

SIMPLE – 簡單化的第 2 型糖尿病治療方式

臺北市立萬芳醫院 劉漢文醫師

由於近幾年許多糖尿病藥物心血管預後試驗的發表，顯示部分 sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor (SGLT2i) 和 glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) 藥物可以改善病人心血管或腎臟預後，各大醫學會的第 2 型糖尿病治療指引跟著改變。為病人選擇適合藥物的流程變的比較複雜，可能會花費不少時間。有鑑於此，包含 Ofri Mosenson、Stefano Del Prato、Itamar Raz、Ralph DeFronzo 等幾位糖尿病的專家，提出一個比治療指引簡單的”SIMPLE”治療方式¹。SIMPLE 指的是 Simple、Initial combination therapy、Multiple risk reduction、Primary care team、Life changing/prevention、re-Evaluation。這裡帮大家簡介一下內容，在治療病人時當作參考。

只在 GLP-1 RA 和 SGLT2i 之間選擇

能改變病程的藥物(diabetes/disease modifying drugs, DMD)指的就是在心血管預後試驗顯示能減少動脈硬化心血管疾病(ASCVD)、心衰竭、或慢性腎臟病風險的 GLP-1 RA 或 SGLT2i。在美國糖尿病學會的治療指引中²，建議先看病人是否有 ASCVD、心衰竭、慢性腎臟病的病史或高風險指標，從 GLP-1RA 或 SGLT2i 之間選擇，若沒有這些病史或風險，再從低血糖風險、體重、藥價等評估藥物。

SIMPLE 的治療方式則認為，GLP-

1 RA 和 SGLT2i 對於心臟和腎臟保護的機制還不清楚，不是單純透過改善血糖而來，而大部分的第 2 型糖尿病患也許都能從中受惠。所以應該盡可能地使用 DMD 藥物，不限於具特定風險的族群。這樣要挑選的藥物就簡化到只有 GLP-1 RA 和 SGLT2i 而已。

早期合併治療

以前因為藥物選擇有限，胰島素和 sulfonylurea 又有低血糖的風險，治療方式是看血糖有沒有達標，再一個一個往上加。然而 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的低血糖風險都很小，與 metformin 併用也很安全。加上統合分析³或 VERIFY 研究⁴都顯示早期合併藥物治療，對血糖的長期控制更好。所以 SIMPLE 的治療方式建議初期就直接合併 metformin 和 DMD 藥物。

血糖的控制目標，雖然在特殊族群會有不同考量，不過就目前 DMD 藥物的安全性，可以把 HbA1c 目標設定在 6.5%或更低。如果在糖尿病診斷時的 HbA1c 大於 9%或者有高血糖症狀，則與其他醫學會的治療指引類似，建議先用基礎胰島素，或者胰島素合併 GLP-1 RA。

改善多重風險因子

SIMPLE 的合併藥物選擇，建議有慢性腎臟病風險(腎絲球過濾率小於 90ml/min1.73m² 且/或尿液白蛋白-肌酐酸濃度比值大於 30mg/g)或心臟衰竭風險、或具心血管疾病病史者，合併

metformin 和 SGLT2i 治療。具 ASCVD 風險或病史，建議合併 metformin 和 GLP-1 RA。如果是肥胖病人，則應該考慮併用 GLP-1 RA 和 SGLT2i。

同種類藥物中個別藥物的選擇，跟其他的治療指引一樣挑選具實證的藥物。專家們認為病人可能最後都會合併使用 metformin、GLP-1 RA、SGLT2i。

照護團隊的原則

SIMPLE 治療方式提出幾項原則，希望照護糖尿病的團隊能更容易的執行治療指引的建議。

1. 主動強化藥物，避免臨床怠惰。
2. 盡可能讓更多的病人使用 DMD 藥物 (GLP-1 RA 或 SGLT2i)，而不只限於有心血管病史的人。
3. 任何新診斷的第 2 型糖尿病，都應該早期合併 metformin 和一種 DMD 藥物。
4. 依病人的風險因子和共病症選擇 DMD 藥物。
5. 因為 DMD 藥物不增加低血糖風險，HbA1c 目標盡可能接近正常值 (6.5%或更低)。
6. 病人的第一種注射型藥物應該是 GLP-1 RA，若 HbA1c 大於 9%或有高血糖症狀，則使用基礎胰島素(短期使用或與 GLP-1 RA 併用)。
7. 如果必須考量藥費，可以考慮並用 metformin 和 pioglitazone。
8. 對於複雜的或嚴重的糖尿病個案，要小心是否為其他型糖尿病或者有促發高血糖的因素，鼓勵會診糖尿病專科醫師。

改變壽命、預防併發症

雖然早期合併 SGLT2i 或 GLP-1 RA 會讓藥費增加，但是專家們認為治療心血管、腎臟等併發症的花費更大，早期合併的花費應該還是值得。

雖然大部分心血管預後試驗的收案對象，都是具心血管病史或高風險的病人，但是也有像 DECLARE-TIMI 585 或者 REWIND6 等包含沒有病史的族群。而且臨床上沒有心血管病史，可能只是因為沒有篩檢或者沒有診斷，如果只讓有病史的人才用 DMD 藥物，勢必會錯失一些能從用藥得到益處的病人。早期併用 metformin 和 DMD，是把治療目標從控制血糖延伸到預防心血管和腎臟病變。

再評估

定期評估病人的治療和控制目標，避免臨床怠惰。SIMPLE 治療方式對於容易讓主要照護團隊困擾的針劑藥物提出簡單的選擇流程。除了 HbA1c 大於 9%或者有高血糖症狀的病人建議先用基礎胰島素，其他大部分病人的第一種針劑藥物應該是 GLP-1 RA。如果 GLP-1 RA 無法讓血糖控制下來，則加上胰島素。明確需要胰島素治療的病人，可以考慮轉合併 GLP-1 RA 或者轉換到固定比例的複方劑型。最後才考慮短效胰島素，因為低血糖風險、體重增加、注射次數等影響病人生活品質較大。

跳脫藥費的思考

這份由糖尿病專家和大師提出的 SIMPLE 治療方式，目的是希望讓第一線看糖尿病的照護團隊，能更快速的選擇治療藥物。在台灣的基層醫師就

算認同 SIMPLE 的建議，受限於健保的給付規定，恐怕也難以執行。不過 SIMPLE 跳脫藥費的考量，以器官保護當作治療目標的策略，仍值得大家參考。

參考資料

1. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:92.
2. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44:S111–S124.
3. 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;16:410–417.
4. 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;394:1519–1529.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130.