬人口，但 1988 年的死亡率已經上升到 23.3 人/ 每十萬人口，在三十年間死亡率已攀升了 6.3 倍 (Lin & Lee, 1992) 。此外，有學者比較糖尿病死亡率在 1960 年佔總死亡率的 0.27 %，但 1998 年的死亡率卻已竄升到 6.18 % (Tseng, Chong, Heng, Tseng, & Tai, 2000) ，因糖尿病導致的死亡率上升已不容忽視。

從行政院衛生署所公佈民國八十一年度至九十二年度國人十大死因的統計分析資料裡，明顯發現糖尿病所造成之死亡率，呈現逐年上升的趨勢，國人在九十二年度糖尿病於每十萬人口的死亡率為 44.38 % ，九十一年度為 39.24 % ，短短一年內就增加了 5.12 % ，十年內死亡人口的變化更是遠遠高出八十一年度的 2.04 倍，為十大死因當中死亡率攀升之榜首，可見糖尿病帶來之傷害甚鉅，國內對於糖尿病的防治與宣導工作仍待加強。

第二型糖尿病的流行病學研究中，已發現與糖尿病肥胖以及代謝症候群有關 (George, Vivian, Richard, Janet, Franz, Robert, et al., 2004; Jonathan & Donald, 2003) ；代謝症候群的條件，只要符合下列所述其中



三項 1.異常肥胖：國人為男性腰圍大於等於 90 公分，女性腰圍大於等於 80 公分；或身體質量指數大於等於  $27 \text{ kg/m}^2$  2.三酸甘油酯：大於等於  $150 \text{ mg/dl}$  3.高密度膽固醇：男性小於  $40 \text{ mg/dl}$ ，女性小於  $50 \text{ mg/dl}$  4. 血壓值：收縮壓大於等於  $130 \text{ mmHg}$  及舒張壓大於等於  $85 \text{ mmHg}$  5. 空腹血糖值：大於等於  $110 \text{ mg/dl}$ ，均可診為代謝症候群 (Reaven, 2004)。由於第二型糖尿病病患，有胰島素分泌錯亂或週邊組織出現對胰島素抗阻的現象，Zimmet (1992) 則認為個體出現胰島素抗阻的特性，一般認為是造成代謝症候群的原因之一；也有學者認為第二型糖尿病患胰島素抗阻的特性，加上與心血管危險因子之間的關聯，只是代謝症候群的另一種表現方式 (Jonathan & Donald, 2003)。

代謝症候群的治療的初級目標，放在第二型糖尿病的防治與避免心血管事件發生 (Scheen, 2004)。在 Mardarowicz、Lopaynski、Nicer (2003) 以及 Jonathan 與 Donald (2003) 兩位學者的研究中，都提到代謝症候群患者的治療過程，雖經過兩年藥物的控制，病患仍被發現身體質量指數有顯著上升且血壓也有偏高的現象，經過長期追蹤更發現雖持續以藥物控制，但肥胖 (指 BMI 大於等於  $30 \text{ kg/m}^2$ )、第二型糖尿病、高血壓、血脂異常、高胰島素血症與完全代謝症候群的情形仍不可避免的發生，病患腰臀圍比值更有逐漸上升的現象。Alberti 和 Zimmer (1998) 以及

Jonathan 與 Donald (2003) 等學者也發現代謝症候群的治療會著重糖分的控制，雖然個案未必會伴隨高血糖的出現，但治療過程中卻常見高血壓、中心性肥胖等症狀。

從糖尿病與代謝症候群發生心血管疾病的危險性來看，由於許多代謝性的危險因子與心血管疾病的危險因子的雷同，導致糖尿病患以及代謝症候群患者會有較的高風險發生大血管疾病，因之，心血管疾病的控制在二者的治療過程中需被併入考慮。

## 第二節 白袍高血壓

『白袍高血壓』是描述某些病患在醫療情境或特殊場合下所做血壓的測量，會出現測量值偏高的狀況，但日常作息下的血壓測量值卻正常的情形 (Dolan, et al., 2004; Hilde & Robert, 2004; Irene & Gregory, 2003; O'Brien, 2003; Pickering, et al., 1988)；一般定義為：個案持續出現臨床血壓測量值偏高的異常，同時存在日常生活中平均血壓值正常的現象稱之白袍高血壓 (Pickering, et al., 1988; Roberto, et al., 2001)。白袍高血壓雖常見 (Irene & Gregory, 2003)，其發生機轉並不明確 (Gustavsen, et al., 2003)，但已知具有傷害性 (Roberto, et al., 2001)，更因與心血管合併症的危險因子共存，常致使標的器官受到損害 (Tsai, 2002)。

確立白袍高血壓診斷資料的收集上，需有臨床血壓值以及日常活動血壓測量 (ABPM) 兩項同時作為鑑別診斷之依據 (Mallion, et al., 1999)，(Owens, et al., 1999)，動態血壓測量儀是目前最建議使用來鑑別白袍高血壓的工具 (Gibbs, et al., 1998; Owens, Atkins, & O'Brien, 1999)；但過去有許多關於白袍高血壓的研究，對白袍高血壓之標準血壓值並未作明確的界定，也不易找到使用完全相同標準的研究 (Cerasola, et al., 1995a; Irene & Gregory, 2003; Pickering, et al., 1988; Pickering, et al., 1999)。

WHO (1999) 曾建議：個案臨床血壓值為收縮壓大於等於 140 mmHg 或舒張壓大於等於 90 mmHg，且二十四小時居家血壓測量之日間平均血壓為收縮壓值小於等於 120 mmHg 或舒張壓值小於等於 80 mmHg 者，稱之為白袍高血壓。2004 年 JNC 7<sup>th</sup> 對診斷白袍高血壓的血壓值建議為：個案收縮壓符合臨床收縮壓值大於 140 mmHg 與清醒狀態下日間平均收縮壓小於 135 mmHg，舒張壓符合臨床舒張壓值大於 90 mmHg 與個案清醒狀態下日間舒張壓值小於 85 mmHg 者稱之；而額外可將夜間睡眠平均血壓符合收縮壓小於 120 mmHg 或舒張壓小於 75 mmHg 列為參考。

關於臨床血壓的測量，George 等學者 (2004) 指出要確立白袍高血壓的診斷，需在不同時間與情境下作多次血壓監測，再從數值差異上作出正確的診斷。因此在執行臨床血壓測量之前，應平靜情緒或休息達五

分鐘以上，當所量測之數值有高血壓的疑慮，則左右手均應在同一條件下測量，並評估是否需作密切或長期的追蹤，以找出較正確的血壓值。

個案平日連續性的血壓測量值，能夠避免臨床情境的壓力，提供個案平時真實的血壓表現與日夜間血壓變化紀錄，是判別白袍高血壓不可或缺的工具，亦是追蹤白袍高血壓個案血壓表現的重要方式之一（Amado, et al., 1999; Lindbaek, et al., 2003; Medet, et al., 2005）。從 1962 年第一台非侵入性的血壓計 Remler M2000 問世後，許多廠商相繼將之改良為體積輕巧、方便攜帶且充氣噪音降低的血壓量測機種，為個案平日活動的血壓紀錄帶來更多的方便性。

動態血壓測量儀的測量設定時間，因研究設計而異，但建議請個案在保持平日作息的狀況（即非假日狀態）配戴機器，日夜間時間的切割，應配合個案對睡眠時間的紀錄，才能呈現個案於平日日常生活之血壓表現，並計算出實際夜間睡眠的血壓狀況。

學者研究證實個案首次配戴連續性血壓測量儀，於開始配戴測量儀器的四到九個小時內常因佩帶儀器造成無形壓力，導致血壓測量值小幅度攀昇，而產生診斷上的誤判，因此 Hermida 和 Ayaa(2002)建議 ABPM 的配戴以四十八個小時為宜，再取平均值做為資料收集較為客觀。

以往關於白袍高血壓的研究，礙於研究族群、選樣方式或研究設計的不同，對於白袍血壓值之鑑別標準並未統一或有明確界定，盛行率的研究調查結果也因此差異甚鉅（Cerasola, et al., 1995a; Irene & Gregory, 2003; Pickering, et al., 1988; Pickering, et al., 1999）。

Roberto 等人（2001）以正常血壓個案為對象，進行白袍高血壓盛行率的大型篩選研究，個案以收縮壓部分符合臨床收縮壓大於等於 140 mmHg 且居家血壓測量收縮壓平均值小於 132 mmHg 同時二十四小時平均收縮壓值小於 125 mmHg、與舒張壓部分需符合臨床舒張壓值大於等於 90 mmHg 且居家血壓測量舒張壓平均值小於 83 mmHg 以及二十四小時平均舒張壓值小於 79 mmHg 等條件，作為白袍高血壓個案之篩選標準時，白袍高血壓的發生率為 9–12 %；且年齡的增加與白袍高血壓的發生率呈現正相關（Pickering, et al., 1988; Pickering, et al., 1999; Roberto et al., 2001; Verdecchia, 2000）。

許多學者嘗試分析白袍高血壓的危險因子與預測因子，但結果都不甚相同；Pickering 等學者（1988）研究發現性別因素中特別是女性，為預測白袍高血壓重要因子，同一研究中也發現高血壓病史較短的年輕個案，是白袍高血壓的好發族群；Dolan 等學者（2004），則指出中高齡、性別（尤其女性）、無抽菸史個案，均為白袍高血壓之獨立預測因子。

Hernández 等人 (1995) 探討白袍高血壓個案與心血管疾病的研究，指出身體質量指數、近期抽煙狀況以及總膽固醇數值，均與白袍高血壓具有相關性；在長期追蹤白袍高血壓個案的研究裡也發現，特別對於年輕的白袍高血壓族群來說，體重控制是影響個案將來是否演變成真正高血壓的重要關鍵 (Saito, Murata, Tsujioka, Kawabe, & Saruta, 1998)。

Tsai (2002) 在白袍高血壓相關文獻回顧中提到：從各方證據中顯示，白袍高血壓常導致標的器官的受損，同時常與心血管危險因子共存。某些白袍高血壓個案，可能因伴隨一些危險因子的存在，如：糖尿病、抽煙、較高的膽固醇數值，而增加了罹患心血管疾病的風險 (Verdecchia, 2000)；Muldoon 等學者 (2000) 便發現白袍高血壓個案總膽固醇、三酸甘油酯及血糖值均高於正常血壓個案；而白袍高血壓個案身體質量指數與總膽固醇數值偏高，與心血管疾病危險性、標的器官損害間的關聯，是值得關注的 (Karter, Curgunlu, Altinisik, Erturk, Vehid, Mihmanli, et al., 2003)。

從使用二十四小時血壓表現分析標的器官受損狀況的相關研究裡，白袍高血壓個案明顯比正常血壓個案容易發生標的器官的傷害 (Kario & Pickering, 2000)，未來進展成心臟血管疾病的機會高於正常血壓個案 (Cerasola, et al., 1995a; Pickering, et al., 1999)。Staessen 等人 (1999)



的研究結果發現，夜間的平均收縮壓為白袍高血壓的預測因子，尤其當夜間收縮壓值每上升 10 mmHg，該族群發生心血管事件的機率便上升 1.2 倍；因血壓調節的變異性較正常血壓個案大，白袍高血壓個案比正常血壓個案容易發生動脈硬化的現象（Chau, et al., 1993; Muldoon, et al., 2000），未來發展成心血管疾病的風險高於正常血壓個案（Cerasola, et al., 1995b）。在 Gustavsen 等人（2003）探討白袍高血壓為心血管危險因子的十年追蹤研究結果指出：白袍高血壓個案，在心血管事件的發生率上有明顯較高的危險性，比起正常血壓的病患更容易罹患心血管疾病、進展成標的器官受損，追蹤罹患白袍高血壓的個案以及診斷合併有心血管疾病的糖尿病個案，發現二者在十年內的死亡率並無太大差異。

從上述各研究結果中，我們可歸納出性別、年齡、高血壓病史、偏高的夜間收縮壓值、高膽固醇、偏高的血糖值、高三酸甘油脂、偏高的身體質量指數、低教育程度、抽菸的狀況等，都可能是引發白袍高血壓的危險因子或相關預測因子，而且這些因子的存在都明顯與心血管事件的發生或所引發的死亡有相關。倘若個案除患有白袍高血壓之外，再伴隨糖尿病或高膽固醇等危險因子存在，則將對心血管系統的傷害更具加成性，因此造成心血管合併症的危險因子，與白袍高血壓的發生可謂密切相關。

糖尿病病患因體內胰島素的增加，引起水分的滯留與循環血量的增加，因而造成心跳的增高、心搏輸出量的增加，進而使得病患的血壓上升；Finlay 與 Sharon 兩位學者（2001）就曾建議診斷個案白袍高血壓的同時，也要將心跳以及交感神經的活動等一併列入評估考量。在自主神經失調之第二型糖尿病患，發現該族群夜間副交感神經的活動狀況無法適當調節心率作血壓上升時的緩衝，使他們在心血管疾病的風險因而增高、導致糖尿病人血壓波動情形隨之增加（Chau, et al., 1993; Spallone, et al., 1995），這也解釋了糖尿病病人容易發生心血管合併症的原因。

研究指出罹患白袍高血壓的男性，比正常血壓男性具有較高程度的代謝危險因子，例如糖份攝取後的一小時，白袍高血壓男性血液中呈現出較高血糖濃度、膽固醇與三酸甘油酯（Strandberg & Salomaa, 2000a）；可見白袍高血壓所影響到的生理數據，與糖尿病引發心血管疾病的危險因子具相似性。

從許多研究的結果分析，我們發現性別、高血壓病史、年齡、身體質量指數、偏高的血糖值、高膽固醇、高三酸甘油脂、偏高的夜間收縮壓值、低教育程度、抽菸的狀況等，為白袍高血壓的相關預測因子或危險因子；但偏高的身體質量指數與偏高的血糖值正是罹患第二型糖尿病的危險因子，當第二型糖尿病患具偏高的血壓值與偏高的膽固醇數值，



則與糖尿病患發生心血管疾病有關。因此糖尿病患罹患白袍高血壓的情況，因二者間危險因子息息相關，若能從這些危險因子中解釋第二型糖尿病病患發生白袍高血壓的機轉，將有助糖尿病患及早避免心血管疾病傷害的發生。

### 第三節 白袍效應

『白袍效應』泛指許多病患在醫療環境下的血壓測量，因環境或測量人員帶來的壓力導致所測之血壓值上揚，且與休息時的血壓測量值出現差異的情形（Gerin, et al., 2006），發生的原因目前未明，但有鑑於與心血管疾病危險因子共存，是不可小覷的現象。誠如確立白袍高血壓診斷的資料收集，除臨床血壓測量外，動態血壓測量儀有助於血壓資料的收集（Gibbs, et al., 1998），計算白袍效應需取得臨床血壓值以及平日的活動血壓測量紀錄，目前最廣泛的白袍效應，指臨床收縮壓測量值減去連續性血壓測量的日間收縮壓值，所得之差稱之白袍效應值（George, et al., 2004; Medet, et al., 2005; Parati, et al., 1998; Tsai, 2003）；Parati 等學者於 1998 年的研究結果，提出了白袍效應的大小關係著病患日後治療選擇的觀念，因此醫護人員對於白袍效應也應有所概念，才能給予病患適切的醫療。

Mancia 等學者在 1983 年已為白袍效應做出描述，他們以正常血壓個案以及高血壓個案作為研究對象，研究的設計由相同一位醫師以間隔十或十五分鐘，親自對同一位受試個案執行血壓測量，同時比照病患身上侵入性血壓監測數值的連續紀錄，研究結果發現有些個案在醫師初次來測量的當時，血壓與心跳的數值確實有驟升的現象。

對於白袍效應的定義，有許多不同的看法，上述對白袍效應的測試，學者以侵入性的動脈血壓測量，紀錄病患面臨醫師訪查的血壓改變，發現在醫師的第一次訪查時，病患血壓與心跳值的變動最大，當同一位醫師第二次訪查時多數病患則不再引起明顯的變化；雖當時並未對白袍效應做出明確的定義，但基本上學者已建立了在不同時間執行血壓測量，須保持測量工具一致性的重要觀念（Mancia, et al., 1993）。

曾有些學者在研究設計上請病患在門診看診的前一日，先到院內一個刻意佈置為非醫療環境的情境下做血壓測量，將之視為休息狀態血壓，待隔日於門診時間在診間再次測量稱之臨床血壓值，取二次血壓收縮壓之差稱之白袍效應值（Gerin, et al., 2006）。也有研究設計以一年為期，期間執行多次的臨床血壓測量，但在研究開始與一年時間結束各配戴一次 ABPM，再比對 ABPM 數值的改變，研究發現一年前有白袍效應的個案從 33 % 下降到 14 %，發生白袍高血壓的個案從 75 % 一年後還有

57 % ( Verberk, Kroon, Thien, Lenders, van Montfrans, Smit, et al., 2006) 。 ABPM 的使用是目前用來證實白袍效應最好的方式 (Lindbaek, et al., 2003; Medet, et al., 2005) ，在辨識是否有誤判個案真實血壓的可能性上，也提供了極大的參考價值 (Amado, et al., 1999) ；ABPM 所得到的血壓數值，應被併入心血管相關危險因子之參考，因為對投與藥物治療但有白袍效應的高血壓病患而言，ABPM 是預測標的器官損害的重要工具 (Myers, 2001) 。

現階段探討白袍效應發生率的研究裡，Tsai (2003) 以正常血壓及未給予藥物治療的輕度高血壓者為研究對象，白袍效應的發生率為 29% ；Federico 等人 (2004) 以高血壓病患為研究白袍效應之對象，該族群在白袍效應的發生率竟高達 62% ，該研究也指出在已用藥的高血壓病患，或未用藥的高血壓前期病患身上，都可能發生白袍效應，可見白袍效應並非藥物能夠控制的現象。

目前廣義計算白袍效應的方法，是以臨床收縮壓值減去日間連續性血壓測量之收縮壓值，所得之差即為白袍效應的數值 (George, et al., 2004; Medet, et al., 2005; Parati, et al., 1998; Tsai, 2003) 。有學者比較不同年齡層白袍效應值的大小，發現老年個案的白袍效應數值大於年齡輕的個案 (Medet, et al., 2005) ，但就實際數值的分類上，有的學者做了比較明確

的定義，如 Amado 等人（1999）對一群中重度的高血壓病患進行白袍效應的研究，研究對於定義『白袍效應』是指個案須符合臨床收縮壓減去日間收縮壓之差大於 20 mmHg 或臨床舒張壓減去日間舒張壓大於 10 mmHg 時，才能被歸類為白袍效應個案；但或許因研究對象為高血壓族群，該研究也分類出『嚴重白袍效應』，指個案達到臨床收縮壓減去日間收縮壓之差大於 40 mmHg 或是臨床舒張壓減去日間舒張壓大於 20 mmHg 時稱之，可見定義白袍效應的數值，會因研究對象的不同出現很大的差異性。

Tsai 在 2003 年以正常血壓及未經藥物治療的輕度高血壓為研究對象，進行白袍效應決定因子探討，研究中以臨床測得之收縮壓測量值減去連續性血壓測量的日間收縮壓值取得之白袍效應數值，再依照數值大小共區分為三個組別：1. 白袍效應值大於等於 5 mmHg 的組別命名為白袍效應組（White coat effect, WCE）2. 白袍效應值小於 5 mmHg 但是大於-5 mmHg 稱之無白袍效應組（Non-white coat effect, NWCE）3. 白袍效應值小於等於-5 mmHg，稱為反向白袍效應組（Reverse white coat effect, RWCE）；其另立反向白袍效應組，有別以往有許多研究只將個案區分成有白袍效應與無白袍效應的做法，也予人引發嘗試研究反向效應組特性的思維。有學者就針對反向白袍效應的族群，做心血管疾病預後的探

討，研究證實反向白袍效應是預測左心室肥大的獨立危險因子（Tomiyama, Horio, Kamide, Nakamura, Yoshihara, Nakata, et al., 2006）；也有學者研究反向白袍效應的高血壓病患尿中微量白蛋白的情形，發現反向白袍效應對於尿中微量蛋白的情形是有預測意義的，可能與高血壓族群腎臟傷害的危險因子有相關（Kato, Horio, Tomiyama, Kamide, Nakamura, Yoshihara, et al., 2006）。由此可見反向白袍效應並非沒有傷害性，因此不論造成白袍效應或反向白袍效應的因素為何，都是不容忽視且值得探究的。

影響白袍效應因素的研究，會依研究設定條件的不同，所發現的相關因素也有所差異。在一項比較正常血壓個案與高血壓個案白袍效應的研究中，發現 ABPM 所測得之日間收縮壓與日間舒張壓值，均與白袍效應具有相關性（Zakopoulos, et al., 2002）。Tsai（2003）研究的結果顯示性別與臨床收縮壓值，對白袍效應的大小具有獨立的預測性，但有白袍效應的個案，身體質量指數比較高、心跳較快、動脈血管順應性比較差，也因此臆測肥胖的情形將導致他們發生心血管疾病風險的增高。也有學者以投藥治療的高血壓病患為對象，發現較年長的男性白袍效應數值比較大（Amado, et al., 1999）；比較正常血壓與高血壓個案的白袍效應狀況，也顯示高血壓個案的白袍效應大於正常血壓個案（Gerin, et al., 2003）。

在一篇針對同一族群追蹤二十年探討其中發展出糖尿病的研究裡，發現一些與心血管疾病相關的危險因子如：抽煙、較高的脈壓與白袍效應，都是預測這個族群早期健康的男性在中年以後會發展成第二型糖尿病的重要預測因子（Strandberg & Salomaa, 2000），可見糖尿病史越長，則白袍效應越大。Lindbaek 等學者在 2003 年以高血壓患者為研究對象，研究結果指出當選擇收縮壓差值作為白袍效應，分析相關預測因子時發現年齡、抽煙史、心血管疾病家族史、平均血壓以及抗高血壓藥物的治療，皆為白袍效應的獨立預測因子；但若以舒張壓差值為白袍效應時，則病人的性別（有顯著意義為女性）、抽煙史及平均血壓才是白袍效應的預測因子。綜合上述文獻，可見影響白袍效應的相關因子有很多，需涵蓋人口學特性、個人生物因子、理學測量值等多方向的考量，值得注意的是其中有許多因子與心血管疾病或糖尿病的危險因子是雷同的。

有學者對已接受藥物治療的高血壓病患做白袍效應的探討，發現這些病患中出現白袍效應的個案，因這樣異常的血壓上升現象而在臨床診治上被加重治療劑量，不但增加醫療成本，也產生其他的傷害與影響（Amado, et al., 1999）。有些反向白袍效應的個案，則因透過 ABPM 測量出該現象後，確定得到的是合適的治療（Wing, Brown, Beilin, Ryan, &



Reid, 2002) ，有鑑於此不論正向與反向的白袍效應，都應經由合適的診斷方式，給予最恰當的醫療。

目前鮮少攸關白袍效應或反向白袍效應個案自主神經功能表現的文獻，有白袍效應的糖尿病患者在自主神經功能表現的探討，也仍未明。Tsai (2003) 曾以給予認知相關的心理壓力測試，嘗試比較白袍效應與反向白袍效應個案在血壓活動的表現，但兩組間並沒有不同。另外，有學者在 2006 年發表的一篇研究裡，以高血壓患者中有代謝症候群與沒有代謝症候群的兩組人，分析了白袍效應發生的情形，並設計了冷刺激壓力測試以及握力壓力測試，來評估壓力刺激下自主神經系統對血壓的影響，但研究證實握力壓力測試與白袍效應之間並沒有關聯性，(L. Aldo, Lucio, Fabio, Giuliano, Rosaria, Stefania, et al., 2006) 。由此可見不同疾病的白袍效應或反向白袍效應在自主神經功能方面的研究，是仍有待深究的領域。

#### 第四節 自主神經功能

造成自主神經病變的機轉仍不明確，已知可能與代謝系統功能失調、局部缺血、或是遺傳學上的傾向攸關。Chau 等人 (1993) 指出自主神經功能的失常，會影響糖尿病人血壓調整的情況；Spallone 等多位學者 (1995) 的研究中，發現已罹患自主神經功能失調之第二型糖尿病患者，因夜間副交感神經的活動狀況已經變差，導致無法於血壓上升時適當調



節心率作為緩衝，因而增高發生心血管合併症的風險。將自主神經功能的失調，作為糖尿病患發生心血管疾病的前兆或評估參考或許可行，但自主神經功能失調的測量，可否作為評估病患心血管功能受損的測試工具，是值得探究的。

由於心率變異性的操作簡易、測試結果敏感性高，近年來已常被用作自主神經病變的測試評估工具（Matsuoka, et al., 1995; Vinik, et al., 2003），在測試步驟上不似傳統心血管自主神經病變（Cardiovascular Autonomic Neuropathy, CAN）三項標準測試流程的繁複（包含：深呼吸、Valsalva Maneuver 以及站立測試，因此廣被接受與普遍使用（Andrew, et al., 2004; Vinik, et al., 2003））。蔡等學者（2003）在糖尿病患心率變異性的相關研究中，也提到採用心率變異性的測量，做為評估糖尿病患交感、副交感神經之功能工具，較使用標準三項心血管反射測試更具敏感性。

自主神經系統的功能主要在調節內臟的活動及腺體的分泌，因機能之不同分為交感神經及副交感神經（Linda, 2003）。自主神經皆為運動神經而不包含感覺神經，屬於體神經，作用不受大腦意志的控制，如：胃腸運動、腺體分泌或心搏等，皆為非隨意運動。大部分臟器都接受雙重支配，且二者的功能多半相反；例如：分布於心臟之交感神經受到刺激，則心搏增加，而副交感神經受到刺激則使心搏減緩。對於胃腸的蠕動，

副交感為神經興奮，交感則為抑制作用，當副交感神經受到刺激時，胃蠕動加快，而交感神經受刺激時蠕動減慢。二者對內臟的活動，均具調節之功能；但少數如”血管”則僅受交感神經一方的支配（Linda, 2003）。

然而神經病變如同其他的血管病變，初期為可逆性的功能改變，末期則是構造上不可逆的永久病變，目前研究已知造成糖尿病神經病變的危險因子，可能與罹病時間長短以及病患的年齡有密切的關係，罹病時間愈久或年紀愈大，得病機會較高（Tesfaye, et al., 2005）。

心血管系統自主神經功能病變，因病變的發生主要影響心跳與血壓的表現，是糖尿病自主神經病變中被研究較為清楚的部分。常見的臨床表徵可大致分為幾類：1. 心臟去神經症候群（Cardiac denervation syndrome）2. 姿勢性低血壓（Postural hypotension; Orthostatic hypotension）3. 運動失耐（Abnormal respiratory control），為運動時心臟血管功能異常4. 心跳反射性變異降低（Loss of heart rate variation）5. 無痛性心肌梗塞（Painless myocardial infarction）6. 呼吸調節異常（Abnormal respiratory control）（Greene, Lattimer, & Sima, 1988）。而糖尿病心血管自主神經病變的特性，可能會呈現下列生理現象的異常：1. 呼吸及站立姿時，心跳之差異性變小，常見於已出現末梢神經病變或自主神經病變患者2. 安靜休息時心跳增快，為副交感神經支配異常所致3. 呼吸時心跳變異性變

小，亦為副交感神經支配異常所致 4. 站立時心跳數增加的幅度變小，為交感神經支配異常所致 5. 站立性低血壓（Postural hypotension）（Vinik, et al., 2003）。

當個案出現心臟去神經症候群時，會先因副交感神經的活性降低，接下來交感神經的活性也降低，最後交感與副交感神經兩者的活性均降低，並在此時出現心跳固定（fixed heart rate）的現象，心跳的速率將維持在 80–90 次/分左右，並不受睡眠、運動或壓力情境的影響而改變。延續心臟去神經症候群的影響，心跳將變得無法因應情境作適當的增快，在變換姿位時，又因交感神經對姿勢反射（Postural reflex）的異常，於起坐之間出現收縮壓下降大於 30 mmHg 以上或舒張壓下降大於 10 mmHg 以上時的情形，此時易引發生姿位性低血壓。

在正常的呼吸狀態下，心跳速率會隨呼吸而出現差異，當病患的心跳速率無法隨呼吸而變動時，此種心跳反射性變異降低（Reflex variation in heart rate）的情形，主要是副交感神經的損害所致，可能與副交感神經路徑較交感神經路徑長之故。

臨床上神經病變的診斷檢查有許多種，常遇見的問題為資料變異性太大、重複性低或是與臨床相關性不夠理想等問題，因此檢查方法的選定，需以能夠執行簡單、重複性高並且易於被臨床應用作考量。Vinik

(2003) 等學者指出在自主神經功能評估測試中，針對心血管反射評估的三項標準測試，紀錄個案在執行過程之連續性心跳變化，以作為糖尿病病患自主神經功能病變的評估工具的過程太過繁複，且需要指導病患部分技巧性的配合，並因此非所有的個案都能夠順利執行。

目前糖尿病患血壓波動情形與自主神經功能病變的關係，JNC7<sup>th</sup>

(2004) 已經證實運用二十四小時活動血壓監測儀取得之血壓測量紀錄反應自主神經病變是具代表性的。Staessen 等學者 (1999) 運用二十四小時活動血壓測量儀所取得糖尿病患之夜間收縮壓平均值，發現可作為心血管事件發生率的有效預測因子。有學者研究結果表示影響正常血壓的第一型及第二型糖尿病病患在二十四小時活動血壓表現的決定因子，關鍵在個案的自主神經功能病變情形 (Spallone, Maiello, Cicconetti, Pannone, Barini, Gambardella, et al., 2001)，而自主神經功能病變的狀況，是唯一對第二型的糖尿病病患二十四小時血壓測量值偏高具有影響力的因子，可見心率變異性資料與血壓表現，是糖尿病病患評估自主神經病變不可或缺或資訊。

從健康個體的正常血壓表現，可以清楚看見夜間血壓下降的情形

(Hansen, Poulsen, & Mogensen, 1995)，夜間血壓的下降，是由於自主神經系統會因身體活動的減少，透過自動調控，減少交感神經的興奮狀態

(Neumann, Jennings, Muldoon, & Manuck, 2005; Nielsen, Hansen, Jacobsen, Rossing, Smidt, Christensen, et al., 1999)。二十四小時活動血壓測量儀的紀錄中，發現第二型糖尿病病患的晝夜血壓差值，明顯小於未罹患糖尿病個案的晝夜血壓差值，可能因異常的交感神經活動，或較差的副交感神經活動所致 (Kondo, Matsubara, Nakamura, & Hotta, 2001)。

在 György、Judit、Edina、Klára 與 Judit 等人 (1996) 對正常血壓及高血壓的 NIDDM 病患，在晝夜間血壓差值變異情形與自主神經病變的研究中，也指出血壓高的族群，夜間血壓下降的程度較少。早在 1991 年，也早有學者研究糖尿病病患二十四小時活動血壓的表現，研究中發現夜間血壓未降的族群，除了異常的心血管自主神經功能測試數值較為異常之外，同時也出現比較差的預後 (Liniger, Favre, & Assal, 1991)。

有學者透過分析二十四小時的活動血壓測量紀錄，區別出夜間出現血壓偏高的族群，並發現該族群發生心血管自主神經性病變危險性的機率確實偏高 (Carmaona, Amado, Vasconcelos, Almeida, Santos, Alves, et al., 2003; Nielsen, Gaede, Vedel, Pedersen, & Parving, 1997)；研究指出，透過二十四小時的活動血壓紀錄，能夠提供較具體且有意義的資訊，做為病患心血管病變的早期篩檢 (Carmona, Amado, Vasconcelos, Almeida, Santos, Alves, et al., 2003)。Andrew 等學者 (2004) 在探討第二型糖尿病病患心

血管自主神經病變的研究中指出：以二十四小時活動血壓測量儀量測出的血壓型態中，夜間未出現收縮壓下降的族群（稱“non-dipping”）在心率變異性分析中，自主神經病變程度呈現較嚴重。

目前較常用被用於預測糖尿病病患自主神經病變的方法有：動態血壓測量儀之晝夜血壓差值分析（Carmona, et al., 2003; JNC7<sup>th</sup>, 2004）、心率變異性分析、尿中 micro-albuminuria（Hogan, Lurbe, Salsbat, Redon, & Batlle, 2002; Nielsen, et al., 1997）、心血管自主神經功能反射評估的測試等（Andrew, et al., 2004; May & Arildsen, 2000; Spallone & Menzinger, 1997; Vinik, et al., 2003），都傾向以非侵入性的預測方式；但部份的測試仍有儀器分析方便性與病患配合度上的考量，因此，安全、方便、省時、不具侵入性、不需要病患技巧配合，以及不干擾病患作息的測量方式，是選取測量工具的重要考量，動態血壓測量儀因體積輕巧、充氣噪音小加上攜帶的便利性，在執行長時間紀錄晝夜活動上病患的接受度較高。

一般人的心跳並非以固定速率在跳動，而心率變異性（Heart Rate Variability, HRV）即指連續性心跳與心跳之間距（Inter-Beat Interval, IBI）實際上長短改變的狀況。當詳細測量心跳與心跳之間隔時，便會發現心跳與心跳間的時間縱使在平穩的狀態下，也會有幾十毫秒的些微差距，稱之心率變異性。心率變異性主要由心電圖進行分析，在心臟電器訊號



正常傳導下，R 波較顯著且容易被測得，且 R-R 間距能準確代表心臟竇性結律，因此 R-R 間距也最常被用來代表心跳間期。

歐洲心臟協會（European Society of Cardiology）與北美電生理協會（North American Society of Pacing and Electrophysiology）在 1996 年為心率變異性定義了統一的標準測量方式、分析方法、命名以及頻率範圍；並且對心率變異性在不同分析方法下的測量值予建議所代表之臨床意義，使心率變異性的相關研究有比較的準則，也使研究結果因此更具臨床意義。心率變異性的測量，被認為比心血管自主神經功能反射評估測試更具有敏感度（Vinik, et al., 2003），由於測試的時間，最短可做二至五分鐘的資料分析求取所需資料，因此近年來廣被用作測試自主神經功能病變的工具。

心跳速率的恆定，有賴體內神經生理系統的調節，心臟內的神經主要為自主神經的分布，因此影響心率變異性的因素中，自主神經的控制十分重要。由於心跳間期的變化受到交感與副交感神經系統的影響，因此心率變異性所反應的是自主神經系統調節心率的平衡狀態；常見於有心臟疾患之個案，當心率變異性出現異常或抑制時，心率變異性若出現改變，可視為評估心血管疾病之危險因子（Massin & Von Bernuth, 1998）。

心率變異性的測量分為時域測量與頻域測量。長時間的測量適用時域測量法，例如以 Holter EKG 進行動態的二十四小時心率紀錄，之後將



心跳間期作統計學上的變異性計算，分析包括 SDNN、SDANN、SDNNi、rMSSD、NN50、Pnn50 等數值。頻域測量適用短時間的分析，常見取五分鐘穩定的 R-R 間期，並將所得結果轉換為頻譜作心率變異性的分析，稱功率頻譜分析 (Power spectral analysis, PSA)；在頻譜上有三種主要波峰，包括極低頻 (Very Low Frequency, VLF) 頻率小於 0.04Hz、低頻 (Low Frequency, LF) 頻率介於 0.04Hz – 0.15Hz 與高頻 (High Frequency, HF) 頻率介於 0.15Hz – 0.4Hz。

心率變異頻譜能反映出交感與副交感神經的作用情況 (Akselrod, Gordon, Ubel, Shannon, Berger, & Cohen, 1981)，當副交感神經發生阻斷時，將使高頻部分出現大幅下降，而交感神經傳導發生阻斷，高、低頻部分會同時消失。當使用藥物作為血壓升降之誘導時，則發現血壓若逐漸下降，身體會出現所謂的自動反射 (Baroreflex) 以刺激心跳的增加，也顯示交感神經活性的增強，於心率變異頻譜的表現出現低頻部分大幅上升；當血壓被調升時，該自動反射反而會使心跳下降，則表示副交感神經的活性增強，心率變異頻譜的高頻、低頻部分出現明顯的增加。一般認為，高頻部分的表現與副交感神經的活性有關，低頻部分與交感副交感神經的活性均相關；而低頻除以高頻之比值 (LF/ HF ratio) 則可反映出交感與副交感神經之間平衡的指標，或作為交感神經活性之指標。

選擇心率變異頻譜的分析方式，試研究目的而決定，時域分析法的計算簡單，被視為有效力的預測指標，能對自主神經長時間的變化與表現做詳細的觀察；頻域分析的好處則在於敏感度高、具準確性，可透過短時間穩定狀態的分析，來評估交感與副交感神經的平衡狀況與生理變異（陳、郭與駱，2000）。

臨床上影響心率變異性的因素有許多，例如：年齡、性別、身體姿位、晝夜（測量時間）、情緒、吸煙等；Reardon 與 Malik（1996）對不同年齡層的健康個體所做的探討中，發現隨年齡的老化，心率變異性有下降的趨勢，而年齡所導致老化，可能是自主神經功能對外界刺激反應逐漸下降的原因之一。肥胖亦被視為影響自主神經活動的因素之一，在身體質量指數大於  $28 \text{ kg/m}^2$  的正常血壓個案，發現有交感神經過度活躍的情形（Grassi, Seravalle, Colombo, Bolla, Cattaneo, Cavagnini, et al., 1998），因此肥胖亦會改變自主神經的活動，並干擾心率變異性的表現。有學者比較糖尿病患與非糖尿病患在三項標準心血管自主神經功能測試的表現指出，糖尿病患在深呼吸測試的頻閾表現，無論低頻功率、高頻功率以及總功率均明顯低於非糖尿病患，可見疾病類別會影響自主神經功能且可由心率變異性數值證實（Huang, Kuok, Kuo, Hsu, & Tsai, 2006）。

自從心率變異性能解釋些微的血壓改變會影響迷走神經路徑的功能，因此在血壓的調控上扮演著及重要的角色後，心臟自我調控機制的受損，與心血管系統可能透過功能複雜的傳達系統造成高血壓現象這兩者間的關研才慢慢得以被解釋（Spallone, 1997）

目前針對高血壓與第二型糖尿病病患心血管自主神經病變、心血管疾病發生率的研究比較常見（Andrew, et al., 2004; Carmona, et al., 2003），也有針對正常血壓之第二型糖尿病病患，二十四小時血壓表現的探討（Spallone, et al., 2001），但在白袍效應糖尿病病患與自主神經功能之間的關聯與探討卻較為缺乏。

糖尿病造成自主神經功能病理變化的過程，常是長期高血糖所致，初期造成神經結旁的水腫，影響到神經結間的功能，長時間下來導致神經結附近之髓鞘與軸之間逐漸剝離，最後嚴重影響到電訊與介質間的傳導。下列為可能的致病機轉，包括：1. 缺血：因神經血管的硬化造成缺血或缺氧，屬於糖尿病微血管的病變 2. 肌纖維醇（myoinositol, MI）缺乏 3. 各種單醣醇代謝異常物的長期累積（polyol Pathway），尤其山梨醇（sorbitol）的累積，引起滲透壓改變 4. 神經脂質代謝異常 5. 低血糖 6. 蛋白質糖化（glycation of protein）等。上述除缺血的機轉為糖尿病為血管病變之外，其餘均為高血糖所引起的一連串反應屬於代謝因素。致病機

轉的可能假說，一般認為在代謝因素長時間的進行下，例如山梨醇的堆積等，將使糖尿病微血管病變與動脈硬化持續進行，到病程晚期更因代謝因素的進行過程形成了不可逆的糖化蛋白質（Advanced glycation product, AGE）堆積，最後產生多樣病理變化以及臨床難以治療的嚴重神經病變。

國內攸關糖尿病神經病變的流行病學研究並不多，在 1988 年至 1989 年，曾由台灣五個醫學中心包括台北榮總、馬偕、長庚、台中榮總及高醫整合所作研究資料，分析 520 位罹患神經病變的病人，發現其中因糖尿病引起的共有 256 位(佔 49.23 %) (Lin, Kwan, Chen, Chen, Yeung, Chia, et al., 1993)。從 1991 年國內多位學者以神經傳導速度為診斷依據所進行的一項的研究調查，在 217NIDDM 病人中，有 44 人出現神經病變，盛行率為 20.3 % (Tai, Tseng, Sung, Huang, Chen, & Tsai, 1991)。此外，亦有學者提出糖尿病的血糖控制與神經病變之間有相當密切的關係，因已有許多報告顯示，血糖控制較差的病患，較易發生神經病變(陳, 1979; Tai, et al., 1991)。

自主神經病變的評估，需要簡單、可靠能重複性高的測量方式來提供資訊，測量結果要能與臨床具較高的相關性，傳統上執行以心率變異性以及三項心臟血管反應測試 (Cardiovascular reflex test, CVT) 為主。目

前二十四小時連續性血壓測量以及心率變異性的測試，因能夠反應出自主神經功能的病變情形，且操作較為方便，普遍被接受做為檢測方式。

在 Huang 等學者（2006）一篇針對糖尿病患與非糖尿病患兩個族群手術前都給予心率變異性測量並比較麻醉過程中是否發生低血壓的研究裡，發現在傳統三項心血管自主神經功能測試，糖尿病患在深呼吸測試的表現，無論低頻功率、高頻功率以及總功率的數值，都明顯低於非糖尿病患，共區分出有 6% 的人發生自主神經病變，且這些個案當中有 15% 於手術中出現低血壓的狀況。

Braune 以及 Geisendörfer 兩位學者嘗試探討糖尿病患於自主神經功能測試中正常值的研究中指出，已有糖尿病神經病變的個案，在三項標準心血管自主神經功能測試裡，數值均在正常個案測試值之下，研究的結果建議區分糖尿病患是否罹患神經病變，可參考無病變病患在深呼吸測試 E/I ratio 應要高於 1.06、Valsalva ratio 要高於 1.08 而站立測試 30/15 ratio 則應高於 1.04。

有學者提出未罹患神經病變的第二型糖尿病患，並不代表他們與交感神經活動引起的心血管風險無關的觀念（Huggett, Scott, Gilbey, Bannister, Mackintosh, & Mary, 2005），由於第二型糖尿病病患晝夜血壓差值與收縮壓值，在檢測自主神經功能病變上佔據重要意義（Kamoi,

Miyakoshi, Soda, Kaneko, & Nakagawa, 2002) , 目前也有多位學者提出以非侵入性的二十四小時連活動血壓測量儀作為血壓數值變動的參考, 對評估病患自主神經病變上的表現具有意義 (Elisenda, et al., 2004; György, et al., 1996; Liniger, et al., 1991; Spallone, et al., 2001) 。運用動態血壓測量儀取得之合併有高血壓與糖尿病族群的血壓, 發現病患晝夜血壓差值異動變小的情形, 可視為出現標的器官傷害的指標 (Verdecchia, Schillaci, Boldrini, Zampi, & Procellati, 1992) , 許多研究也從二十四小時連續性血壓測量儀的資料中, 發現第二型糖尿病病患夜間血壓的未下降情形, 常代表著自主神經系統受損害的狀況 (György, et al., 1996; Kamo, et al., 2002; Liniger, et al., 1991) , Staessen 等學者 (1999) 運用動態血壓測量儀取得之夜間收縮壓平均值, 也發現可作為糖尿病患者心血管事件發生率的有效預測因子。

Liniger 等人在 1991 年, 已發現糖尿病病患二十四小時活動血壓測量值的表現, 呈現夜間血壓未降的族群, 具有較異常的心血管自主神經功能測試數值和預後。有學者在大型的糖尿病普查中, 分析出第二型糖尿病病患併發神經病變的罹患率為 66% , 單獨發生在自主神經病變約為 5% (Dyck, Kratz, Karnes, Litchy, Klein, Pach, et al., 1993) ; 另有學者解釋糖尿病神經病變的病理機轉, 為神經細胞因山梨醇增加、肌醇降低, 以



致損害到神經的結構，進而影響到末梢神經的傳導，為一不可逆的現象（Greene, et al., 1988）。糖尿病病患在確定診斷的五年內，約有 46 % 的機會發生自主神經功能病變，而病史大於 20 年的糖尿病病患，約有高於 70 % 出現自主神經功能病變的機會（Chen, et al., 2001）。在第二型糖尿病病患自主神經功能測量上，Spallone 與 Menzinger 在 1997 年對糖尿病病患以二十四小時心率變異性的分析作為診斷病患心血管自主神經功能病變時發現，使用頻譜分析的結果能明顯看出自主神經系統的病變情形。

正常血壓的表現，自主神經系統會因感受身體活動的減少，透過自動調控，出現夜間下降的情形，以減少交感神經的興奮狀態（Nielsen, et al., 1999）。透過動態血壓測量儀的紀錄，在健康的個體可以清楚的看見夜間血壓下降的情形（Hansen, et al., 1995）。György 等人（1996）探討正常血壓及高血壓的 NIDDM 病患，及其晝夜間血壓差值變異情形與自主神經病變的研究中，結果顯示血壓偏高的族群，在夜間血壓下降的程度則較少。Kondo 等（2001）則發現第二型糖尿病病患的晝夜血壓差值，明顯小於正常個案的晝夜血壓差值，同時糖尿病病患也出現異常的交感神經活動情形。

Andrew 等（2004）針對第二型糖尿病病患心血管自主神經功能病變探討的研究中指出，將病患心率變異性的資料與二十四小時血壓監測值



一同分析時，發現對評估第二型糖尿病病患心血管自主神經病變的影響，具顯著的影響力。評估第二型糖尿病病患自主神經功能病變的情形，最常見以三項標準心血管自主神經功能測試：深呼吸測試、Valsalva Maneuver 以及站立測試三項，來激發交感神經活動的表現(Andrew, et al., 2004; Bansal, Kalita, & Misra, 2006; Vincenza & Guido, 1997;)。

May 與 Arildsen (2000) 以及 Imam、Oluwole 與 Abbiyesuku (2002) 都曾以五項測試包括三項標準自主神經功能測試，外加站立性的血壓測量與握力壓力測試，作為激發糖尿病患交感神經表現之用；在 Imam 等人 (2002) 的研究新增加的壓力測試設計並無特殊發現，而 May 與 Arildsen (2000) 的研究結果則只有深呼吸測試較具代表性，額外增加的站立性血壓測量並沒有發現統計上的意義，雖然握力壓力測試與心率變異性的低頻功率有關，但對於自主神經病變，還不具有預測力。Huggett 等學者，則設計以冷壓力測試與握力壓力測試來激發交感神經的活動，並以心率變異性紀錄壓力過程，來探討這兩項壓力對交感與副交感神經平衡的影響。因此在糖尿病患的壓力測試設計上，握力壓力測試以及冷測試等，用意都在激發個案交感神經的表現。

## 第三章 研究方法

### 第一節 研究設計

本研究為一橫斷式研究，採相關性研究設計，比較第二型糖尿病患中白袍效應個案與無白袍效應及反向白袍效應個案於生物及社會學因子的差異，並探討發生白袍效應的預測因子。

### 第二節 研究樣本

本研究預採方便取樣，以規則用藥控制之第二型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus）即非胰島素依賴型糖尿病（Non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM）病患作為受試對象，預計招收 60 位病人。將由北部某醫院之新陳代謝科門診，轉介糖尿病患至糖尿病衛生諮詢室，於衛生教育諮詢門診以方便取樣進行招募；基本收案條件為：1. 年齡：20–70 歲 2. 無性別限制 3. 無高血壓病史 4. 未使用心血管相關藥物 5. 日常活動無須他人協助者 6. 經醫師診斷為第二型糖尿病病患者，目前血糖控制狀況良好，規則服藥的未住院患者。

第二型糖尿病將由門診醫師根據 2004 年 ADA 建議糖尿病的診斷標準值，當研究個案符合下列所述兩項標準之一，均算罹患第二型糖尿病

(Alberti and Zimmet, 1998; Momin, Janine, Robert, Peter, Dana, William, et al., 2000) , 分別為：

1.空腹至少八小時以上(空腹定義：檢查前至少 8 小時未進食食物以及除開水以外的飲料)，空腹血漿糖值檢查有二次以上(含兩次)大於等於 126 mg/dl，則為罹患糖尿病。

2.口服葡萄糖耐受試驗。病患會先測量一次空腹血糖值，並在服用 75 公克葡萄糖溶液兩個小時後，再測量一次血糖值，若其二小時後血漿葡萄糖濃度大於等於 200 mg/dl (二次)即為糖尿病。

為避免心率變異性測試受影響，罹患嚴重心臟疾患、曾發生心肌梗塞或心絞痛病史者、或目前服用 1.  $\beta$ -blocker, 2. Calcium channel blocker, 3. ACE inhibitors 4. 中樞神經抑制劑等藥物之個案，或因精神疾病服用藥物之個案亦將予以排除。為維持動態血壓測量儀晝夜時間設定之一致性，以及考慮動態血壓測量儀為呈現日常生活之動態紀錄，因此將排除輪班工作者、日常生活需他人協助者、住院病患以及近三個月內接受重大手術者。為避免因懷孕所導致之妊娠糖尿病，將排除懷孕婦女。為確定所收集之總膽固醇與三酸甘油酯抽血檢驗值之正確性，將排除目前服用降膽固醇或降血脂藥物個案，或停用上述藥物未達三個月者。

### 第三節 研究工具

#### (一) 動態血壓測量儀

本研究採用 SpaceLabs Medical 型號 90207 或 90217 執行臨床血壓與心跳測量及四十八小時血壓心跳量測。SpaceLabs 型號 90207 與 90217，已通過美國醫療儀器發展協會 (Association of the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI) 以及英國高血壓協會 (British Hypertension Society, BHS) 之標準測試，用於正常血壓個案的測試可達到等級 A

(Elvan-Taspinar, Uiterkamp, Sikkema, Bots, Koomans, Bruinse, et al., 2003; O'Brien, Atkins, & Staessen, 1995; O'Brien, Mee, Atkins, & O'Mally, 1991)。

#### (二) Hand dynamometer

本研究欲以握力測試作為壓力測試，並以 BioPac hand dynamometer (Dynagrips) TSD121C 之握力器，透過訊號擴大器作轉換，並由原廠配套之電腦分析軟體 Acqknowledge 3.8 進行資料分析。

#### (三) 心率訊號擷取及分析儀

本研究流程中所有心率變異性資料，將透過 BioPac MP100 訊號擷取系統 (BioPac System, Inc., Santa Babara, CA, U.S.A.) 執行完整紀錄，並

以 BioPac 原廠配套電腦軟體 Acqknowledge 3.8 進行資料處理與分析。心率變異性之訊號擷取，將以讀取胸導極心電圖訊號之方式，為個案正確黏貼三個導極片於胸前，並且以 Lead II 執行心率頻譜訊號收集；所擷取之心率變異性訊號，將透過心率頻譜分析 Power Spectral Analysis 之快速傅力葉轉換作為參數之計算，其頻率校正（sampling rate）為 512Hz。

歐洲心臟協會與北美電生理協會於 1996 年為心率變異性定義了統一的標準測量方式、分析方法、命名以及頻率範圍；因此本研究所得之心率變異參數，在經電腦軟體 Acqknowledge 3.8 執行資料分析後，將依據 1996 年歐洲心臟協會與北美電生理協會對心率變異測量標準之建議，以 0.15 – 0.4 Hz 之高頻（high frequency, HF）功率作為副交感神經功能之指標，介於 0.04 – 0.15 Hz 之低頻（low frequency, LF）功率測量值為交感神經及副交感神經共同作用指標，並以小於 0.04 Hz 為極低頻（very low frequency）；為了解交感神經作用，並以低高頻功率比（LF/HF），作為交感神經與副交感神經作用之平衡指標。

#### （四）連續性血壓測量儀

連續性血壓測量儀 Finometer（TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Netherlands），為一連續性的血液動力學參數紀錄（Guglen, Westerhof, Van Der Sar, Van Montfrans, Kiemeneij, Wesseling, et al.,

2003) ，將在執行靜止狀態心率變異性測量、心血管自主神經功能之深呼吸、費力呼吸、站立測試以及握力壓力測試過程，與心率變異性測量同步紀錄個案之生理訊號；所量取之資料將透過原廠配套電腦軟體 Beatscope (TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Netherlands) 執行檔案分析。儀器透過非慣用手中指配戴之氣囊充氣，運用容積改變的原理計算出血壓值，並且以高度校正器做為指端壓力與肱動脈壓之校正。

#### 第四節 研究流程

本研究預定於北部某醫院門診之糖尿病衛教諮詢門診收案，於診間初步收案過程，研究人員將為個案解釋研究相關事宜，在取得個案口頭同意後，予以填寫受試者同意書，以及生物學及社會學因子之相關問卷，同時研究人員會進行病歷相關抽血檢驗值（包括：以收案日為基準往前或往後三個月內最近一次糖化血色素、空腹血糖值、總膽固醇、三酸甘油酯等數值）之收集，結束診間之收案流程；再與個案說明實驗當日需配合事宜，並約定他日晨間時間至實驗室進行包括：身高、體重、腰圍、臀圍、臨床血壓、心跳（以動態血壓測量儀 ABPM 進行測量）、最大握力測試（以 BioPac 之 Dynamometer 執行測量）等生理數據量測，以及心率變異性之測量。

實驗室環境將以溫溼度計監測，控制室溫於 19–22°C，相對溼度維持在 50–60 % 之間。個案將被安排於早晨 8:00AM–10:30AM 之間來到實驗室，並在中午 12:00 以前完成生理測量流程，個案當日起床後將請其配合於實驗，避免抽菸、飲酒以及飲用茶類等，以免影響心率變異性之測量值。

在個案進入實驗室之前，各項研究儀器將會以標準程序執行儀器校正或歸零動作，再開始進行研究流程。個案於實驗室之臨床血壓測量，將以個案之非慣用側手臂作為測量基準，先請個案靜坐至少五分鐘，過程中個案雙腳應著地，該側手臂應放置在能保持與心臟等高的桌面。測量前先選擇適合個案之血壓計臂帶，一般成人壓脈帶寬度選擇 12.5 公分，較肥胖的成人則使用寬度 14 公分的壓脈帶，壓脈帶的長度需長到足以圍繞個案的上臂，且壓脈帶的內袋大小，應符合寬度可以超過上臂長度三分之二寬、周長需超過上臂周長百分之八十大小的臂帶；以正確方式配帶後，再開始執行第一次血壓測量，並於測量結束兩分鐘後再執行第二次測量，求取兩次之血壓平均值。此連續兩次的血壓收縮壓差值應在 5 mmHg 以內，當兩次測量差值出現大於 5 mmHg 時，則再持續每兩分鐘一次的量，直至達到連續兩次血壓測量值差異在 5 mmHg 以內才算取得臨床血壓值。



個案將以正確定位之 Harpenden Stadiometer (Holtain Limited, Inc., Crymych, Dyfed, Britain) 執行身高測量，所測得之數值單位為公分 (cm)；此外以 Detec 型號 337 (Detecto, Inc., Webb City, MO, U.S.A.) 執行個案之體重測量，所測得之數值單位為公斤 (kg)。

個案之腰圍與臀圍測量，將以軟皮尺正確量取兩次腰圍、臀圍數值，再取其平均值，單位為公分 (cm)。研究人員面朝個案，以個案臍部為起始點取一水平線，向右找到腰部最細處，再向左側以相同方式找到同一位置，將軟皮尺以水平方式環繞過此兩點為腰圍之測量。面朝個案，以個案臍部為起始點取一水平線，向右找到臀部最大處，再向左側以相同方式找到同一位置，將軟皮尺以水平方式環繞過此兩點，為臀圍之測量。

最大握力測試過程，將以 BioPac hand dynamometer (Dynagrips) TSD121C 來執行，個案將被指導以慣用手握住握力器之握把，握把距離將依個案做個別調整；適當之握把距離建議以個案抓握狀態下從虎口處到靠近近端指節之距離為佳，在調整完合適距離後，將請各案配合研究人員的口令，在三十秒內共需執行三次用力緊握握力器，以進行最大握力之測量，每次緊握把手維持三到五秒鐘再放鬆，兩次測量之間隔為休息五到十秒。

當個案完成身高、體重、腰圍、臀圍、臨床血壓、心跳、最大握力測試等基本生理資料收集後，將進行約四十分鐘之心率變異性測試、心血管自主神經功能測試以及握力測試。個案在測試過程中將同時配戴心率變異測量儀 (BioPac MP100) 以及連續性血壓測量儀器 (Finometer)，作為生理訊號之擷取。Finometer 所擷取之心血管相關參數將包括：收縮壓、舒張壓、平均動脈壓、心跳、心跳間距、心輸出量、周邊動脈阻力等。研究人員將先請個案維持仰臥姿於推床上，先執行靜態下心率變異性測量，告知個案過程中將先不予交談至少十五分鐘，請其保持安靜盡量放輕鬆、維持清醒勿睡著十分鐘，之後再紀錄五分鐘之心率變異資料。測試期間研究人員將以隨機方式決定後續測試 (包括：握力測試與心血管自主神經功能測試) 之測量順序。本研究心率變異性資料擷取後，將先以自然對數方式 (Log Nature) 校正個案間差異性，所擷取之資料將包括：低高頻功率比 (LF/HF)、低頻功率 (LF)、高頻功率 (HF) 及總功率 (TP)。

完成靜態心率變異性紀錄後，研究人員將依隨機方式所決定心血管自主神經功能測試或握力壓力順序，執行後續研究流程。在握力壓力測試部分，個案將以 BioPac hand dynamometer (Dynagrips) TSD121C 來執

行執行維持最大握力值百分之三十狀態共五分鐘之測量，於兩分半鐘時允許休息五秒鐘再進行直到測試結束。

於心血管自主神經功能的測量，本研究預以 BioPac MP100 訊號擷系統（BIOPAC System, Inc., Santa Barbara, CA）以原廠軟體 Acqknowledge 3.8，進行心跳間距之紀錄與分析。將以三項標準心血管自主神經功能測試評估個案自主神經功能，以握力壓力測試激發交感神經的表現，個案將在研究員指導下執行：1. 深呼吸測試（deep breathing E/I ratio）：請個案維持躺臥姿，研究人員示範並指導個案將呼吸次數調整至每分鐘六次，以吸氣五秒鐘再吐氣五秒鐘稱為一次呼吸，當病患能正確執行後，由吸氣五秒鐘動作開始，直到病患完成完整一分鐘之正確深呼吸 2. Valsalva Maneuver（Valsalva ratio）：研究人員指導個案正確含住型號 DHD 33-3400 吹嘴，並用力吐氣讓壓力計量表指針維持在 40 mmHg 處後憋氣達 15 秒鐘 3. 站立測試（standing test 30/15 ratio）：研究員將請個案由仰臥姿忽然起身改為站姿，並注意個案忽然站立之安全，自個案站定後算起，紀錄站立開始完整一分鐘的心跳間距紀錄 4. 握力壓力測試：研究員將以個案的最大握力值之  $30\% \pm 5\%$  作為個案個人的握力測試範圍，並請個案持握力器將之維持在此範圍內達五分鐘，在開始進行握力測試的第兩分半鐘可以休息五秒鐘，之後再繼續維持到五分鐘結束。

心血管自主神經功能的三項測指標數值，將已下述方法取得，deep breathing E/I ratio 將以六次吐氣心跳間距最大值平均除以六次吸氣心跳間距最小值平均，Valsalva Maneuver 取個案以壓力 40 mmHg 完成憋氣 15 秒，之後 45 秒鐘內的最大心跳間距值除以最小心跳間距值稱之 Valsalva ratio，standing test 30/15 ratio 指個案由仰臥姿突然轉換成站姿，並在站定後的一分鐘裡面，找出最大的心跳間距值除以最小心跳間距所取得之比值。所取得之三項比值將依 Braune 與 Geisendörfer 在 1995 年建議判斷糖尿病患有無罹患神經病變的參考值為標準，無病變個案：深呼吸測試 E/I 數值應高於 1.06、費力呼吸測試值高於 1.08，站立測試 30/15 數值則應高於 1.04，作為病變的判斷標準。

實驗室流程結束後，將請個案攜帶動態血壓測量儀，並返家執行完整四十八小時連續性血壓測量。本研究中請個案於日常活動狀態下執行四十八小時的血壓量測，將採用通過 AAMI 以及 BHS 標準測試，且在正常血壓個案測試中達到 A 等級的 SpaceLabs 型號 90207 或 90217 進行資料之收集。為個案選擇合適之血壓計臂帶後，將示範正確操作流程並讓個案確實操作，告知請個案選擇一週內其中兩天平常工作時間來佩帶，無須刻意減少活動，但避免以特別需要大量活動或面臨重大壓力時作為測量日。

為個案示範正確操作流程時，研究員先幫個案固定放置機器主體之腰袋，請個案於配戴時先將機器之電源開關切至”on”，再把機器主體置入腰袋內，接下來執行血壓計臂帶之正確位置固定，將血壓計臂帶之充氣管路繞至頸後，勿讓管路扭曲，垂直將接頭旋轉在機器主體密合端，並確定接頭處確實鎖緊，此時按下機器主體之藍色按鍵，確實聽到”嗶 – 嗶”兩聲，執行第一次測量與連續性測量之正式啟動。並跟個案解釋機器所設定之日間時間為 6Am – 10 Pm，夜間時間為 10 Pm – 6Am，機器於日間將每半小時執行一次血壓測量，在夜間則為每一小時執行一次血壓測量；當個案在完成四十八小時之測量紀錄後，將血壓計臂帶取下，並取出機器主體將電源關至” off ”完成測量。

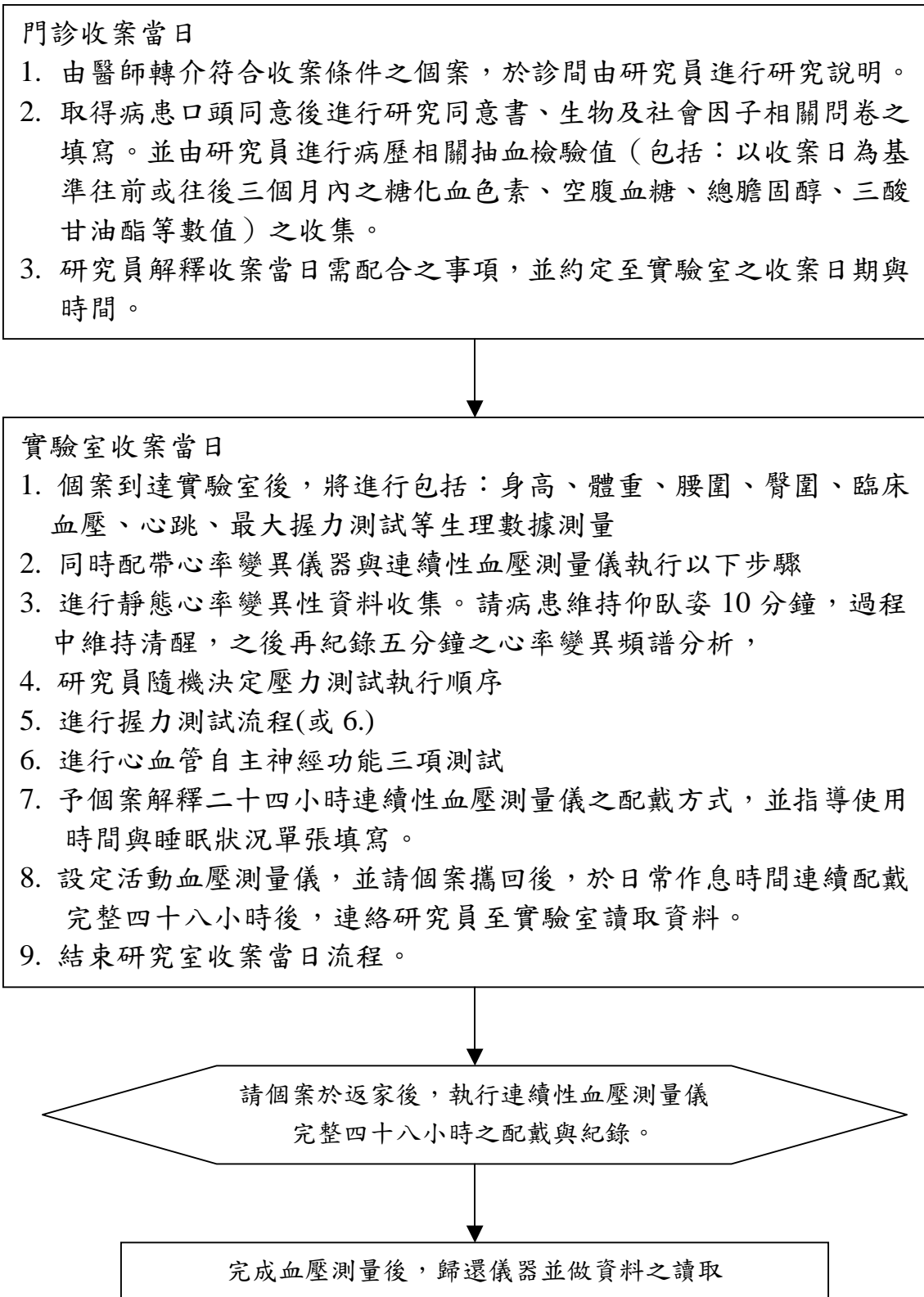
此外，請個案於執行測量日填寫紀錄單（附件一），內容包括：配戴時間與取下時間（以確定連續配戴時間確實已滿四十八小時）、上床時間、起床時間與實際入睡時間，以確定日間活動及夜間睡眠血壓之實際狀況；並填寫睡眠狀況紀錄表，紀錄測量日夜間定時血壓量測下之睡眠狀況。

當個案完成四十八小時血壓測量時，將以 ABP 之配套軟體做血壓監測資料之讀取，資料整體允許出現小於百分之二十之資料異常；若透過電腦軟體讀取之血壓數值，整體資料中大於等於百分之二十的數據出現

失誤或異常時，或日間或夜間血壓數據出現大於百分之二十之資料流失時，則該次配戴結果列為資料流失。整體資料將以個案實際入睡時間至起床時間列為夜間血壓，其餘為白天血壓值，並計算四十八小時收縮壓、舒張壓、平均壓及心跳平均值、標準差，日間收縮壓、舒張壓、平均壓及心跳平均值、標準差，夜間收縮壓、舒張壓、平均壓及心跳平均值、標準差等項目。測量完畢攜至實驗室讓研究員讀取資料，並結束研究流程（見圖一）。







圖一 收案流程圖

## 第五節 統計分析方法

本研究將以平均值、標準差與百分比作為描述性統計；實驗所取得之數據，將以 SPSS 11.0 套裝統計分析軟體進行資料分析。連續變項預採 ANOVA 及 analysis of covariance 初步分析組間差異，再以 LSD 做 post hoc 檢定，並以 multiple comparisons 做進一步分析；類別變項則以 Chi-square 與 multivariate logistic regression 進行分析，探討第二型糖尿病患白袍效應之相關因素或決定因子，設定當  $p$  值小於 .05 時達統計上顯著差異。

## 第四章 分析與結果

### 第一節 個案基本屬性

本研究最後總收案數共 34 名，為男性 20 名女性 14 名，白袍高血壓的發生率為 11.8%，依研究對白袍效應之定義作為區分，呈現白袍效應（WCE）的個案佔 38.2%，無白袍效應（NWCE）的個案佔 32.4%，出現反向白袍效應（RWCE）的個案佔 29.4%，三組個案基本屬性比較如表一所示，以人口學特性、體位測量以及生化檢驗值三部份來分別探討。

在人口學特性部份，在年齡、性別、教育程度、婚姻狀況以及運動型態三組間之差異無統計學上意義，但糖尿病史以小於五年和大於等於五年來區分長短，並以 Chi-square 檢定則發現三組間之差異有統計意義

( $p = .017$ )，白袍效應組有較高的比率呈現糖尿病史超過五年。

體位測量值的部分，在腰圍、臀圍、腰臀比與動脈硬化指數等三組間之差異沒有統計上的意義。至於生化檢驗值的分析，三酸甘油酯檢驗值經過 ANOVA 檢定後，三組間有顯著之差異 ( $p = .041$ )；白袍效應組的三酸甘油酯檢驗值 ( $94.00 \pm 53.70$ ) 明顯低於無白袍效應 ( $112.82 \pm 64.27$ ) 與反向白袍效應 ( $180.40 \pm 115.70$ ) 兩組，再以 LSD 進行事後檢定，白袍效應組與反向白袍效應組的差異有統計意義 ( $p = .015$ )。



表一

第二型糖尿病患者有白袍效應 (WCE)、無白袍效應 (NWCE) 以及反向白袍效應 (RWCE) 三組個案人口學、體位測量及生化檢驗資料

變 項	WCE (n = 13)	NWCE (n = 11)	RWCE (n = 10)	ANOVA Significance	Post Hoc comparison by LSD
人口學特性					
年齡 (年)	54.31 ± 9.57	53.18 ± 14.62	56.20 ± 13.82	NS	
性別					
男	6	6	8		
女 (人)	7	5	2	NS	
糖尿病史長短 <sup>1</sup>					
< 5	2	8	5		
≥ 5 (年)	11(84.6 %)	3(27.3 %)	5(50 %)	p = .017	
體位測量					
腰圍 (cm)	83.10 ± 7.59	88.93 ± 6.36	90.93 ± 11.93	NS	
腰臀比	.86 ± .07	.91 ± .04	.91 ± .06	NS	
身體質量指數 (Kg/m <sup>2</sup> )	23.70 ± 2.08	26.01 ± 2.78	25.51 ± 4.43	NS	
動脈硬化指數 (%)	27.31 ± 6.29	30.09 ± 8.04	29.40 ± 4.74	NS	
生化檢驗值					
Fasting blood sugar (mg/dl)	148.38 ± 56.84	164.91 ± 55.60	153.50 ± 51.89	NS	
HbA1C (%)	7.87 ± 2.62	7.66 ± 1.74	7.36 ± 1.68	NS	
Triglyceride (mg/dl)	94.00 ± 53.70	112.82 ± 64.27	180.40 ± 115.70	p = .041	WCE < RWCE
Cholesterol (mg/dl)	171.31 ± 37.41	183.18 ± 49.83	205.80 ± 24.40	NS	

註：1. 糖尿病史長短<sup>1</sup>以Chi-Square進行檢定。

## 第二節 動態血壓測量儀測量值分析

下頁表二呈現不同白袍效應組別，使用動態血壓測量儀測量之臨床血壓值與四十八小時居家血壓測量值比較情形，經過 ANOVA 分析組間差異，發現三組在臨床收縮壓的測量值有顯著差異 ( $p = .018$ )，白袍效應組臨床收縮壓值 ( $133.66 \pm 14.15$ ) 高於無白袍效應 ( $128.68 \pm 11.59$ ) 與反向白袍效應 ( $119.01 \pm 6.57$ ) 兩組，再經 LSD 事後檢定，白袍效應組與反向白袍效應組間差異達統計意義 ( $p = .005$ )；此外在臨床舒張壓及平均壓的部份則未達統計上的意義。

在四十八小時居家血壓測量部份，經 ANOVA 檢定三組，在平均收縮壓、平均日間收縮壓、平均日間舒張壓以及平均日間平均壓，組間並未達統計上顯著差異，只有日夜間收縮壓差值在三組間達顯著差異 ( $p = .027$ )。以 LSD 進行三組日夜間收縮壓差值組內檢定，發現白袍效應組 ( $5.93 \pm 6.97$ ) 顯著小於反向白袍高血壓個案 ( $16.13 \pm 10.68$ )，統計意義達  $p$  值 .011；但白袍效應與無白袍效應 ( $13.21 \pm 9.25$ ) 兩組間差異則未達統計上意義 ( $p = .055$ )。

此外檢定收縮壓、舒張壓、平均壓之白袍效應三組間之差異時，均發現有統計上顯著意義 ( $p = .000, p = .001; p = .000$ )。白袍效應組別

之收縮壓差值 ( $12.95 \pm 4.98$ ) 大於無白袍效應組 ( $.28 \pm 2.96$ ) 及反向白袍效應組 ( $-8.99 \pm 9.70$ )，三組間兩兩比較皆達統計上意義 ( $p = .000$ ,  $p = .000$ ;  $p = .002$ )。

舒張壓白袍效應部分，白袍效應組 ( $6.50 \pm 6.50$ ) 與無白袍效應組 ( $-1.32 \pm 5.42$ ) 兩者間差異達統計上意義 ( $p = .004$ )，白袍效應組也與反向白袍效應組 ( $-3.26 \pm 7.57$ ) 之差異達統計上意義 ( $p = .001$ )，但在白袍效應組與反向白袍效應組間未達統計意義 ( $p = .0479$ )。

分析平均壓的白袍效應，白袍效應組 ( $8.16 \pm 5.23$ ) 與無白袍效應組間差異 ( $-.97 \pm 4.39$ ) 有統計意義 ( $p = .001$ )，白袍效應組與反向白袍效應組 ( $-5.53 \pm 8.26$ ) 也有顯著差異 ( $p = .000$ )，但無白袍效應組以及反向白袍效應兩組比較並未達統計意義 ( $p = .094$ )。



表二

第二型糖尿病WCE、NWCE以及RWCE三組，臨床血壓與動態血壓之比較

變 項	WCE (n = 13)	NWCE (n = 11)	RWCE (n = 10)	ANOVA Significance	Post Hoc comparison by LSD
臨床血壓 (mmHg)					
收縮壓	133.66 ± 14.15	128.68 ± 11.59	119.01 ± 6.57	p= .018	WCE > RWCE
舒張壓	81.67 ± 9.65	77.44 ± 9.78	77.10 ± 8.08	NS	
平均壓	99.00 ± 10.56	94.52 ± 9.44	91.14 ± 7.14	NS	
活動血壓測量值 (mmHg)					
平均收縮壓	119.81 ± 13.25	124.84 ± 10.96	124.79 ± 12.21	NS	
平均日間收縮壓	120.71 ± 13.79	128.39 ± 10.59	128.00 ± 12.75	NS	
平均日間舒張壓	75.17 ± 7.80	78.76 ± 6.38	80.46 ± 7.40	NS	
平均日間平均壓	90.84 ± 9.04	95.48 ± 6.31	96.67 ± 8.77	NS	
平均夜間收縮壓	114.78 ± 15.36	115.18 ± 13.34	111.87 ± 13.98	NS	
日夜間收縮壓差	5.93 ± 6.97	13.21 ± 9.25	16.13 ± 10.68	p= .027	WCE < RWCE
白袍效應 (mmHg)					
收縮壓白袍效應	12.95 ± 4.98	.28 ± 2.96	-8.99 ± 9.70	p= .000	WCE > NWCE ; WCE > RWCE ; NWCE > RWCE
舒張壓白袍效應	6.50 ± 6.50	-1.32 ± 5.42	-3.26 ± 7.57	p= .001	WCE > NWCE ; WCE > RWCE
平均壓白袍效應	8.16 ± 5.23	-.97 ± 4.39	-5.53 ± 8.26	p= .000	WCE > NWCE ; WCE > RWCE

註：1. 本表數值以平均值 ± 標準差呈現。

### 第三節 心率變異性

三組個案於靜止五分鐘的頻域性心率變異頻譜紀錄分析，經過取自然對數方式（log nature, ln）校正個案間差異性，並以 ANOVA 檢定組間差異，高頻功率以及總功率兩項數值均發現具統計上意義；但在低高頻功率比及低頻功率數值並無差異（見表三）。

高頻功率值，在白袍效應、無白袍效應以及反向白袍效應三組間有顯著差異（ $p = .021$ ），經 LSD 事後檢定進行組內比較，無白袍效應組之高頻功率值（ $5.79 \pm .72$ ）明顯高於其他組別，與白袍效應組別（ $5.00 \pm .92$ ）之差有顯著意義（ $p = .040$ ），與反向白袍效應組別（ $4.68 \pm 1.02$ ）比較有顯著差異（ $p = .008$ ）。

在總功率數值部分，初步檢定三組間的差異有統計意義（ $p = .045$ ），經過 LSD 事後檢定的組內比較，無白袍效應組於總功率（ $7.30 \pm .77$ ）明顯高於其他組別，與白袍效應組別（ $6.60 \pm .67$ ）差異達統計意義（ $p = .032$ ），與反向白袍效應組別（ $6.54 \pm .86$ ）比較有顯著差異（ $p = .028$ 。）

表三

第二型糖尿病患WCE、NWCE以及RWCE三組，於心率變異性之比較

變 項	WCE (n = 13)	NWCE (n = 11)	RWCE (n = 10)	ANOVA Significance	Post Hoc comparison by LSD
LF/ HF	1.53 ± 1.17	1.12 ± .64	1.95 ± 1.52	NS	
HF	5.00 ± .92	5.79 ± .72	4.68 ± 1.02	p= .021	NWCE > WCE ; NWCE > RWCE
LF	5.13 ± .81	5.73 ± .99	4.98 ± 1.09	NS	
TP	6.60 ± .67	7.30 ± .77	6.54 ± .86	p= .045	NWCE > WCE ; NWCE > RWCE

註：1. 本表數值以平均值 ± 標準差呈現，HF指高頻功率，LF指低頻功率，TP指總功率。

#### 第四節 標準三項心血管自主神經功能測試

標準三項心血管自主神經功能測試，以 BioPacMP100 訊號擷取系統測量心跳間距並紀錄之，三項不同測試的心跳間距轉換成比值後呈現如表四，E/I ratio、Valsalva ratio 及 30/15 ratio 之定義說明於第四章研究方法中。本研究三個不同白袍效應組別不間論在深呼吸測試、費力呼吸測試或站立測試，初步以 ANOVA 分析心跳間距比值的表現，組間差異均未達統計上意義。



表四

第二型糖尿病患WCE、NWCE以及RWCE三組，三項標準心血管自主神經功能指標之比較

變 項	WCE (n = 13)	NWCE (n = 11)	RWCE (n = 10)	ANOVA Significance
深呼吸測試心跳間距比值 E / I ratio	1.14 ± .072	1.25 ± .20	1.21 ± .19	NS
費力呼吸測試心跳間距比值 Valsalva ratio	2.01 ± .66	1.55 ± .40	1.59 ± .43	NS
站立測試心跳間距比值 30 / 15 ratio	1.45 ± .57	1.44 ± .48	1.39 ± .61	NS

註：1. 本表以平均值 ± 標準差呈現。

## 第五節 握力壓力測試

握力壓力測試前與握力測試過程當中，均以心率變異性頻譜分析儀及連續性血壓測量儀執行同步紀錄。心率變異頻譜經訊號擷取分析後，先以自然對數修正個案間差異性，再以 ANOVA 進行組間變異量分析，不同白袍效應的三個組別，在心率變異性的部份，不論握力壓力測試前與握力測試當時，其心率變異頻譜的低高頻比值、高頻、低頻與總功率組間差異並無統計上意義；進一步比較握力壓力測試前與測試過程間低高頻比值之差值、高頻功率差值、低頻功率差值與總功率差值，也未發現統計上意義。連續性血壓測量儀同步資料分析的部份，三組在測試前及測試中，組間連續性收縮壓、舒張壓、平均壓、心跳、心搏輸出量、心跳間距及週邊血管阻力等數值，組間差異均未發現統計上意義；再分析三組在壓力測試當時與測試前之差異，也未出現統計上意義（見表五）。

將研究結果中具有統計意義的因子：糖尿病史、三酸甘油酯數值、臨床收縮壓、日夜間血壓差、心率變異高頻功率及總功率等，經由線性迴歸檢定發現以臨床收縮壓值、日夜間收縮壓差值與心率變異性總功率是可用來預測第二型糖尿病患發生白袍效應的因子，解釋力為 39.7 % ( $p = .001$ ，表六)。



表五

第二型糖尿病患WCE、NWCE及RWCE三組，於握力壓力前與測試當中，心血管參數差值(壓力反應性)之比較

變 項	WCE (n = 13)	NWCE (n = 11)	RWCE (n = 10)	ANOVA Significance
SBP 壓力反應性 (mmHg)	14.62 ± 11.44	19.96 ± 14.66	21.70 ± 8.67	NS
DBP 壓力反應性 (mmHg)	6.61 ± 4.00	10.66 ± 7.52	12.71 ± 6.24	NS
MAP 壓力反應性 (mmHg)	10.59 ± 6.77	15.68 ± 11.19	17.20 ± 8.12	NS
HR 壓力反應性 (bpm)	2.37 ± 3.39	3.03 ± 3.66	6.03 ± 6.14	NS
SV 壓力反應性 (ml)	.021 ± 9.82	-1.72 ± 3.09	-4.72 ± 7.02	NS
IBI 壓力反應性 (s)	-.03 ± .04	-.04 ± .04	-.07 ± .07	NS
TPR 壓力反應性 (MU)	.06 ± .07	.12 ± .10	.22 ± .28	NS

註：1. 本表以平均值 ± 標準差來呈現。

表六  
第二型糖尿病患發生白袍效應的預測因子

變 項	Coefficients( $\beta$ )	Coefficients SE	Significance
Constant	-10.741	21.554	.622
臨床收縮壓	.330	.124	.012
日夜間收縮壓差值	-.487	.165	.006
TP	-3.448	1.960	.089

註：1.  $R^2 = 39.7\%$ ， $p = .001$ ；TP指總功率。

## 第五章 討論

本研究目的主要探討發生白袍效應的第二型糖尿病患在人口學特性、生物因子以及社會因子與其他組別有無差異，以及使用心率變異性測量對第二型糖尿病患發生白袍效應的情形是否有預測能力，將分別就上述主題討論之。

### 第一節 具白袍效應第二型糖尿病患之特質

第二型糖尿病患發生白袍效應組的個案佔 38.2%，以人口學特性、生物因子與社會因子三方面來探討他們的特質，在人口學特性的部份糖尿病史的長短具有顯著意義，在三個組別中糖尿病史大於五年的個案數比例，以有白袍效應的組別比例最高達到 84.6%，表示糖尿病史越長的個案其白袍效應數值會越大，這樣的發現呼應了 Strandberg 與 Salomaa 兩位學者（2000b）追蹤同一族群二十年時間，指出白袍效應是可被用來預測早期健康的個案，在未來發生糖尿病且與病程進展有關的想法；至於原本預期會出現差異的性別與年齡或許因個案數不足或分散在各組並沒有出現統計上的意義。

體位測量的部份，在預期會有差異的身體質量指數、腰圍、腰臀比與動脈硬化指數等方面並沒有顯著意義，有可能收案其中一項條件是需

選擇規律服藥的個案，因此所選擇的病患在藥物方面的服從性高，疾病控制較為良好之故。

生化檢驗值的部分，白袍效應組的三酸甘油酯數值低於其他兩組，且白袍效應組明顯低於反向白袍效應組，研究結果與預期中的並不相同，但回顧表一裡面白袍效應組與反向白袍效應組的體位測量數值，雖然整體都沒有達到統計上的意義，事實上反向白袍效應組有較大的腰圍與腰臀比以及偏高的動脈硬化指數，而且除上述體位測量的數值之外，反向白袍效應組的總膽固醇數值，雖在組間未達到統計意義，但就平均值而言已超過正常標準值且遠高於白袍效應組的檢驗值，整合上述的因子都是與發生代謝症候群或心血管疾病風險相關的因素，且反向白袍效應的個案在這些因子都呈現較負面的數值，從學者過去的研究結果表示反向白袍效應可作為預測左心室肥大的獨立危險因子（Tomiyamma, et al., 2006），提供了研究者認為反向白袍效應對心血管功能有一定的傷害程度的想法，然本研究對於這些因子還無法找到一個合適的機轉來證實反向白袍效應這個現象對心血管的危險性。

就生物因子在血壓方面的測量值而言，有白袍效應個案在臨床收縮壓值高於其他兩組，在 Tsai（2003）的研究結果已證實臨床收縮壓值，對白袍效應的大小具有獨立的預測性；此外白袍效應組在日夜間血壓差

值的部份低於其他兩組，由於白袍效應組的特性為具有偏高的臨床收縮壓值，但有下降較多的日間收縮壓值，加上從表三可看出有白袍效應的個案具有比較差的副交感神經活動，會造成夜間無法有效調降交感神經活動導致夜間血壓下降程度變少，所以白袍效應組因日間平均壓雖正常或數值不高，但在夜間血壓無法有效下降，解釋了日夜間血壓差值變小的原因。

在握力壓力測試的表現部份，不論是心率變異性的測量值，或是連續性血壓測量儀紀錄的參數，都沒有發現具統計意義之差異，表示三組在壓力測試中交感神經活動的變化並沒有差別，在血壓的波動部份三組也沒有出現差異。由於糖尿病患的許多背景條件與代謝症候相似，L. Aldo 等人在 2006 發表的一篇研究裡，設計了冷刺激壓力測試以及握力壓力測試，來評估有代謝症候群與沒有代謝症候群的兩組人，經壓力刺激下自主神經系統對血壓的影響，但研究證實握力壓力測試與白袍效應之間並無關聯性，也符合本研究的結果。

在社會學因子的部份，原本預期運動習慣的部份會有差異，但研究結果並未出現顯著意義。

## 第二節 心率變異性對白袍效應的預測性

就心率變異性測量而言，無白袍效應組在高頻功率與總功率的測量值均大於另外兩組，這顯示無白袍效應組在副交感神經功能的活動比其他兩組好。由於白袍效應與反向白袍效應兩組都並非是正常無害的現象，若將無白袍效應個案不具有傷害性的血壓數值視為正常血壓，可嘗試用學者 Neumann 等人（2005）在研究白袍高血壓個案與正常血壓個案心率變異性的比較，發現有白袍高血壓的個案在在心率變異性的高頻功率與低頻功率均較正常血壓個案低嘗試來解釋。

在三項標準自主神經功能測試的結果中，白袍效應組並未與其他組別不同，是由於本研究所選擇的研究對象為血糖控制良好且規則服藥的個案，當我們以 Braune 與 Geisendörfer 兩位學者建議區分出糖尿病患有無罹患神經病變的參考值無病變個案：深呼吸測試 E/I 數值應要高於 1.06、費力呼吸測試值要高於 1.08 而站立測試 30/15 數值則應高於 1.04 作為標準，發現並沒有個案在測試中達到被判定神經病變的標準，因此可以預期三組在自主神經功能測試的結果應是沒有差別。

而且 May 和 Arildsen 對糖尿病患及非糖尿病患設計了五項心血管自主神經功能測試，也包括了三項標準自主神經功能測試，外加站立性的

血壓測量與握力壓力測試，在額外增加的站立性血壓測量與握力壓力測試於心率變異性的表現上，對於自主神經病變還不具有預測力。

研究最後的結果，能用來預測第二型糖尿病患白袍效應的因子有臨床收縮壓、日夜間血壓差及心率變異性總功率三項，表示當個案的臨床收縮壓越高，日夜間收縮壓差值越小與心率變異性總功率較差的人，白袍效應數值越大。這與 Tsai (2003) 提出臨床血壓可用來決定白袍效應大小的說法是一致的，因此當個案在臨床上被測量出較高的血壓值，也許需要考慮個案是否有出現白袍效應的可能，而個案白袍效應的數值也會隨臨床血壓測量值偏高而上升。

日夜間血壓差值變小的情形，根據學者們的看法，似乎是個具有傷害性的現象且與標的器官的傷害有關 (Verdecchia, et al., 2001)，另有學者提出夜間血壓差值變小的現象與心血管疾病發生的風險具相關性 (Imai, et al., 1999)，本研究發現日夜間血壓差值可以預測白袍效應，因而可推論白袍效應可能與標的器官傷害以及心血管疾病發生有關，是不容忽視的臨床現象。

本研究中第二型糖尿病患有白袍效應族群的心率變異性總功率數值比較低，表示副交感神經活動的程度比較差。Braune 與 Geisendörfer 在 1995 年以及 Kamoi 等人在 2002 年都曾提出糖尿病患心率變異性數值



低於正常人，血壓的調節功能也低於常人，這可以解釋總功率預測白袍效應；同時較差的副交感神經活動，能合理解釋夜間血壓無法有效下降的情形，與日夜間血壓差值比較小的原因（Lawrence, Weston, Bennett, McNally, Burden, & Thurston, 1997）。根據上述 Verdecchia 與 Imai 等學者的看法，本研究推測第二型糖尿病患出現較高的臨床血壓值、較差的日夜間血壓差值或較差的心率變異性總功率等情形，比較可能容易發生心血管方面的疾病，因此這三個因素用在預測第二型糖尿病患的白袍效應，以及發生心血管疾病的風險上，都應是不容忽視的。

## 第六章 結論與建議

本研究中第二型糖尿病患白袍高血壓的發生率為 11.8%，能用來預測第二型糖尿病患發生白袍效應的因子只有臨床收縮壓值、日夜間血壓差值與心率變異性總功率。

第二型糖尿病患演進至心血管疾病與神經病變的發生，在病理與生理上的改變以及治療決策的選擇都是十分複雜的，白袍高血壓或白袍效應的觀念隨著醫院的文宣，民眾漸漸注意到這樣的現象也意識到求證真實血壓與適當用藥的重要性。研究中多數個案表示從新陳代謝科門診轉介至糖尿病諮詢門診，接受相關知識的教育與宣導後除了學會正確服用藥物，也因為了解必須從運動跟飲食雙管齊下控制糖尿病的觀念，許多

中高齡的個案表示有主動建立自己的運動習慣，因工作無法定期運動的年輕個案也表示會在飲食上對自己有所限制，這已有別以往國人面對糖尿病時態度消極的印象，也肯定了糖尿病諮詢室在衛生教育宣導上的功勞，確實獲得了病患正面的迴響與配合。

我們期望能夠從推行個案自我血壓監測的動作，教育個案以固定的儀器、固定的肢體、固定的時間或情境以及固定的姿勢測量血壓，建立對自己居家血壓數值的概念，以利門診時提供醫師作為與臨床血壓值差別的比較，並初步作為白袍高血壓或白袍效應的參考，倘使對於疑似有白袍效應或白袍高血壓之個案，醫院能提供動態血壓測量儀的配套測量做確實鑑別，將對個案血壓狀況的醫療給予更實質的幫助。糖尿病史大於五年的個案，若能由醫院單位會同研究單位執行心率變異性與心血管自主神經功能標準測試的評估，也將能提供更有利的證據，佐證藥物治療的成效。

此外，本研究中許多反向白袍效應組的生理參數，如較大的腰圍與腰臀比，偏高的三酸甘油酯數值、總膽固醇數值是代謝症候群的危險因子，再整合上述數值該族群似乎也有肥胖的傾向，若加上較差的動脈硬化指數，是否也應將反向白袍效應列入與心血管疾病、標的器官傷害等有關的考量？本研究目前未能有從研究中以足夠的證據來證實反向

白袍效應在心血管相關疾病或代謝相關疾病的致病機轉，但我們臆測反向白袍效應與這類疾病應具有某種程度的關聯。此外，比較不同疾病類別有白袍效應或反向白袍效應族群在自主神經功能的表現，也將是一個等待探究的領域。



## 參考文獻

### 中文部份

- 李文齡 (2000) · 第 2 型糖尿病人與嚴格控制高血壓 · *臨床醫學*，45，400-403。
- 林宏達 (2003) · 認識糖尿病 · 台北：糖尿病協進會。
- 洪建德 (2004) · 台北市糖尿病共同照護網指引 ·  
[http://www.healthcity.net.tw/desease/apply/apply\\_dia\\_direction.doc](http://www.healthcity.net.tw/desease/apply/apply_dia_direction.doc)
- 侯瑞卿 (1995) · 內分泌系統疾病 · 莊壽洺主編，*醫護病理學* (524-529 頁) · 台北：華杏。
- 陳國群 (1979) · 161 例糖尿病患之腦血管意外及心肌梗塞 · *中華醫誌*，26，260-271。
- 陳高揚、郭正典、駱惠銘 (2000) · 心率變異度：原理與應用 · *中華民國急救加護醫學會雜誌*，11 (2)，47-57。
- 蔡世澤 (2000) · 臺灣糖尿病照護現況與省思 · *臨床醫學*，45，316-320。
- 蔡孟書、吳英黛、詹曉龍、賴金鑫、戴東原 (2003) · 糖尿病患者休息時心率變異性的影響因素 · *臺灣醫學會雜誌*，7 (1)，10-18。

## 英文部份

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat- to beat cardiovascular control. *Science*, 213(4504), 220-222.

Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15, 539-553.

Amado, P., Vasconcelos, N., Santos, I., Almeida, L., Nazare, J., & Carmona, J. (1999). Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The Significance of the “white coat effect”. *Revista Portuguesa de cardiologia*, 18(10), 897-906.

Andrew, M., Joseph, E. S., Walter, P., Ruth, S. W., Lesley, F., Steven, S., et al., (2004). Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 972-977.

Bansal, V., Kalita, V., & Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*, 82, 95-100.

- Braune, H. J., & Geisendörfer. U. (1995). Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 29, 179-187.
- Burke, J. P., Williams. K., Gaskill. S. P., Hazuda, H. P., Haffner, S. M., & Stern, M. P. (1999). Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Archived Internal Medicine*, 159(13), 1450-1456.
- Carmona, J., Amado, P., Vasconcelos, N., Almeida, L., Santos, I., Alves, J., et al., (2003). Dose orthostatic hypertension predicts the occurrence of nocturnal arterial hypertension in the elderly patient? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 22(5), 607-615.
- Cerasola, G., Cottone, S., Nardi, E., D'Ignoto, G., Volpe, V., Mulé, G., et al., (1995a). White-coat hypertension and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Risk*, 2, 545-549.
- Cerasola, G., Cottone, S., Nardi, E., D'Ignoto, G., Volpe, V., Mulé, G., et al., (1995b). White coat hypertension and target organ damage. *American Journal of Hypertension*, 8 (4), 149A.
- Chau N. P., Bauduceau B., Vilar J., & Gautier D. (1993). Relationship

- between autonomic dysfunction and BP variability in subjects with diabetes mellitus. *Journal of Hypertension*, 7, 251-255.
- Chen, K. T., Chen, C. J., Gregg, E. W., Williamson, D. F., & Narayan, K. M. V. (1999). High prevalence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Penghu Islets, Taiwan: evidence of a rapidly emerging epidemic? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 44, 59-69.
- Chen, H. S., Hwu, C. M., Kuo, B. I., Chiang, S. C., Kwok, C. F., Lee, S. H., et al., (2001). Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 18(4), 268-273.
- Chou, P., Chen, H. H., & Hsiao, K. J. (1992). Community-based epidemiological study on diabetes in Pu-Li, Taiwan. *Diabetes Care*, 15, 81-89.
- Chou, P., Liao, M. J., Kuo, H. S., Hsiao, K. J., & Tsai, S. T. (1994). A population survey on the prevalence of diabetes in Kin-Hu, Kinmen. *Diabetes Care*, 17, 1055-1058.
- Chou, P., Li, C. L., Kuo, H. S., Hsiao, K. J., & Tsai, S. T. (1997). Comparison of the prevalence of two diabetes surveys between 1987-88 and 1991-92 in Pu-Li, Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 38, 61-67.



David, E. S. (2003). Pancreas: Glucose metabolism and diabetes mellitus. In A. P. Sylvania & M. W. Lorraine, *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes* (7<sup>th</sup>. ed., pp.942-935). St. Louis, Missouri: Mosby, Inc.

Davrath, L. R., Goren, Y., Pinhas, I., Toledo, E., & Akselrod, S. (2003). Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *American Journal of Physiological Heart Circulatory Physiology*, 285(4), H1697-H1704.

De Vegt, F., Nijpels, G., Dekker, J. M., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D. A., & Heine, R. J. (1998). The 1997 American diabetes association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 21, 1689-1690.

Dolan, E., Stanton, A., Atkins, N., Den Hond, E., Thils, L., McCormack P., et al., (2004). Determinants of white-coat hypertension. *Blood Pressure Monitoring*, 9(6), 307-309.

Dyck, P. J., Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., et al., (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43(4), 817-24.

Elisenda, G. A., Alejandro, de La S., Cristina, S., Gianfranco, P., Giuseppe, M., & Antonio, C. (2004). Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 17, 696-700.

Elvan-Taspinar A., Uiterkamp L. A. M. S., Sikkema J. M., Bots M. L., Koomans H. A., Bruinse H. W., et al., (2003). *Journal of Hypertension*, 21, 2053-2060.

Federico, A. A., Cecilia, B. C., & Gabriel, W. (2004). The deep-breath test as a diagnostic maneuver for white coat effect in hypertensive patients. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 17, 184-189.

Finlay, A. M., & Sharon, E. S. (2001). What's this person's blood pressure? In D. M. Cynthia (Eds.), *Evidence-based Hypertension* (pp. 11-32). Navarra: Graphycems.

George, S. S., Stamatis, P. E., Catherine, K. A., Leonidas, G. R., & Theodore, D. M. (2004). White coat effect in treated versus untreated hypertensive individuals: A case-control study using ambulatory and home blood pressure monitoring. *American Journal of Hypertension*, 17, 124-128.

George, L. B., Vivian, F., Richard, E. K., Janet, B. M., Franz, H. M., Robert, A. P., et al., (2004). Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in

patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Journal of American Medical Association*, 292, 2227-2236.

Gerin, W., Ogedegbe, G., Schwartz, J. E., Chaplin, W. F., Goyal, T., Clemow, L., et al., (2006). Assessment of the white-coat effect. *Journal of Hypertensions*, 24(1), 67-74.

Gerritsen, J., Dekker, J. M., TenVoorde, B. J., Kostense, P. J., Heine, R. J., Bouter, L. M., et al., (2001). Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 24, 1793-1798.

Gibbs, C. R., Murray, S., & Beevers, D. G., (1998). The clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *Heart*, 79, 115-117.

Grassi, G., Seravalle, G., Colombo, M., Bolla, G., Cattaneo, B. M., Cavagnini, F., et al., (1998). Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*, 97(20), 2037-2042.

Greene, D. A., Lattimer, S. A., & Sima, A. A. (1988). Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metabolism Reviews*, 4(3), 201-221.

- Guglen, I., Westerhof, B. E., Van Der Sar, G. L., Van Montfrans, G. A., Kiemeneij, F., Wesseling, K. H., et al., (2003). Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Pressure Monitoring*, 8(1), 27-30.
- Gustavsen, P. H., Høegholm, A., Bang, L. E., & Kristensen, K. S. (2003). White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*, 17, 811-817.
- György, J., Judit, F., Edina, H., Klára, F., & Judit, N. (1996). Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 34, 107-114.
- Habori, M., Mamari, M., & Meeri, A. (2004). Type II diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Yemen: prevalence, associated metabolic changes and risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65(3), 275-281.
- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type2 diabetes and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 339, 229-234.

- Hansen, K. W., Poulsen, P. L., & Mogensen, C. E. (1995). 24-h blood pressure recordings in type I diabetic patients. *Journal of Diabetes Complications*, 9(4), 237-240.
- Hassan, M. O., Al Shafie, O. T., & Johnston, W. J. (1993). Loss of the nocturnal dip and increased variability of blood pressure in normotensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Physiology*, 13, 519-523.
- Hermida, R. C., & Ayala, D. E. (2002). Prognostic value of office and ambulatory blood pressure measurements in pregnancy. *Hypertension*, 40(3), 298-303.
- Hernández del Rey, R., Armario, P., Castellsague, J., Sánchez, P., Cárdenas, G., & Pardell, H. (1995). Cardiovascular risk factors in white coat hypertension. *American Journal of Hypertension*, 8(4), 150A.
- Hilde, C., & Robert, H. F. (2004). White-coat hypertension: a clinical review. *European Journal of Internal Medicine*, 15, 348-357.
- Hogan, D., Lurbe, E., Salsbat, M. R., Redon, J., & Batlle, D. (2002). Circadian changes in blood pressure and their relationships to the development of microalbuminuria in type 1 diabetic patients. *Current Diabetes Reports*, 2(6), 539-544.

Huang, C. J., Kuok, C. H., Kuo, T. B. J., Hsu, Y. W., & Tsai, P. S. (2006).

Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypertension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinarica*, *50*, 542-548.

Huggett, R. J., Scott, E. M., Gilbey, S. G., Bannister, J., Mackintosh, A. F., &

Mary, D. A. (2005). Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, *48*(1), 172-179.

Imam, I., Oluwole, O. S., & Abbiyesuku, F. (2002). The significance of

autonomic symptoms in Nigerian diabetics. *African Journal of medicine & medical science*, *31*(3), 235-237.

Irene, C., & Gregory, L. Y. H. (2003). White coat hypertension: not so

benign after all? *Journal of Human Hypertension*, *17*, 807-809.

James, B. M., Denis, C. M., David, M. N., Deirdre, R. B., & Reubin, A.

(2003). The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the baltimore longitudinal study of aging. *Diabetes*, *52* (6), 1475-1484.

Jermendy, G., Ferenczi, J., Hernandez, E., Farkas, K., & Nadas, J. (1996).

Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes*

*Research and Clinical Practice, 34, 107-114.*

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Journal American Medical Association, 289, 2560-2572.*

Jonathan, E. S., & Donald, J. C. (2003). Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Medical Journal of Australia, 179, 379-383.*

Kamoi, K., Miyakoshi, M., Soda, S., Kaneko, S., & Nakagawa, O. (2002). Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care, 25, 2218-2223.*

Kario, K., & Pickering, T. G. (2000). White-coat hypertension or white-coat hypertension syndrome: which is accompanied by target organ damage? *Archives of Internal Medicine, 160, 3497-3498.*

Karter, Y., Curgunlu, A., Altinisik, S., Erturk, N., Vehid, S., Mihmanli, I., et al., (2003). Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Pressure, 12(5-6), 307-313.*



- Kato, T., Horio, T., Tomiyama, M., Kamide, K., Nakamura, S., Yoshihara, F., et al., (in press). Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.
- King, H., Aubert, R. E., & Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995 – 2005. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care, 21*, 1414-1431.
- King, H., & Rewers, M. (1993). Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care, 16*(1), 157-77.
- Kondo, K., Matsubara, T., Nakamura, J., & Hotta, N. (2001). Characteristic patterns of circadian variation in plasma catecholamine levels, blood pressure and heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Diabetics Medicine, 19*(5), 359-365.
- Laffer, C. L., & Elijevich, F. (1994). Predictors of the pressor response to the clinic visit in essential hypertensives with and without diabetes mellitus. *Clinical Autonomic Research, 4*, 323-329.
- L. Aldo, F., Lucio, G., Fabio, F., Giuliano, De. L., Rosaria, C., Stefania, V., et al., (in press). Blood pressure at rest, during 24h monitoring and in

- response to sympathetic stimulation in hypertensive patients with metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*.
- Lawrence, I. G., Weston, P. J., Bennett, M. A., McNally, P. G., Burden, A. C., & Thurston, H. (1997). Is impaired baroreflex sensitivity a predictor or cause of sudden death in insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetic Medicine*, *14*(1), 82-85.
- Lin, K. P., Kwan, S. Y., Chen, S. Y., Chen, S. S., Yeung, K. B., Chia, L. G., et al., (1993). General neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*, *12*(5), 257-261.
- Lin, R. S., & Lee, W. C. (1992). Trends in mortality from diabetes mellitus in Taiwan, 1960-1988. *Diabetologia*, *35*(10), 973-979.
- Lin, J. D., Shieh, W. B., Huang, M. J., & Huang, H. S. (1993). Diabetes mellitus and hypertension based on the family history and 2-h postprandial blood sugar in the Ann-Lo district (Northern Taiwan). *Diabetes Research and Clinical Practice*, *20*(1), 75-85.
- Linda, C. D. (2003). Cardiovascular system disorder: Anatomy of the Cardiovascular System. In A. P. Sylvia & M. W. Lorraine, *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes* (7<sup>th</sup>. ed., pp. 942-935). St. Louis, Missouri: Mosby, Inc.

Lindbaek, M., Sandvik, E., Liodden, K., Mjell, J., & Ravnsborg-Gjertsen, K., (2003). Predictors for the white coat effect in general practice patients with suspected and treated hypertension. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of general practitioners*, 53(495), 790-793.

Lindsay, R. S., Stewart, M. J., Nairn, I. M., Baird, J. D., & Padfield, P. L. (1995). Reduced diurnal variation of blood pressure in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Journal of Human Hypertension*, 9 (4), 223-227.

Liniger, C., Favre, L., & Assal, J. (1991). Twenty -four hour blood pressure and heart rate profiles of diabetic patients with abnormal cardiovascular reflexes. *Diabetic Medicine*, 8, 420-427.

Macleod, A., & Sönksen, P. (1996). Diabetic Neuropathy. In K. M. Shaw (Ed.), *Diabetic Complications* (pp. 123-47). NY: Wiley.

Mallion, J. M., Bauguet, J. P., Siche, J. P., Tremel, F., & De Gaudemaris, R. (1999). Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 17(5), 585-595.

Mancia, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Parati, G., Pomidossi, G., Ferrari, A., et al., (1983). Effect of blood-pressure measurement by the doctor on

- patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 2(8352), 695-698.
- Mardarowicz, G., Lopatynski, J., & Nicer, T. (2003). Metabolic syndrome. *Annals of University Mariae Cruie Sklodowska*, 58(1), 426-31.
- Massin, M. & von Bernuth, G. (1998). Clinical and haemodynamic correlates of heart rate variability in children with congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics*, 157(12), 967-971.
- Matsuoka, T., Himei, H., & Kawanishi, Y. (1995). A newly developed method to assess autonomic nerve function in diabetic patients. *Diabetic neuropathy: new concepts and insights*, Nov(3-5), 343-346.
- May, O., & Arildsen, H. (2000). Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus how many tests to use? *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14, 7-12.
- Medet, J., Yukio, O., Hiroshi, K., Satoshi, S., Yoichi, I., Hiromi, M., et al., (2005). White coat hypertension in centenarians. *American Journal of Hypertension*, 18, 1040-1045.
- Migdalis, I. N., Zachariadis, D., Hatzigakis, S. M., Kourti, A., & Kalantzis, L. (1996). Ambulatory blood pressure measurement in type-II diabetic patients with autonomic neuropathy. *Journal of Medical*, 27(5-6), 330-340.

- Momin, M. G., Janine, R., Robert, L. H., Peter, H. B., Dana, D., William, C. K., et al., (2000). The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization a Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care*, 23(8), 1108-1112.
- Muldoon, M. F., Nazzaro, P., Sutton-Tyrrell, K., & Manuck, S. B. (2000). White coat hypertension and carotid artery atherosclerosis. *Archives of Internal Medicine*, 160, 1507-1512.
- Myers, M. G. (2001). Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Canadian Journal of Cardiology*, 17(5), 581-586.
- Neumann, S. A., Jennings, J. R., Muldoon, M. F., & Manuck, S. B. (2005). White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *American Journal of Hypertensions*, 18(5 Pt 1), 584-588.
- Nielsen, F. S., Gaede, P., Vedel, P., Pedersen, O., & Parving, H. H. (1997). White coat hypertension in NIDDM patients with and without incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 20(5), 859-863.
- Nielsen, F. S., Hansen, H. P., Jacobsen, P., Rossing, P., Smidt, U. M., Christensent, N. J., et al., (1999). Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in type 2 diabetic patients with diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine*, 16, 555-562.

O'Brien, E., Atkins, N., & Staessen, J. (1995). State of the market.

*Hypertension, 26*, 835-842.

O'Brien, E., Mee, F., Atkins, N., & O'Mally, K. (1991). Accuracy of the

SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society

Protocol. *Journal of Hypertension, 9*, 573-574.

O'Brien, E. (2003). Ambulatory blood pressure monitoring in the

management of hypertension. *Heart, 89*, 571-576.

Owens, P., Atkins, N., & O'Brien, E. (1999). Diagnosis of white coat

hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension, 34*,

267-272.

Parati, G., Omboni, S., Staessen, J., Thijs, L., Fagard, R., Ulian, L., et al.,

(1998). Limitations of the difference between clinic and daytime blood

pressure as a surrogate measure of the "white-coat" effect. Syst-Eur

investigators. *Journal of Hypertensions, 16*(1), 23-29.

Pickering, T. G., James, G. D., Boddie, C., Harshfield, G. A., Blank, S., &

Laragh, J. H. (1988). How common is white-coat hypertension? *The*

*Journal of the American Medical Association, 259*, 225-228.

Pickering, T. G., Andrew, C., Jean, M. M., Giuseppe, M., & Paolo, V. (1999).

Task force V: white-coat hypertension. *Blood Pressure Monitoring, 4*,

333-341.

Reardon, M., & Malik, M. (1996). Changes in heart rate variability with age.

*Pacing in clinical electrophysiology*, 19(11 pt 2), 1093-1099.

Reaven, P. (2004). Metabolic syndrome. *Journal of Insurance Medicine*,

36(2), 132-142.

Roberto, S., Giuseppe, T., Arturo, L., Stefano, C., Giancarlo, C., Riccardo, S.,

et al., (2001). Alterations of cardiac structure in patients with isolated

office, ambulatory, or home hypertension. data from the general

population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazione

[PAMELA] Study). *Circulation*, 103, 1385-1392.

Saito, I. I., Murata, K., Tsujioka, M., Kawabe, H., & Saruta, T. (1998).

Long-term changes in clinic blood pressure in patients with white-coat

hypertension. *Blood Pressure Monitoring*, 3(2), 97-100.

Scheen, A. J. (2004). Management of the metabolic syndrome. *Minerva*

*Endocrinologica*, 29(2), 31-45.

Spallone, V., Bernardi, L., Mennuni, G., della Marca, G., Serdoz, R., Maiello,

M. R., et al., (1995). Relationship between sleep pattern, blood pressure,

and sympathovagal activity in diabetic autonomic neuropathy. In N.

Hotta, D. A. Greene, J. D. Ward, A. A. F. Sima & A. J. M. Boulton. (Eds.),



*Diabetic Neuropathy New Concepts And Insights* (pp. 347-353). NY: Elsevier.

Spallone, V., Maiello, M. R., Cicconetti, E., Pannone, A., Barini, A., Gambardella, S., et al., (2001). Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type I and type II diabetes. *Journal of Human Hypertension*, 15 (4), 239-246.

Spallone, V., & Menzinger, G. (1997). Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 46 Suppl 2, S67-S76.

Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R., O'Brien, E. T., Clement, D., de Leeuw, P. W., et al., for the Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur) Trial Investigators.(1999). Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *The Journal of the American Medical Association*, 282, 539-546.

Strandberg, T. E., & Salomaa, V. (2000a). White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *European Heart Journal*, 21, 1714-1718.

Strandberg, T. E., & Salomaa, V. (2000b). Factors related to the development of diabetes during a 20-year follow-up. A prospective study in a homogeneous group of middle-aged men. *Nutrition, Metabolism, and*

*Cardiovascular Disease*, 10(5), 237-238.

Tai, T.Y., Tseng, C. H., Sung, S. M., Huang, R. F., Chen, C. J., & Tsai, S. H. (1991). Retinopathy, neuropathy and nephropathy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Journal of Formosan Medical Association*, 90(10), 936-940.

Tai, T. Y., Yang, C. L., Chang, C. J., Chang, S. M., Chen, Y. H., Lin, B. J., et al., (1987). Epidemiology of diabetes mellitus among adults in Taiwan, R.O.C. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 70(supple 2), 42-48.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93, 1043-1065.

Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E. M., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., et al., (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*, 352(4), 341-350.

Tomiyama, M., Horio, T., Kamide, K., Nakamura, S., Yoshihara, F., Nakata, H., et al., (in press). Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*.

Tsai, P. S. (2002). Review: White coat hypertension: understanding the concept and examining the significance. *Journal of Clinical Nursing, 11*, 715-722.

Tsai, P. S. (2003). Determinants of the white-coat effect in normotensives and never-treated mild hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension, 25*(7), 443-454.

Tseng, C. H., Chong, C. K., Heng, L. T., Tseng, C. P., & Tai, T. Y. (2000). The incidence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Research and Clinical Practice, 50*(Suppl 2), S61-S64.

Verberk, W. J., Kroon, A. A., Thien, T., Lenders, J. W., van Montfrans, G. A., Smit, A. J., et al., (2006). Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *Journal of Hypertension, 24*(12), 2357-2363.

Verdecchia, P., Schillaci, G., Boldrini, F., Zampi, I., & Procellati, C. (1992). Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. *Hypertension, 20*, 555-562.

Verdecchia, P. (2000). Prognostic value of ambulatory blood pressure current evidence and clinical implications. *Hypertension, 35*, 844-851.

Verdecchia, P., Palatini, P., Schillaci, G., Mormino, P., Porcellati, C., &

- Pessina, A. C. (2001). Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *Journal of Hypertension, 19*, 1015-1020.
- Vincenza, S., & Guido, M. (1997). Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes, 46*(2), S67-S76.
- Vinik, A. I., Mitchell, B. D., Maser, R. E., & Freeman, R. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care, 26*(5), 1553-1579.
- WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group, King, H., & Rewers, M. (1993). Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care, 16*, 157-177.
- Wing, L. M., Brown, M. A., Beilin, L. J., Ryan, P., & Reid, C. M. (2002). "Reverse white-coat hypertension" in older hypertensives. *Journal of Hypertension, 20*(4), 639-644.
- Zakopoulos, N. A., Kotsis, V. T., Pitiriga, V. Ch., Toumanidis, S. T., Lekakis, J. P., Nanas, S. N., et al., (2002). White-coat effect in normotension and hypertension. *Blood Pressure Monitoring, 7*(5), 271-276.
- Zimmet, P. Z. (1992). Challenges in diabetes epidemiology: from the west to the rest. *Diabetes Care, 15*, 232-252.
- Zimmet, P., Alberti, K., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature, 414*, 782-787.