

第二型糖尿病治療新趨勢

王治元¹

¹ 台大醫院內科部代謝內分泌科, 台北, 台灣

糖尿病血糖控制與藥物進展的研究始於英國前瞻性糖尿病研究 (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS), 後續延伸出的餘蔭效應 (legacy effect)¹ 理論奠定了近年糖尿病藥物發展與血糖控制的基礎。糖尿病治療原則在 2017-18 年間出現重大改變, 主要變化在於欲為有動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 病患選用第二種血糖控制藥物時, 應優先選擇有實證顯示可降低心血管風險的藥物種類。去年由瑞典國家糖尿病登錄系統發表的統計文獻指出 5 個明確的死亡風險因子, 包括糖化血色素 (HbA1c 或 A1c)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 膽固醇、血壓、白蛋白尿 (albuminuria) 和吸菸², 然而這幾項風險因子對於心衰竭糖尿病患的死亡風險影響並不大², 顯示目前研究仍無法解釋合併心衰竭之糖尿病患的風險。

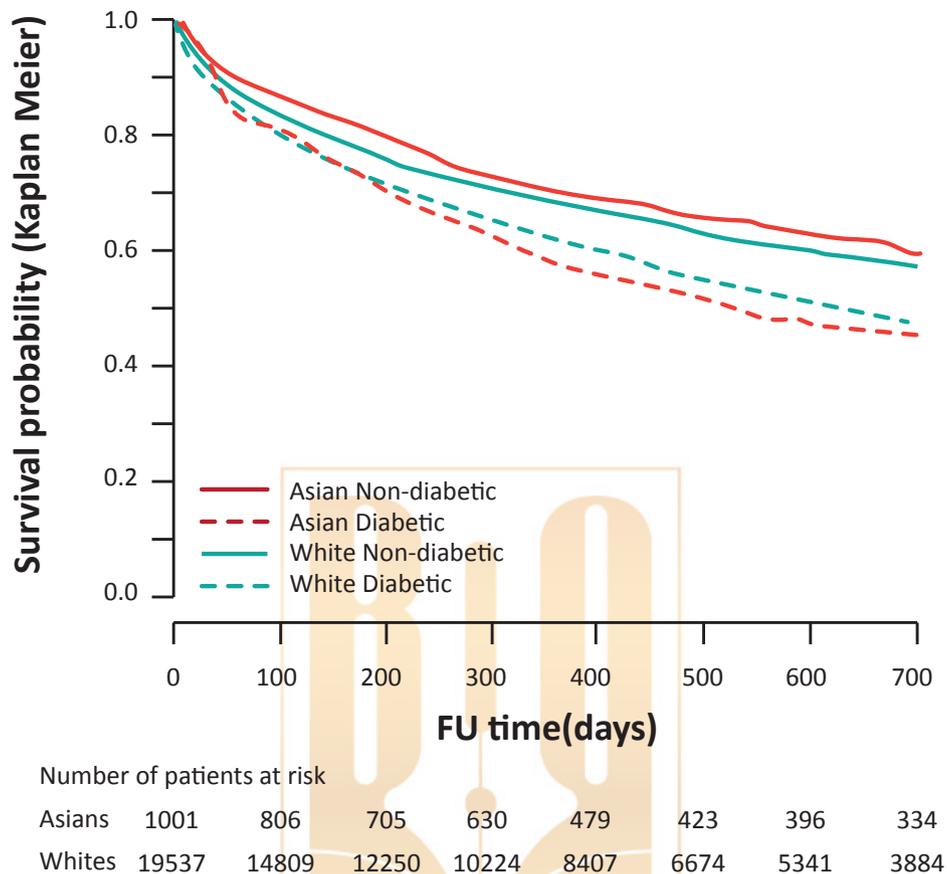
研究顯示將近 1/4 的第二型糖尿病人合併心衰竭問題但未曾被診斷³; 之前冰島有學者提出糖尿病會漸進性造成心肌纖維化、舒張障礙、收縮障礙, 最後演變為心衰竭⁴, 這個假設也成為當前的重大討論目標。依據左心室射出分率可

將心衰竭分為合併保留射出分率 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 和射出分率減少 (heart failure with reduced EF, HFrEF) 兩類, 然而 EF 位於兩者之間 (40%-49%) 模糊地帶的病患族群卻最容易被忽略, 在診斷與追蹤上還有加強空間⁵。值得注意的是, 過去學界認為合併心衰竭問題的黃種人糖尿病患存活表現比白種人佳, 但現今從研究結果看來並非如此 (圖一)⁶, 此外韓國的研究也強調亞洲男性心衰竭成因多為心肌梗塞, 女性則多由高血壓造成, 後者的診斷難度高於前者, 不可不慎。

除了心衰竭之外, 慢性腎病變 (chronic kidney disease, CKD) 也是除了瑞典文獻提出的危險因子之外, 另一項決定糖尿病患預後的重要因子。Verma 教授去年在 Lancet 發表的文章中提及 2 型鈉 - 葡萄糖共同輸送器抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 的作用重點除了預防重大心血管事件外, 還包含腎臟保護功能⁷, 雖然目前針對腎臟保護功效的實驗數據還不如心血管部分來得充分, 但預計不久後即將發表的 CREDENCE 試驗結果應該也能成功證實此類藥物的腎臟保護效

通訊作者: 王治元 醫師
電話: 02-2312-3456
地址: 100 台北市中正區中山南路 7 號

專家委員會成員
陳榮福、許智能、邱俊仁、吳明儒、洪冠予、李弘元、黃建寧、杜思德、許惠恒



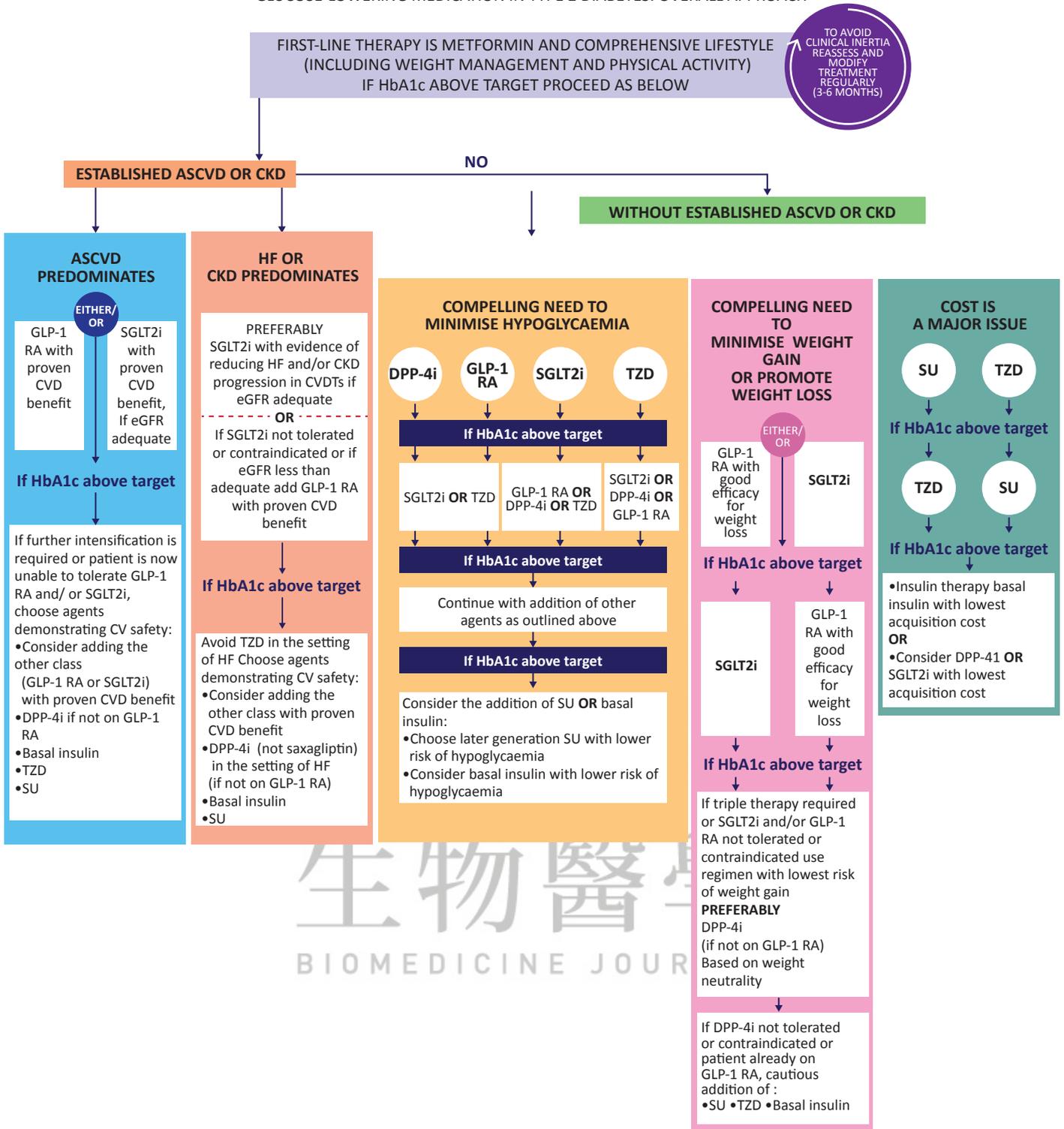
圖一. 合併心衰竭之黃種人 / 白種人糖尿病患 / 非糖尿病患存活情形比較

果。根據上述過去這半年的變化，歐洲糖尿病研究協會 (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 在糖尿病建議用藥流程中特地針對有 ASCVD 和 CKD 的病患獨立出兩個種類的藥物：升糖素肽 -1 受體促效劑 (glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA) 和 SGLT2i (圖二)^{8,9}，建議即使上述病患族群已使用 2 種降血糖藥物且 HbA1c 達標，仍應考慮以 GLP-1 RA 或 SGLT2i 置換其中 1 種用藥，以提供心血管保護效益¹⁰。

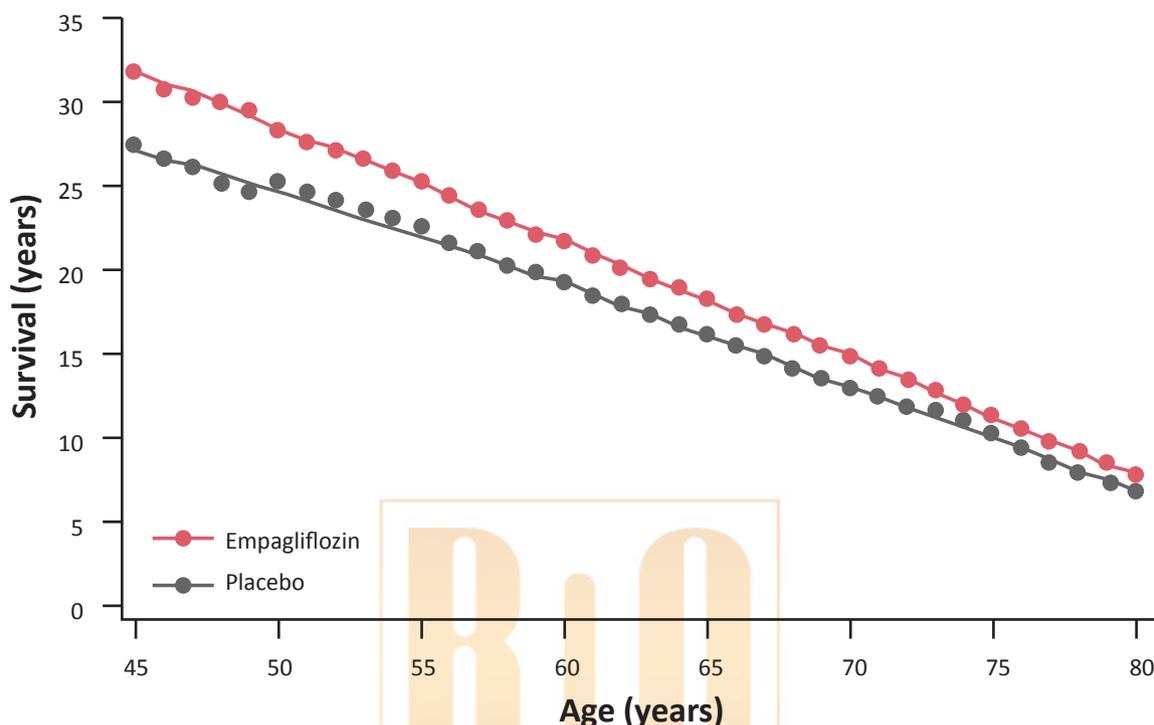
從大規模研究報告看來，過去控制血糖的方式對於預防小血管 (microvascular) 併發症的效力毫無疑問，但對於心血管疾病 (cardiovascular

disease, CVD) 或 CV 死亡的次級預防能力資料相對有限¹¹，在心臟、腎臟問題方面，同屬於 SGLT2i 藥物的試驗 EMPA-REG 和 CANVAS 皆顯示其藥物對心血管與腎臟 outcome 有正面效益¹²。有學者提出心臟與腎臟問題間存在關聯性的機轉可能是因損傷器官的鈉離子攝入受到干擾¹³，這也與 SGLT2i 藥物的作用機轉不謀而合，毋怪乎 EMPA-REG 試驗顯示 empagliflozin 對有心血管疾病的糖尿病患者能達到顯著延長餘命的功效 (圖三)¹⁴，這種效果是過去完全不敢想像的。總結講者個人對糖尿病腎心症候群 (diabetic reno-cardiac syndrome, DRcS) 相關用藥的見解包括：應選用正確藥物早期預防，metformin、pioglitazone、GLP-1 RA、SGLT2-i

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



圖二 .EASD 糖尿病照護用藥建議



T2D patient age	EMPA Estimated mean survival (years)	Placebo Estimated mean survival (years)	Difference (years)	P value
45	32.1	27.6	4.5 (1.3-7.8)	0.007
50	28.5	25.4	3.1 (0.9-5.3)	0.005
60	21.8	19.2	2.5 (1.1-3.9)	0.001
70	14.8	12.8	2.0 (0.7-3.2)	0.003
80	7.7	6.7	1.0 (-0.3-2.2)	0.13

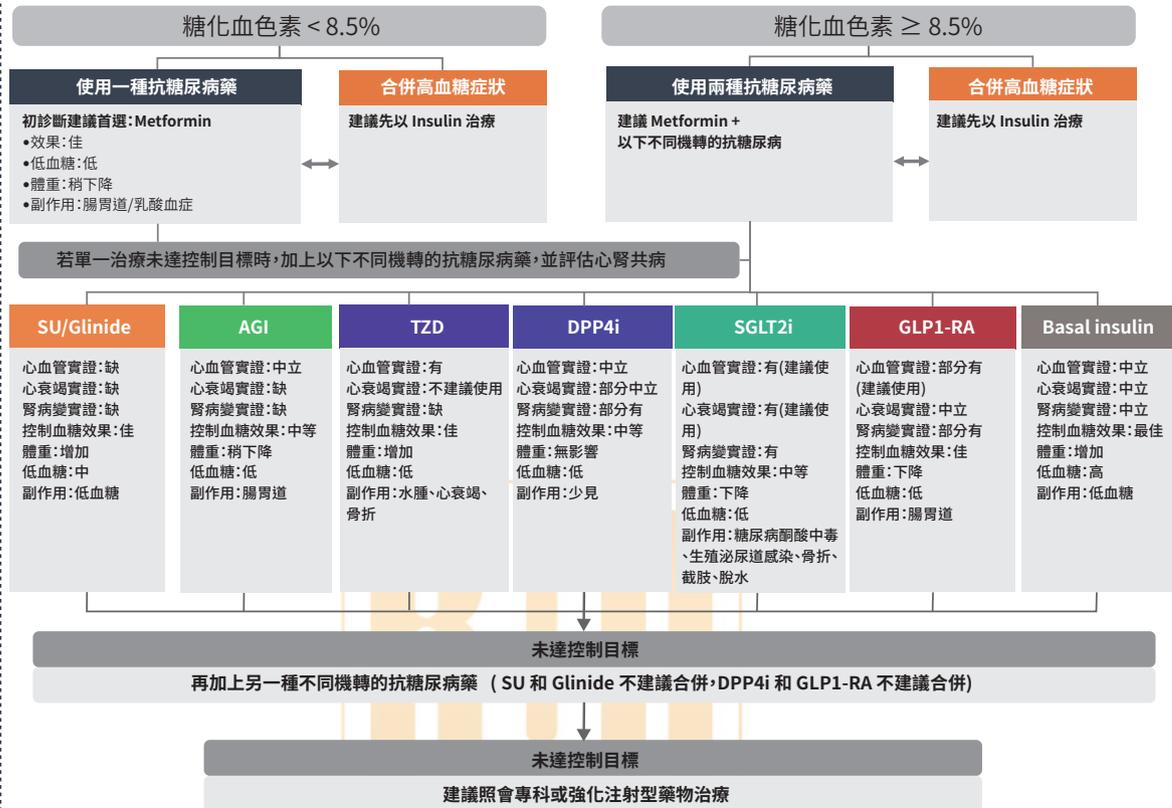
Differences in mean survival by age with empagliflozin versus placebo estimated using data from the EM-PA-REG OUTCOME trial in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease

圖三 .EMPA-REG 試驗病患預估存活表現

皆可能有初級預防功能，次級預防部分有效的藥物為 GLP-1 RA 與 SGLT2-i，兩者有不同之作用途徑。此外只以血糖控制為目標這項作法絕對有初級預防的效果，但在次級預防方面證據略為不足。

由於台灣有獨步全球的健保系統，在糖尿病用藥選擇的成本考量相對是較重。在 2018 年以

前我們的糖尿病用藥指引方向與美國大致相同，先以病患的 HbA1c 是否達標做為評估標準，再將所有種類藥物的控制血糖實證結果與藥物特色列出，以供選用第 2 種藥物的參考¹⁵；2018-2019 年最新修訂版（尚未公開定稿）中則增列出藥物對心血管疾病、腎臟保護效果的實證結果（圖四）。



圖四. 台灣糖尿病藥物選擇流程指引 2018-2019 版 (暫定)

學會也整理比較了目前台灣核准上市的 3 種 SGLT2i 藥物, 此類藥物的作用機轉不僅包括增加鈉離子排出, 也會增加葡萄糖排出, 除了能降低血糖外, 更有減重與微幅降血壓功能¹⁶⁻²⁰; 3 項臨床試驗結果雖有些許差異, 但所有藥物都能顯著降低病患因心衰竭住院率(表一)²¹⁻²³, 相對的 GLP-1 RA 類藥物中則只有 liraglutide 有在 LEADER 試驗表現出較顯著的改善心血管預後療效²⁴。目前台灣食藥署僅核准 empagliflozin 和 liraglutide 兩藥有「降低心血管風險」之相關適應症。

在預防腎臟疾病部分, 許多大型前瞻性研究包括 EMPA-REG、CANVAS、DECLARE 與 LEADER 等試驗都證實 SGLT2i 與 GLP-1 RA 類藥物可透過直接對腎臟作用、非經由血糖控制而減少 CKD 的

發生及惡化, 此外後續分析也發現若病人的估算腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR) 越好, 藥物減少腎臟疾病的效果就越明顯^{25,26}, 此結果可支持在臨床上應更早讓病患使用這 2 類藥物, 以達到較佳的腎臟疾病預防作用。

歸納總結上述內容, 控制糖尿病的 5 大風險因子雖能降低死亡、心肌梗塞和中風的風險, 卻無助於預防心衰竭, 有鑑於此, 2008 年美國食品藥物管理署要求所有降血糖藥物需進行檢測心血管指標的臨床試驗。治療指引已認同部分 GLP1-RA 類藥物對心血管具正面效益, 而 SGLT2i 類藥物則對心血管及腎臟皆有保護作用。

	EMPA-REG	CANVAS program	DECLARE
Medication	Empa	Cana	Dapa
Study type	RCT	RCT	RCT
Patients	7,020	10,143	17,160
History of CVD, %	100	66	40.6
Follow-up, year	3.1	3.9 (6.0/2.5)	4.5
Primary MACE Outcome, %	-14*	-14*	-7
CV Death, %	-38*	-13	-2
Nonfatal MI, %	-13	-15	-11
Nonfatal Stroke, %	24	-10	1
Primary HHF or CV death Outcome, %	-	-	-17*
All-Cause Mortality, %	-31*	-13	7
Hospitalization for HF, %	-35*	-33*	-27*

*significant

表一 . 3 種 SGLT2i 的臨床試驗結果比較

專家討論意見

美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 去年 11 月的專家會議提出未來關於 outcome 的試驗不應只侷限在 CV 部分, 須更廣泛納入腎臟和小血管問題, 回歸至更全面的評估角度。以目前國內已有適應症的三種 SGLT2i, 這 3 種藥用於需要次級預防、有心血管疾病的病患時, 對心血管和腎臟的 outcome 有利, 在實證數據上都獲得確立, 而對於沒有 CV 問題的病人來說表現則是中立 (neutral)。心臟科可能高達 2/3 的糖尿病患有 CVD, EMPA-REG 受試者有 99% 以上是心血管疾病患者, CANVAS 中心血管病患也高達 6 成, 所以會傾向使用 empagliflozin 跟 canagliflozin。若病人有心血管問題 / 腎臟問題時, 對於已知有心血管疾病的患者, empagliflozin 絕對是首選, 另

外雖然乍看之下 canagliflozin 降血糖效果最好, 但也要注意病患有沒有周邊動脈阻塞性疾病的疑慮。

以目前現有 21000 多人的糖尿病患中, 大約一半是在新陳代謝科追蹤, 1/4 在心臟科追蹤, 所以心臟科的病人量其實不少, 另外, 患者會到腎臟科進行追蹤。從這 3 個 CVOT (CV outcome trial) 也能看見 SGLT2i 對腎臟具有保護效益, 這部分 SGLT2i 與 GLP-1 RA 兩類藥物的效益很不一樣, SGLT2i 藥物試驗的腎臟指標較為精確, 對 eGFR 下降也有好處, 而 GLP1-RA 藥物的效益也僅以減少白蛋白尿 (albuminuria) 為主; 此外很多試驗是以 eGFR 數值或有無蛋白尿去評估腎臟 outcome, 得到的結論是藥物對於 eGFR 越好的病人腎臟保護功能越好, 以

macula densa 感應的機轉去解釋也很合理，因此對於腎臟保護來說應該越早用藥越好。ADA 建議即使病人 HbA1c 達標，但用藥中沒有包含 SGLT2i 跟 GLP-1 RA 時可考慮換藥，特別是國內眾多仍然在接受 SU 類藥物治療的糖尿病患者，臨床醫師可以將這個建議納入考量。

參考文獻

1. Holman et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
2. Rawshani A et al. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):633-644.
3. Boonman-de Winter LJ, et al. *Diabetologia*. 2012;55:2154–2162.
4. Marwick TH et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018.
5. *Am J Cardiol* 2017;120[suppl]:S37eS47.
6. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:14–24.
7. Subodh Verma et al. *Lancet* Published Online:Nov. 10, 2018. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1)
8. *Diabetes Care* 2018 Sep; dci180033.
9. *Diabetologia*. 2018 Oct 5. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
10. *Diabetes Care* 2018 Oct 4. pii: dci180033. doi: 10.2337/dci18-0033.
11. Francesco Giorgino, Philip D. Home, and Jaakko Tuomilehto. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S187–S195.
12. *Clinical Cardiology*. 2018;41:1259–1267.
13. *Cardiorenal syndrome* 2010; DOI 10.1007/978-88-470-1463-3.
14. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1599-1601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810.
15. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care- 2018, Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C., 2018.
16. Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:124-136.
17. Forst T, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:467-477.
18. Valentine V. *Clin Diabetes*. 2012; 30:151-155.
19. Rosenstock J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 15:1154-1160.
20. Goring S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:433-442.
21. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
22. Bruce Neal et al. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
23. S.D. Wiviott SD, et al. . *N Engl J Med*. 2018 Nov 10.
24. Marso SP, et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
25. Zelniker TA et al. *Lancet*. 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
26. Mann JFE et al. *NEJM* 2017 Aug 31; 377(9): 839-848.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL