

簡介 藥物治療 指引更新

第2型糖尿病

藥物治療

指引更新

新陳代謝科
醫師／張毓泓

因醫療水準的進步與生活飲食習慣的改變，台灣第2型糖尿病人口有逐年高齡化與年輕化傾向。根據糖尿病衛教學會近期發表的《台灣糖尿病年鑑—2019第2型糖尿病》資料指出，2005年至2014年間，台灣第2型糖尿病人口增加了66%，其中80歲以上年長者當中，每2人便有1人為糖尿病患者。值得注意的是，其中增加最多的是年齡20~39歲的族群^[1]，加上糖尿病是一種慢性病，需要長時間的治療與管理，因此糖尿病的處理治療準則，更是成為台灣守護第一線健康的基層醫師與病患不可不了解的相關課題。

每年年底的美國糖尿病協會(American Diabetes Association; ADA)所刊行的治療指引，一直都是臨床醫療人員努力的目標而為了提供臨床醫療相關人員有參考、遵循的準則。而從2019年開始，只要有重要的臨床研究發表，其公告的治療指引更是會做最新的修正與補充。因此許多臨床醫療人員，包括筆者本身，都會關注其最新動態，而近年來SGLT-2 inhibitor與GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA)對於心臟與腎臟的保護性研究結果，更是寫下了降血糖藥物治療上嶄新的一頁，而本文中SGLT-2 inhibitor與GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA)降血糖藥物治療建議也是主要參照2019年ADA的治療指引來加以闡述^[2]。



首先開創新頁的是歸屬SGLT-2 inhibitor的empagliflozin於2015年發表於NEJM的EMPA-REG study^[3]。SGLT-2 inhibitor為新一代降血糖藥物，作用機轉是透過抑制位於近端腎小管的SGLT2運輸蛋白，減少腎臟對葡萄糖與鈉再吸收，進而透過尿液排出葡萄糖與排鈉利尿作用，可以減輕與降低血壓。EMPA-REG study指出對於具有高度心血管疾病風險的第2型糖尿病患，給予empagliflozin的之後與控制組比起來顯著降低心血管疾病達14%。接下來於2017年的CANVAS Program，也指出使用另一個SGLT-2 inhibitor canagliflozin可以減少心血管疾病達14%^[4]。此外，兩個研究中也都不約而同的指出這兩種SGLT-2 inhibitor可以約略減少35%心臟衰竭住院和40%腎功能惡化的機會^[3-5]。加上最新的CREDESCENCE^[6]，最新的ADA建議第2型糖尿病合併腎病變患者只要eGFR \geq 30 mL/min/1.73 m²都應考慮使用SGLT-2 inhibitor^[7]。

GLP-1 RA是屬於腸泌素(incretin)類的藥物，由於腸泌素除了調控胰島細胞之外，在心臟也都有發現腸泌素的接受體，這也帶來了腸泌素類的藥物會有心血管保護的期望。第一個GLP-1 RA的心血管安全性研究—ELIXA study於2015年NEJM上發表，而研究中所使用的lixisenatide是一種短效型的GLP-1 RA。雖然研究結果如預期的減少糖化血色素0.7%與體重0.6 kg，但是對於這些過去半年內發生急性冠心症的糖尿病人卻沒有減少心血管疾病事件的機會^[8]。所幸的接下來幾個長效型GLP-1 RA的大型心臟血管安全性研究都得到正面的效果。在LEADER study中，一天一次的liraglutide減少了3P-MACE約13%^[9]。一週一次的semaglutide, albiglutide與dulaglutide分別在SUSTAIN 6^[10]， HARMONY^[11]與REWIND^[12]研究中減少了3P-MACE約26%、21%與12%。這對於有心臟血管的糖尿病患者有更大的保護性。

除了GLP-1 RA對心血管疾病的保護證據之外，有幾個GLP-1 RA研究也指出對於糖尿病腎病變保護的證據。在LEADER研究中，liraglutide減少了糖尿病腎病變22%^[13]。在SUSTAIN 6研究中，semaglutide減少了糖尿病腎病變36%^[10]。在REWIND研究中，dulaglutide減少了糖尿病腎病變15%^[12]。但是遺憾的是目前GLP-1 RA對於心臟衰竭的這個議題上，並沒有像SGLT-2 inhibitor所呈現出來一致性的保護結果不同。

由於醫療的快速進步，對於糖尿病的治療，也依據病患不同的考量而有不一樣的治療選擇，希望本文可以幫助患者了解糖尿病的最新研究結果，與您的醫療團隊一起討論適合自己身體狀況的治療，讓自己健康久久，樂活人生。



參考文獻

- 1 . Sheen YJ, Hsu CC, Jiang YD, Huang CN, Liu JS, Sheu WH: Trends in prevalence and incidence of diabetes mellitus from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc*2019, 118 Suppl 2:S66-S73.
- 2 . American Diabetes A: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*2019, 42(Suppl 1):S90-S102.
- 3 . Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2015, 373(22):2117-2128.
- 4 . Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2017, 377(7):644-657.
- 5 . Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2016, 375(4):323-334.
- 6 . Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S et al: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*2019, 380(24):2295-2306.
- 7 . American Diabetes A: 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*2019, 42(Suppl 1):S124-S138.
- 8 . Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF et al: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*2015, 373(23):2247-2257.
- 9 . Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2016, 375(4):311-322.
- 10 . Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2016, 375(19):1834-1844.
- 11 . Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC et al: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2018, 392(10157):1519-1529.
- 12 . Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2019, 394(10193):121-130.
- 13 . Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornoe K, Zinman B, Buse JB, Committee LS et al: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*2017, 377(9):839-848.