

# 控糖、保心和護腎： 第 2 型糖尿病患者高血糖治療趨勢

陳玟潔 陳榮福

高雄長庚紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科  
長庚大學醫學院

## 摘 要

全球糖尿病人口逐年增加，隨著許多新型降血糖藥物及其心血管事件試驗陸續發表，國際各大第 2 型糖尿病治療指引在近幾年有大幅的更動：metformin 第一線使用地位受到挑戰，而其他有心血管或腎臟保護實證的藥物逐漸受到矚目。這些藥物除了被點名優先使用，更在部分指引中進一步被列為第一線藥物。除了強調生活習慣調整和減重的重要性，藥物變革讓更早期的雙重藥物使用和更嚴格的血糖控制目標重新變得可行。如何兼顧良好的血糖控制、減少甚至預防併發症，同時保有可接受的副作用和體制可負擔之醫療費用，成為臨床醫師持續的挑戰。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes)

心血管事件試驗 (Cardiovascular outcome trial)

動脈硬化心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease)

慢性腎病變 (Chronic kidney disease)

## 前 言

世界糖尿病聯盟 (IDF) 估計 2019 年全球糖尿病人口已逾 4.63 億，到 2045 年更可能增加至 7 億以上<sup>1</sup>。從 2000 到 2014 年，臺灣糖尿病人數大幅成長了 2.6 倍，65 歲以上的第 2 型糖尿病患者更佔總罹病人口一半以上<sup>2</sup>。根據中華民國糖尿病衛教學會和中華民國糖尿病學會、國家衛生研究院聯袂出版的台灣糖尿病年鑑，隨著醫療照護進步、三高控制達標率增加及新藥相繼問世，臺灣第 2 型糖尿病患存活率逐漸提高，患者因糖尿病死亡的比例也逐年下降<sup>3</sup>。即

使如此，糖尿病仍蟬聯國人第 5 位死因，每年也有近 16 萬人被新診斷為第 2 型糖尿病<sup>3</sup>。隨著國際治療指引遞嬗，臨床醫師如何在體制下兼顧照護支出及品質、促進三高達標、「減少」進而「預防」併發症，成為持續的挑戰。本文回顧近年來國內外指引，探討降血糖藥物的選擇和器官保護的重要性。

## Metformin 的一線地位

自 1998 年 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34 發表了以隨機對照方式，比較不同降血糖藥物對新診斷第 2 型糖尿病且肥胖的患

者死亡率影響。其中發現和保守治療 (僅飲食控制) 相比, 使用二甲雙胍類藥物 (metformin) 的組別可降低糖尿病相關死亡率 42% 及總死亡率風險 36%, 亦減少 39% 心肌梗塞和 41% 腦中風機率<sup>4</sup>。之後十年的追蹤也證實了遺產效應 (legacy effect) 的存在: 和使用 sulfonylurea (SU) 或胰島素相比, 使用 metformin 一組依舊保留了降低心血管 33% 風險的效益<sup>5</sup>。在急性冠心症後, metformin 也被證明對存活率有幫助<sup>6-8</sup>。根據以臺灣急性冠心症糖尿病登錄資料追蹤兩年之分析, 使用 metformin 有助增加存活率 (adjusted hazard ratio, aHR 0.30)<sup>7</sup>。截至 2019 年末也有 26 個 metformin 相關的心血管臨床試驗進行中 (Clinicaltrial.gov)。由於成本較低、相對副作用少和上述對心血管的益處, metformin 多年來穩居第一線用藥的地位, 但在腎功能不全者應避免使用或必須做劑量調整, 此外亦不建議使用於 80 歲以上初診斷的糖尿病患者。

## 從 UKPDS 到重大心臟血管事件 (MACE)

根據臺灣糖尿病年鑑, 近年第 2 型糖尿病患者併發心血管疾病之盛行率下降, 腦中風持平於 7.71%, 但罹患心衰竭或周邊血管疾病者增加<sup>3</sup>。小血管方面併發腎疾病個案數同樣遞增, 在 2014 年上升至 17.92%, 接受透析或腎移植者人數亦逐年上升<sup>3</sup>。2007 年伊始, 由於針對 Rosiglitazone 所做的整合分析顯示其會顯著增加心肌梗塞及心因性死亡風險<sup>9</sup>, 使該藥在美國適應症受限, 在歐洲更是被下架。也正由此濫觴, 降血糖藥物的安全性更加被重視。美國食品藥物管理局及歐洲藥品管理局相繼在 2008、2012 年頒布要求: 新的降血糖藥物皆須通過整合分析和心血管事件試驗 (cardiovascular outcome trial, CVOT), 以確保不會增加預期外的心血管風險。FDA 要求研究至少要包含心血管死亡、心肌梗塞、缺血性腦中風等三者, 合稱為 3 個主要預後 (3P-MACE)。

## 2018 ADA/EASD 糖尿病治療共識

2018 美國糖尿病學會 (ADA) 與歐洲糖尿病

研究學會 (EASD) 根據實證醫學大幅增修了指引, 開啟依特定共病族群、藥價或體重考量, 建議不同藥物優先順序的思考模式。該指引並未明確訂定目標糖化血色素 (glycohemoglobin) 的數值, 而是建議個別化的目標。口服藥中 metformin 為第一線, 有動脈硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的患者第二線建議有實證心血管益處的昇糖素類似肽受體激動劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP1-RA) 或是鈉依賴型葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑 (Sodium-dependent glucose cotransporters-2 inhibitor, SGLT2i)。在腎功能允許時可使用 SGLT2i, 若腎功能不佳則考慮 GLP1-RA。若已用兩種藥仍需強化治療或無法忍受藥物副作用, 可考慮更換為其他具心血管益處的 GLP1-RA 或 SGLT2i, 亦可在病患未使用 GLP1-RA 的前提下使用 DPP4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP4i) 或其他口服藥。換言之, 該版共識特別強調 GLP1-RA 和 SGLT2i 在有心血管疾病者優先治療的角色<sup>10</sup>。

除了藥物治療外, 以病人為中心的決策環 (patient-centered decision cycle) 不可或缺, 病患的自我管理衛教與支持 (diabetes self-management education and support, DSMES) 更是治療的關鍵。DSMES 並非僅於初診斷時執行, 而是每年度、有併發症或生活重大改變產生時皆須重新執行評估。

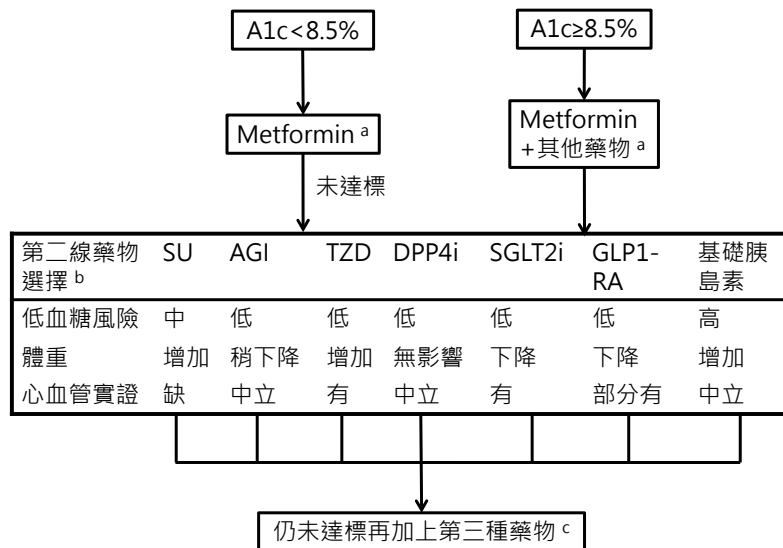
## 2019 ADA 糖尿病標準照護指引

同年年底 ADA 發表了標準照護指引<sup>11</sup>。但與上一版不同, 此版承襲 2018 ADA/EASD 共識, 建議優先考慮 ASCVD 和慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 等共病, 作為選擇第二種藥物的依據。較為特別的是明確列出相關藥名並做出優先推薦: 有 ASCVD 的患者二線用藥優先考慮 SGLT2i (empagliflozin > canagliflozin)<sup>12,13</sup> 及 GLP1-RA (liraglutide > semaglutide > exenatide)<sup>14-16</sup>。有心衰竭或是慢性腎臟病 (CKD) 者, 在 Metformin 後優先考慮 SGLT2i; 若腎功能不佳, 則優先考慮 GLP1-RA

(臺灣自 2019 年 8 月起，SGLT2i 放寬建議在 eGFR 大於 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上之患者皆可使用)。若患者無上述共病，則從低血糖風險、體重及藥物成本三方面來決定用藥。而 albiglutide 和 dapagliflozin 兩者的 CVOT 發表時較接近指引發布時間，並未被列入此次指引。月餘後在芝加哥舉行之 AHA 年會上，dapagliflozin 的 CVOT- DECLARE-TIMI 58 發布：其收案對象為心血管疾病比例較低 (40.6%) 且相對腎功能較佳 (Creatinine clearance ≥ 60 mL/min) 者，研究證實和安慰劑比較，dapagliflozin 有助於減少心衰竭風險和心衰竭住院；MACE 雖有降低，但未達顯著統計意義<sup>17</sup>。

中華民國糖尿病學會 (DAROC) 亦依此在 2019 年修訂了臨床照護指引：在糖化血色素 ≥ 8.5% 時，建議以包含 metformin 在內的兩種血糖藥作為起始治療。同時在藥物特性處加註 SGLT2i 及 GLP1-RA 具心血管實證。當這類患者需要第二種降血糖藥時，可優先考慮這兩類與 Metformin 共同使用，但尚無直接建議所有病患優先使用的第二種藥物類別 (圖一)<sup>18</sup>。

在系統性文獻回顧中<sup>19</sup>，三個 SGLT2i 皆可降低 MACE (Empagliflozin/ Canagliflozin / Dapagliflozin：14/14/7%，依發表時間排序) 和心衰竭住院機率 (Empagliflozin/ Canagliflozin / Dapagliflozin：35/33/27%)。其中 EMPA-REG 的研究對象幾乎皆為有心血管病史者，使用 empagliflozin 可降低 38% 心血管死亡和 32% 全因死亡率<sup>12</sup>。CANVAS 試驗中有六成以上有心血管病史，藥物效果主要體現於減少 MACE 和因心衰竭住院<sup>13</sup>。2019 年刊登於 Lancet 的統合分析總結：SGLT2i 在無論有無 ASCVD 的患者，皆可減少 23% 心血管死亡或心衰竭住院之風險 (95% CI 0.71-0.84, p<0.0001)，以及 45% 的腎功能惡化 (95% CI 0.48-0.64, p<0.0001)。另外還可降低 11% 重大心血管事件 (95% CI 0.83-0.96, p=0.0014)，但此項益處主要體現在有 ASCVD 的病患<sup>20</sup>。同年另一篇統合分析亦得出類似結果：SGLT2i 可保護腎臟、減少相關死亡以及急性腎損傷風險，且在 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上的腎病變各階段都有效果<sup>21</sup>。臨床醫師在使用時或可根據不同研究不同的收案條件，依



圖一：第 2 型糖尿病患降血糖藥物建議 (Simplified version, adapted 2018 糖尿病臨床照護指引，2019 年 3 月修訂，DAROC<sup>18</sup>)。

<sup>a</sup> 若合併高血糖症狀，建議先以胰島素治療。

<sup>b</sup> 此處僅列出低血糖和體重、心血管相關實證等三項。

<sup>c</sup> SU 和 Glinide 不建議合併，DPP4i 和 GLP1-RA 不建議合併使用；若仍未達控制目標，建議照會專科或強化注射型藥物治療。



較貼合個別病人的情況擇一使用；關於 3 個藥物的直接比較 (head-to-head)，仍須大規模、統一收案條件的前驅性研究才能解答。

在和腸泌素 (incretin) 相關的藥物中，隨著 CARMELINA (linagliptin 與安慰劑相比) 和 CAROLINA (linagliptin 與 glimepiride 相比) 2 個對象為已知或有高風險 ASCVD 糖尿病患者的 CVOT 在 2019 ADA 年會上發布<sup>22,23</sup>，DPP4i 類正式定性為 CV neutral，不會特別增加心血管事件風險。lixisenatide 和長效 exenatide 屬於較早期奠基於 exendin 的 GLP1-RA，兩者皆為 CV neutral；由昇糖素類似勝肽 -1 (GLP-1) 衍生之 GLP1-RA (liraglutide、semaglutide、albiglutide) 已被證實可下降 3-P MACE：semaglutide 可減少缺血性腦中風，albiglutide 則可減少心肌梗塞。在九千多位心血管風險高的糖尿病患使用 liraglutide 追蹤 3.8 年後，相較於安慰劑組，3-P MACE 下降了 13% (95% CI 0.78 to 0.97, p=0.01)，全因死亡率也較低<sup>15,24</sup>。

## 2019 AACE/ACE 第 2 型糖尿病處置流程

2019 年初，美國臨床內分泌協會 (AACE/ACE) 發表了第 2 型糖尿病處置流程，其中提到持續性的生活方式調整和盡量減少低血糖風險對所有糖尿病患者都至關重要，也需要整個團隊的參與。肥胖被視為一種慢性疾病 (adiposity-based chronic disease)，所有超重或肥胖的糖尿病前期和 T2DM 患者均建議積極減重<sup>25</sup>。除了生活方式調整和運動處方的介入，必要時考慮相關減重藥物使用。降血糖藥中 SGLT2i 和 GLP1RAs 皆有減重效果<sup>26,27</sup>，但目前只有 liraglutide 3mg 獲美國 FDA 核准適應症用於減重。另外 Metformin<sup>28,29</sup> 和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑 (acarbose)<sup>30</sup> 也可輕微降低體重。糖化血色素目標仍較為嚴格：在安全且病人可承受的前提下，維持在小於 6.5% 是最理想的，但仍需依病人情況個別化訂定之。

Metformin 在無禁忌症下，仍是第一線藥物，再依患者起始糖化血色素分為小於 7.5%、7.5-9%、大於 9% 三組：糖化血色素在

7.5% 以上，建議一開始就使用兩種藥物 (dual therapy)，並將第二種藥物做優先度排序，以有 CV 實證並能有效控制體重的 GLP1-RA 為最優先、SGLT2i 次之，再來才是 DPP4i 及 Thiazolidinedione (TZD)，且後者需注意水腫、心衰竭等風險。若未達標需要第三種藥物時 (triple therapy)，也以其他尚未使用到的 GLP1-RA 或 SGLT2i 為優先。

## 2019 ESC/EASD 糖尿病、糖尿病前期與心血管疾病治療指引

2020 年初歐洲心臟學會 (ESC) 與 EASD 共同發表的 2019 糖尿病、糖尿病前期與心血管疾病治療指引<sup>31</sup>，做出重大改變，將 GLP1-RA 和 SGLT2i 的位置更提前：新診斷的第 2 型糖尿病患者如果有 ASCVD 或高/極高的心血管疾病風險，建議直接以有心血管實證的 SGLT2i 或 GLP-1 RA 為首選，並特別列出 empagliflozin 和 liraglutide 可減少這些高危病人的死亡率。沒有 ASCVD 或僅具中等心血管風險者，才第一線使用 metformin。同時根據 2019 年 ESC 心血管疾病指引<sup>32</sup> 修正，訂出更細緻的糖尿病患 CVD 風險的分類。

一、極高風險 (very high)：糖尿病合併 (一) 心血管疾病或 (二) 目標器官損傷 (蛋白尿、eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、左心室肥大或視網膜病變等) 或 (三) 有以下 3 個以上主要危險因子：年齡、高血壓、血脂異常、抽菸或肥胖或 (四) 超過 20 年病史之早發第 1 型糖尿病。

二、高風險 (high)：糖尿病病史 10 年以上，且無目標器官損傷或其他風險因子。

三、中等風險 (moderate)：年輕的病人 (小於 35 歲之第 1 型、或小於 50 歲之第 2 型糖尿病患)，病史 10 年內且無其他危險因子。

有些口服血糖藥可能對非糖尿病 / 糖尿病前期的患者之心衰竭有所助益。MET-REMODEL trial 以有胰島素抗性或糖尿病前期的冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者為對象，比較 metformin 2000mg/d 和安慰劑的效果。核磁共振掃描發現 metformin 組的左心室質量指數 (left ventricular mass index, LVMI) 顯著

減少，另可減少體重和血壓<sup>33</sup>。SGLT2i 對糖尿病合併心衰竭患者的保護效果，在非糖尿病患者身上似乎也有所體現。在 2019 ESC 年會發表的 DAPA-HF，以左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40% 者為對象 (僅有 45% 收案患者有糖尿病)，主要終點設定為首次出現心衰竭惡化和 CV 死亡的綜合 (composite)，比較 Dapagliflozin 和安慰劑的影響。四千多位受試者中有 9 成以上已使用標準用藥如腎素-血管收縮素系統抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI 及 angiotensin receptor blockers, ARB) 和乙型阻斷劑 (Beta-blocker) 等，有 11% 更已經有使用 Sacubitril/ Valsartan (Entresto)。追蹤 2 年後，發現 Dapagliflozin 組顯著減少 26% 的主要終點事件、30% 心衰竭惡化及 18% 心血管死亡事件，且上述效果在無糖尿病的族群並無差別<sup>34</sup>。從生存曲線來看，試驗開始後約 1 個月兩組差異就已出現並一直維持到試驗結束，暗示 SGLT2i 藥物可能除了減少高血糖對心臟的負面影響<sup>35</sup>，亦有獨立於其他心衰藥物的機轉。可能的假說包括促進生酮、增加尿鈉排出或血比容增加等，但目前皆未在 DAPA-HF 或目前其他研究中被證實<sup>34,36-39</sup>。儘管血比容增加可能對冠心病症患者有利，在 DAPA-HF 中使用 dapagliflozin 對有 / 無缺血性心肌病的患者的益處，並無顯著差異。正在進行中的雙盲隨機試驗 EMPEROR-Preserved 和 EMPEROR-Reduced，或許能提供更多線索。兩者將分別比較在心衰竭程度不同的族群，使用 empagliflozin 和安慰劑各 3 個月，並追蹤 38 個月後，心衰竭住院和心血管死亡風險的差異。屆時或可對該類藥物對病人預後、運動能力和自覺症狀改善程度有更多了解<sup>40</sup>。兩項試驗皆預計於 2020 年結束 (ClinicalTrials.gov: NCT03057951、NCT03057977)。有些口服血糖藥則是在心衰竭患者須謹慎使用：DPP4i 類由於 saxagliptin 和 alogliptin 有較高的心衰竭住院風險<sup>24,41,42</sup>，目前 FDA 將整個 DPP4i 類皆加註可能造成心衰竭住院風險增加<sup>43</sup>。

## 2019 ADA/EASD 糖尿病標準照顧指引

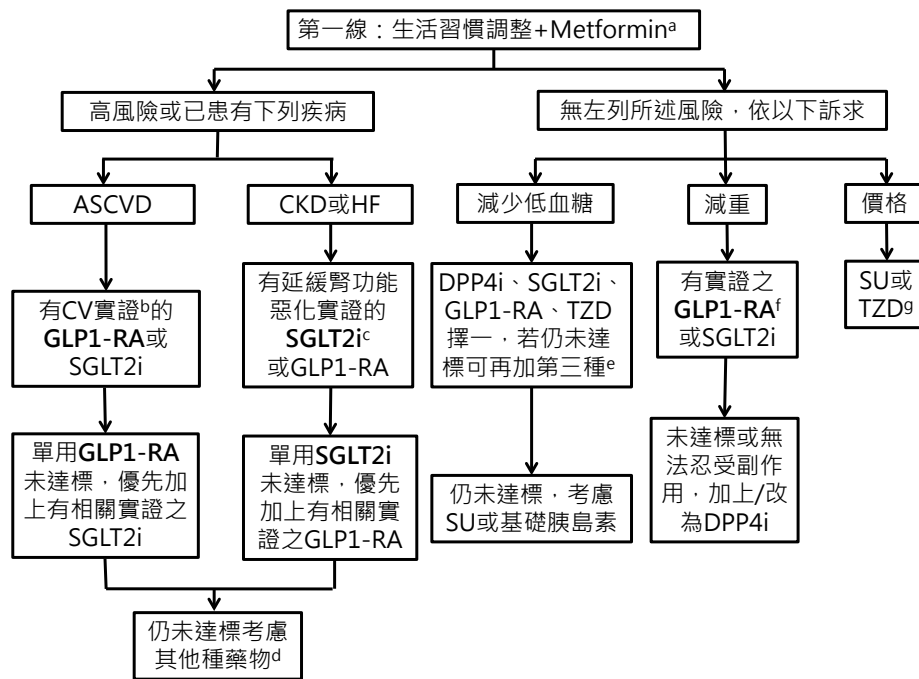
相隔一年，ADA/EASD 於 2020 年 2 月的修訂中更加重視器官的保護，並將其提到糖化血色素之前，成為首要考慮目標。另外新增了高風險 ASCVD 族群，定義為 55 歲以上合併左心室肥大、大血管狹窄 >50%。該族群和已有 ASCVD 者列在同級，在第一線 metformin 後如未達標時，建議加上有心血管實證的 GLP1-RA 或 SGLT2i。同時明確定義了心衰竭為低收縮分率心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction)，即 LVEF<45%；慢性腎臟病定義為 eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 或有蛋白尿者。上述二類患者建議二線藥物首選給予 SGLT2i (圖二)<sup>44</sup>。

近年來共識的演進愈加嚴謹，並強調保護重要器官的趨勢。然自 2019 ESC/EASD 指引以降，直接以 SGLT2i 或 GLP1-RA 為第一線的藥物建議，尚未被嚴謹實證醫學充分證明；一則無論美國或臺灣 FDA 目前皆未通過「僅有高風險」族群使用 SGLT2i 的適應症，二來較高的醫藥成本對健康保險體系的衝擊及藥物副作用<sup>20,45,46</sup>，也須納入考慮。從實證醫學角度而言，正在進行中的第四期真實臨床實況 (real-world) 隨機試驗 SMARTTEST，或可解答誰能最後榮登第一線口服藥物的王座。該試驗欲比較使用 metformin (1000-3000 毫克 / 天) 和 dapagliflozin 兩組，追蹤兩年後各項治療終點 (除 MACE 外，也包含心衰竭、腎病變、視網膜病變和足部潰瘍等) 的差異 (ClinicalTrials.gov: NCT03982381)。

直接以心衰竭或慢性腎臟病為研究主要指標 (primary outcome) 的近期研究，包括 CREDENCE 和 DAPA-HF。CREDENCE 收案慢性腎臟病 (eGFR 30-90，平均 56 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 合併蛋白尿的糖尿病患，在已服用最大耐受劑量的 ACEI 或 ARB 下，發現 canagliflozin 組和安慰劑組比較，可下降 34% 腎臟病相關指標 (包括末期腎病變、肌酸酐上升兩倍以上，腎臟相關死亡等)。其他指標和前作 CANVAS 結果相似，可減少 3P-MACE (20%) 和心衰竭住

院 (39%)<sup>47</sup>。因有明顯益處，實驗也提早結束；這是糖尿病腎臟疾病治療上的一大進展。對於CKD第三期以前的患者這樣的腎臟保護作用一樣存在，甚至可能更為明顯。值得一提的是與CANVAS相反，CREDESCENCE結果並未發現增加下肢截肢或骨折的風險；故現有證據表明，對於糖尿病腎病變 (diabetic kidney disease, DKD) 患者在腎功能許可的情形下，SGLT2i的安全性是可以信任的<sup>48</sup>。目前也有臨床前研究發表canagliflozin與急性肢體缺血後下肢再灌流的改善有關<sup>49</sup>。當然無論使用何種藥物治療糖尿病，所有患者都需注意末梢肢體情況並作規律追蹤。

另一個討論重點在於糖化血色素的控制目標和第二種藥物介入的時機。ACCORD研究中，收錄對象為罹病時間較長、平均基礎糖化血色素8.0%的60歲以上患者。嚴格的血糖控制 (目標糖化血色素 <6%) 能顯著降低小血管相關病變惡化，但在強化治療後糖化血色素仍大於7%的族群會造成死亡率上升。而在標準治療目標組 (目標糖化血色素 7-8%) 中，死亡率則呈現U型曲線<sup>50</sup>。同樣針對高心血管風險的中老年患者來比較接受強化和標準治療對預後的影響，VADT研究的結果則略有出入：兩組的心血管和全因死亡率，追蹤5.6年後並無差異<sup>51</sup>。但在後續追蹤研究發現，強化治療組10年後發



圖二：第2型糖尿病患降血糖藥物建議 (Simplified version, adapted from Standards of Medical Care in Diabetes—ADA/EASD<sup>44</sup>)。

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; CV, cardiovascular; GLP1-RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione.

<sup>a</sup> 輔以決策環，每3-6個月重新評估。  
<sup>b</sup> 此處特指有實證並已拿到明確適應症可減少心血管事件者。  
<sup>c</sup> SGLT2i 使用須注意腎功能限制。  
<sup>d</sup> 心衰竭患者避免使用TZD或saxagliptin。Degludec或U100 glargine 心血管方面是安全的；SU建議從低劑量開始。  
<sup>e</sup> GLP1-RA不應與DPP4i合用。  
<sup>f</sup> Semaglutide> liraglutide> dulaglutide> exenatide> lixisenatide。  
<sup>g</sup> metformin 加上上述兩種藥並用仍未達標時，考慮藥價較低的基礎胰島素、DPP4i或SGLT2i。



生重大心血管事件風險可降低 17%<sup>52</sup>。而在完整的 15 年追蹤後，結果有了修正：強化治療組的重大心血管事件 (OR 0.91, 95%CI 0.78-1.06) 或死亡風險未低於標準治療組 (OR 1.02, 95%CI 0.88-1.18)，沒有觀察到遺產效應的體現<sup>53</sup>。

2019 年末雙盲、多中心隨機分配的 VERIFY 研究發布，在初診斷、糖化血色素 6.5-7.5% 的第 2 型糖尿病患者早期使用 Metformin 加上 DPP4i，可以維持較佳、較長期的血糖控制<sup>54</sup>。目前國內指引建議起始糖化血色素在 8.5% 以上以兩種藥物開始治療，相較於歐美指引是較為寬鬆的。若參考 VERIFY 研究展現的益處和盡量降低臨床怠惰 (clinical inertia) 的思維，又同時保有臨床醫師決策的一定彈性下，起始使用兩種藥物的糖化血色素目標或可下修。

## 2020 AACE/ACE 第 2 型糖尿病處置流程

美國臨床內分泌協會最新一版指引仍強調對過重 / 肥胖糖尿病患者需積極介入減重、以併發症為中心 (complication-centric model) 考量的處置流程。依身體質量指數 (body mass index, BMI) 和有無併發症分期給予不同的建議：BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 者建議使用減重藥物，BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 者建議接受減重手術 (指引中亦詳述各種減重藥物，但於本文中不特別討論)。有關降血糖藥物的使用仍依循較嚴格的血糖控制目標 (糖化血色素小於 6.5%)，重心逐漸移向器官保護：在已有或具高風險心血管疾病 / 慢性腎臟病的患者，優先建議 SGLT2i 或 GLP1-RA。若無心血管風險或慢性腎臟病且起始糖化血色素低於 7.5% 者，以 metformin、SGLT2i 或 GLP1-RA 並列第一線藥物。若在 7.5% 以上則建議一開始就使用兩種藥物<sup>55</sup>。其餘建議與上一版相比無太大更動。

## 2020 ADA 糖尿病照護指引

在 2020 年 ADA 糖尿病照護指引中，第一線仍建議使用 metformin。同時也對特定族群 (例如 C 型肝炎、自體免疫性疾病、牙周病等) 有更細膩的建議，於降血糖藥物選擇流程無太

大變更<sup>56</sup>。近年國內外指引在控糖和器官保護方面之主要建議列於表格一。在上述各版指引中，多仍建議在單一藥物使用未達標時，再逐步增加其他降血糖藥 (sequential addition)。儘管目前除了 vildagliptin 其餘口服藥尚未發布類似的研究報告，根據 VERIFY 研究，更嚴格的早期血糖控制和聯合治療 (combination therapy) 有益於延緩治療失敗 (initial treatment failure) 的觀念已初顯崢嶸。早期合併 pioglitazone 和 metformin 使用的 EDICT 研究和一篇整合了 15 個隨機對照試驗的整合分析也有類似的發現<sup>57,58</sup>。綜上所述，根據病人個別化情況再輔以醫病共享決策 (shared decision making [SDM])，早期使用兩種藥物或將成為新趨勢。由於並非每種口服藥皆可降低糖化血色素超過 1%，理想的起始雙重治療對象可設定在糖化血色素超過個別化標準 1.5-2.0% 者。

根據臺灣健保資料庫 2000-2014 年之資料，臺灣第 2 型糖尿病患者併發心血管疾病 (含 HF、缺血性心臟病、高血壓性心臟病等) 的盛行率呈下降趨勢。但在 40-59 歲及 80 歲以上此二年齡層，男性併發心血管疾病盛行率持續上升，分別為 17.18% 至 17.33% (p= 0.037) 和 34.29% 至 35.66% (p= 0.013)<sup>3</sup>。下一版學會指引或可期待會繼續第一線建議使用 metformin、調整為有心血管或腎臟保護實證的藥物，抑或考慮 2020 年 ADA 指引的新改變，對心腎風險做更明確的定義；如何同時兼顧國人健康促進、減少併發症和死亡、是否增加過多健保成本負擔等層面，皆必須納入權衡。

## 結 論

糖尿病是一個全身性的疾病，隨著第 2 型糖尿病的藥物治療日新月異，器官保護逐漸成為最被關注的議題，各國際指引大幅提升 GLP1-RA 和 SGLT2i 的地位，建議直接列為二線甚至首選藥物使用。然而相對較高的藥價和相關副作用，需因病人個別化情況，在決策環中納入考慮。接踵而來的議題包含：藥物適應症越趨廣泛，SGLT2i 更拓展到在「僅有中 / 高風險」的糖尿病患使用適合嗎？Metformin 是

表一：2018-2020 年國內外指引在控糖和心、腎保護方面之主要建議。此處國外指引以歐美指引為主

指引名稱	控糖	保心、護腎
2018 ADA/EASD <sup>10</sup>	Metformin 為第一線。 開啟依特定共病個別建議優先用藥的模式。	ASCVD 者二線優先考慮 SGLT2i 或 GLP1-RA。
2019 ADA <sup>11</sup>	Metformin 為第一線，優先考慮 ASCVD 和 CKD 等共病，明確列出藥名和優先推薦。	ASCVD 者二線優先考慮 SGLT2i 及 GLP1-RA。 HF 或 CKD 患者二線 SGLT2i 優先；腎功能不佳則 GLP1-RA 優先。
2019 DAROC <sup>18</sup>	A1c ≥ 8.5% 時，建議含 metformin 在內的 dual therapy 起始治療	標註 SGLT2i 及 GLP1-RA 具心血管實證。無直接建議所有病患優先使用的第二種藥物類別。
2019 AACE/ACE <sup>25</sup>	A1c ≥ 7.5% 時，建議含 metformin 在內的 dual therapy 起始治療，並將第二種藥物做優先度排序	以有 CV 實證並能有效控制體重的 GLP1-RA 為最優先、SGLT2i 次之。
2019 ESC/EASD <sup>31</sup>	metformin 不再一定為第一線藥物。沒有 ASCVD 或僅具中等心血管風險者，才首選使用之。 大幅提前 GLP1-RA 和 SGLT2i 的位置。	ASCVD 者建議直接以有心血管實證的 SGLT2i 或 GLP-1 RA 為首選 將糖尿病患 CVD 風險明確分類為中等、高、極高等。
2019 ADA/EASD <sup>44</sup>	Metformin 為第一線。 將器官保護提到 A1c 之前，為首要考慮目標。	新增高風險 ASCVD 定義。該族群和已有 ASCVD 者相同，第二線建議使用有心血管實證的 GLP1-RA 或 SGLT2i。 HF 或 CKD 患者二線優先考慮 SGLT2i。
2020 AACE/ACE <sup>55</sup>	積極建議減重，包含手術介入。 無 ASCVD 或 CKD 且起始 A1c 低於 7.5% 者，metformin、SGLT2i 或 GLP1-RA 並列第一線藥物。 A1c 7.5% 以上建議起始 dual therapy。	已有或具高風險 ASCVD/CKD 患者優先建議 SGLT2i 或 GLP1-RA。
2020 ADA <sup>56</sup>	Metformin 為第一線。 理想的起始 dual therapy 對象為糖化血色素超標 1.5-2.0% 者。	已有或具高風險 ASCVD 優先建議 GLP1-RA，SGLT2i 次之。 CKD 或 HF 患者優先建議 SGLT2i，GLP1-RA 次之。

否會退至二線？糖胖症對身體的危害和重要性越來越廣泛被討論，未來是否會有更多降血糖藥物拿到減重適應症？減重的效果是否可以延伸到糖尿病前期或單純病態性肥胖者？糖尿病的治療沒有終點，隨著年齡增加、有併發症時或其生活有重大改變時，治療策略也需與時俱進。除了追求血糖和糖化血色素的達標、在心血管方面保證足夠的安全性 (non-inferior) 以外，治療方針已達更上一層：追求有益 (benefit)、預防介入治療 (early preventive intervention)，已成為降血糖治療格局的新願景和新挑戰。

## 參考文獻

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107843.
- 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.
- Hsu CC, Tu ST, Sheu WH. 2019 Diabetes Atlas: Achievements and challenges in diabetes care in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019;118 (Suppl 2):S130-S134.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Kao J, Tobis J, McClelland RL, et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:1347-50.
- Jong CB, Chen KY, Hsieh MY, et al. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: a nationwide registry with propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol* 2019;291:152-7.
- Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden



- L. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: Experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-17.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
11. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42: S90-S102.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
16. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
18. Diabetes Association of The Republic of China T. Executive summary of the DAROC clinical practice guidelines for diabetes care- 2018. *J Formos Med Assoc* 2020;119:577-86
19. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPAREG outcome trials: A systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19:41-9.
20. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393:31-9.
21. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-54.
22. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
23. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(12):1155-66.
24. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to DECLARE-TIMI: A review on cardiovascular outcome trials of incretin-modulators and gliflozins. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23:175-83.
25. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
26. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev* 2019;20:816-28.
27. Cai X, Yang W, Gao X, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Obesity* 2018;26:70-80.
28. Lentferink YE, Knibbe CAJ. Efficacy of metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: A systematic review. *Drugs* 2018;78(18):1887-901.
29. Solymar M, Ivic I, Poto L, Hegyi P, Garami A. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0207947.
30. Li C, Hung YJ, Qamruddin K, Aziz MF, Stein H, Schmidt B. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:57-64.
31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
33. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: The MET-REMODEL trial. *Eur Heart J* 2019;40:3409-17.
34. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
35. Ducheix S, Magre J, Cariou B, Prieur X. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: The bitterness of glucose. *Front Endocrinol* 2018;9:642.
36. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:129.
37. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energet-

- ics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
38. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016;8:844-7.
39. Dekkers CCJ, Sjoström CD, Greasley PJ, Cain V, Boulton DW, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:2667-73.
40. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:932-42.
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
43. Baksh SN, McAdams-DeMarco M, Segal JB, Alexander GC. Cardiovascular safety signals with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A disproportionality analysis among high-risk patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:660-7.
44. Buse JB, Wexler DJ. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93.
45. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(5):e2886.
46. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina* 2019; 55(6):268.
47. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
48. Cherney DZI, Odutayo A, Verma S. A big win for diabetic kidney disease: CREDENCE. *Cell Metab* 2019;29:1024-7.
49. Sherman SE, Bell GI, Teoh H, et al. Canagliflozin improves the recovery of blood flow in an experimental model of severe limb ischemia. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:327-9.
50. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-90.
51. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
52. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
53. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019;380:2215-24.
54. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519-29.
55. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* 2020;26:107-39.
56. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43: S98-S110.
57. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the efficacy and durability of initial combination therapy for type 2 diabetes (EDICT): A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17: 268-75.
58. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:410-7.

# **Glycemic Control, Heart and Kidney Protection: Trends of Guidelines for Hyperglycemia Treatment in Patients with Type 2 Diabetes**

Wen-Chieh Chen, and Jung-Fu Chen

*Division of Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital;  
Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan*

The population of patients with diabetes has increased consistently worldwide. With the release of many new hypoglycemic drugs and publication of their cardiovascular outcome trials, the major guidelines for type 2 diabetes care have changed significantly in recent 2 years. The status of metformin as the first-line drug was challenged, while other drugs with evidence of cardiovascular or renal protection, such as glucagon-like peptide-1 receptor agonist or sodium-dependent glucose cotransporters-2 inhibitor are gaining attention, and even further listed as priority drugs in some guidelines. The importance of lifestyle modification and weight reduction were emphasized. Early dual therapy and stricter glycemic control goals have become viable again with new drugs. How to reach the good glycemic control, reduce or even prevent complications with acceptable side effects and affordable medical costs has become a continuing challenge for clinicians. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 169-179)