

台灣基層糖尿病協會 會訊

2020年3月第2期

◇理事長的話

◇衛教文章

2019年台灣糖尿病年鑑的深入訪談/黃峻偉醫師

Hepatokine 在非酒精性脂肪肝的角色/洪皓彰醫師

IDF Congress 2019 基層醫師參訪心得/杜柏村醫師

SGLT-2 抑制劑與典範轉移/廖國盟醫師

目錄

理事長的話 / 李洮俊	1
衛教文章	
● 2019 年台灣糖尿病年鑑的深入訪談 / 黃峻偉醫師	2
● Hepatokine 在非酒精性脂肪肝的角色 / 洪皓彰醫師	5
● IDF Congress 2019 基層醫師參訪心得 / 杜柏村醫師	8
● SGLT-2 抑制劑與典範轉移 / 廖國盟醫師	11
歡迎投稿	
● 徵求稿件	15
● 版權頁	16
封面拍攝：孫逸芬	



理事長的話

為加強基層醫療糖尿病照護，本會刊持續邀請國內專家學者撰寫最新糖尿病新知。此期有黃峻偉醫師訪談台北榮民總醫院胡啟民教授的文章，針對 2019 年台灣糖尿病年鑑的深入訪談，透過胡教授的解讀和多年糖尿病的照護經驗，談論對於基層醫療對糖尿病照護可能帶來的改變。成大醫院洪皓彰醫師的文章「Hepatokine 在非酒精性脂肪肝的角色」，詳細說明德國圖賓根大學的內科教授 Norbert Stefan 醫師於 2019 年 IDF 在釜山舉辦的會議中主講非酒精性脂肪肝最新進展。瑞東診所的杜柏村醫師發表參加 2019 年 12 月在韓國釜山 IDF Congress 心得分享，提到這次印象深刻的主題有：一、連續血糖監測系統，二、糖尿病患者的心理壓力，三、肥胖，四、新一代腸泌素，五、新型胰島素，六、排糖藥，七、心衰竭，八、糖尿病腎病變。廖國盟醫師則針對目前最火紅的糖尿病治療藥物-SGLT2 抑制劑所引發的一些相關爭議，提出精闢見解。本會刊為全體會員服務，在全體會員努力下，共同為台灣基層糖尿病照護，提供最高品質的醫療照護。

理事長



2020.03.02

2019 年台灣糖尿病年鑑的深入訪談

作者：禾馨民權婦幼診所 黃峻偉醫師

訪談：國立陽明大學內科 胡啟民副教授

去年下半年，在糖尿病衛教學會與糖尿病學會、國衛院等機構，整理了健保資料庫資料，發行 2019 年版第二型糖尿病年鑑，這份年鑑，能讓我們知道台灣的糖尿病病患的整體樣貌與變化趨勢。這期會刊，筆者與年鑑的執行編輯胡啟民教授討論年鑑的資料帶來的意義，以及基層團隊如何做相對應的調整。在這次的訪談，胡教授以個人觀點來回答這問題，胡教授的回答並不代表年鑑編輯團隊的立場。透過胡教授的解讀和多年糖尿病的照護經驗，來談談對於我們照護可能帶來的改變。

問題 1

在 2019 年鑑中，男性與女性的年齡標準化發生率，在 2000 年左右兩者差不多，但是到 2014 年時逐漸拉開差距，哪幾種社會因素可能帶來性別的差異呢？糖尿病預防政策是否需要從性別差異著手？該如何做呢？

胡啟民教授：性別的差異在糖尿病的盛行率是不爭的事實，但是原因不同。但是男女在糖尿病患的心血管疾病、癌症等都有所不同。將來的糖尿病照護，更應該依照性別做不同的防治。

問題 2

在藥物治療的部分，從 2000 年到 2014 年，平均處方籤數從每人每年 4.60 筆增加到 7.33 筆。單純使用口服藥的比例從 92% 降到 88%，單純使用胰島素維持在 4% 上下，而口服加胰島素比例

從 3% 增加到 8%。而使用一種口服藥或是兩種口服藥的比例下降，使用三種或是四種口服藥的比例上升。這是代表醫療團隊的治療更積極？還是病患的治療困難度增加呢？

胡啟民教授：個人認為，健保開放四種用藥不需要申覆，是重要的原因。另外，醫療團隊也覺得積極且複方治療是有效的。這兩個因素造成多重藥物使用的比例增加。但是年鑑資料不知道使用多種劑量是否代表都是滿劑量治療，或是使用複方但是低劑量治療。

問題 3

糖尿病學會約三年會出一次治療指引，美國糖尿病學會也會每年出指引。這幾年的指引中，Metformin 作為第一線用藥的地位越來越穩定，而 SU 作為二線用藥的地位逐漸往下減，這樣的趨勢是否國外相似呢？指引對於第一線醫療人員的用藥，是否有直接影響呢？從年鑑的資料，是否我們更需要積極推廣治療指引呢？

胡啟民教授：Metformin 的比例增加和 SU 下降，不代表 Metformin 地位穩定，因為健保對於 Metformin 使用的推廣，加上大家擔心 SU 類的低血糖風險，也導致這樣的趨勢變化。但是從歐洲的治療指引開始挑戰 Metformin 的首選地位，未來也許有改變。指引不一定是造成 Metformin 地位的原因。但是，另一方面，SU 使用太少的結果，大家可能變得比較不會使用 SU，有可能帶

來治療上的瓶頸。

問題 4

胰島素治療被認為是糖尿病治療中比較複雜的治療方式，需要有足夠強的糖尿病團隊才有辦法進行。在這份年鑑中，可以看到胰島素的使用比例有增加，而人類胰島素使用比例減少，胰島素類似物的比例增加，預混型胰島素使用比例先增加後減少。在這 10 多年中，糖尿病共照網的涵蓋率增加，也有越來越多醫療院所加入健康促進機構。這些具有強化糖尿病照護能力的院所，是否是這些胰島素治療改變的動力來源呢？以台灣偏低的胰島素治療比例，是否我們要更加強推廣共照網和健康促進機構？

胡啟民教授：我很贊成你的意見。胰島素用量的增加必須有專業團隊來幫忙，而要強化胰島素的使用，除了藥物的特性改進，譬如藥物更長效或是複方胰島素外，也需要強大的衛教團隊做連續不斷的支持。因此，我很支持在強大的衛教機構來推廣胰島素使用。

問題 5

在這次年鑑的照護品質中，糖化血色素，血脂，肝腎功能，尿液檢查等，都有穩定增加。然而眼底檢查比例仍然偏低，只有 2 成。以您的觀點，基層該推動何種政策來提高眼底檢查比例呢？

胡啟民教授：基層可以考慮類似肺結核巡迴車的服務工作，巡迴某個特地區的醫療院所，提供非散瞳檢測並且即時的報告輸出，可以提供眼底的篩選率。

問題 6

糖尿病照護方案的參加比例，從 2001 年施行後，2005 年到 2008 年之間有個平穩的比例沒增加，而 2009 年後又逐步增加，是甚麼原因導致這樣的變化呢？能否複製這樣的事件來繼續推廣共照網？

胡啟民教授：目前沒有答案，可能和官方推動者的政策改變有關。

問題 7

在了解了目前糖尿病的治療概況後，您認為基層診所可以扮演何種角色來改善這樣的環境？現行的家庭醫療群和上下互轉診，以及醫院門診減量政策，能否改變糖尿病的照護呢？

胡啟民教授：基層可以做的是預防新的糖尿病，搭配代謝症候群衛教網，透過生活習慣的調整，來降低糖尿病發生，特別是 29 到 39 歲的高血壓或是代謝症候群的患者。基層要著眼大醫院下轉的病患困難度會比較高，這些患者的病情困難度較高，應該著眼在社區內未診斷，或是新診斷或是糖尿病早期的患者，做衛教和早期預防，是基層最主要的工作。

總結

從胡教授的看法可以知道在未來的糖尿病照護，需要走向個別化的程度：糖尿病盛行率的性別差異；指引和健保政策的改變，會改變醫療團隊的用藥行為；基層需要更花錢投入，才有辦法推廣眼底檢查。除了做好準備的團隊外，基層應該著眼在新診斷或是較早期，輕症的糖尿病患者投入做照護。

各位讀者對於年鑑想更進一步討論，也可以寫信到筆者信箱 (huangrh1980@gmail.com)，安排更多相關主題。



Hepatokine 在非酒精性脂肪肝的角色

成大醫院 洪皓彰醫師

這個主題由 Norbert Stefan 醫師於 2019 年 IDF 在釜山舉辦的會議中主講，Stefan 醫師是德國圖賓根大學的內科教授，發表超過 200 篇文章，主要研究內容是肝臟脂肪、胰島素阻抗與肥胖，因此，由他來講這個主題再適合不過。整場演講分為五個部分，下面就依序報告演講的相關內容。

非酒精性脂肪肝是肝臟疾病與心血管代謝性疾病的危險因子

肥胖在全世界的盛行率約為 10-30%，會增加發生心血管疾病、第 2 型糖尿病、癌症與非酒精性脂肪肝的風險。而非酒精性脂肪肝的盛行率則隨著每天攝取的熱量增加而增加，依過去的研究報告其盛行率約在 20-30% 之間。

非酒精性脂肪肝的病程從單純脂肪堆積 (steatosis)、脂肪性肝炎 (steatohepatitis)、肝纖維化 (fibrosis)、到肝硬化 (cirrhosis)，最後導致肝癌，在這個過程中，跟糖尿病及其併發症與心血管疾病息息相關。一旦罹患非酒精性脂肪肝，未來發生糖尿病與心血管疾病的風險為沒有非酒精性脂肪肝的 1.5 到 3 倍。總死亡率也隨著非酒精性脂肪肝疾病的進程而越來越高。此外，總死亡率隨著非酒精性脂肪肝中肝臟纖維化的嚴重程度而越來越高。

非酒精性脂肪肝跟內臟肥胖在糖尿病前期的分層風險

不管是糖尿病前期或是糖尿病，隨著血糖增加，心血管疾病的風險越來

高。由於近幾年來糖尿病照護強調心血管危險因子的改善，糖尿病患的心血管風險已經逐年降低。在美國，糖尿病前期的盛行率約 38%，在中國則是 35.7%。由於針對糖尿病前期的照護仍被大家所忽略，因此糖尿病前期的心血管疾病風險近年來並沒有改善，研究發現目前糖尿病前期的心血管疾病風險與糖尿病相當。

從糖尿病前期進展到糖尿病的主要原因是胰島素阻抗增加與胰島素分泌減少。而胰島素阻抗增加與胰島素分泌減少也是非酒精性脂肪肝的重要致病機轉。過去研究發現肝臟脂肪與內臟脂肪越多，發生糖尿病前期與動脈粥狀硬化的機會也越高。Stefan 醫師的研究發現，若把糖尿病前期依正常體重、過重與肥胖分組，正常體重糖尿病前期患者有 11% 有非酒精性脂肪肝，過重糖尿病前期患者有 46% 有非酒精性脂肪肝，而肥胖糖尿病前期患者有 70% 有非酒精性脂肪肝。

非酒精性脂肪肝與代謝正常跟代謝異常肥胖的關係

有些患者雖然 BMI 高，但是代謝功能正常，有些患者雖然 BMI 正常，但是代謝功能卻不正常，而代謝異常與肥胖都會造成心血管疾病風險增加，所以，為了更進一步釐清這兩者之間的關係，根據代謝正常與否，把正常體重、過重與肥胖再分別細分為代謝正常與異常兩組。過去的研究發現，在正常體重組，有代謝異常的其心血管疾病風險比代

謝正常的高。在肥胖組，有代謝異常的其心血管疾病風險比代謝正常的高。而代謝正常肥胖者的心血管疾病風險則介於代謝正常與代謝異常的正常體重組之間。此外，若要從代謝異常肥胖者轉變為代謝正常肥胖者，則至少需要減重 5%。

目前相關研究比較大的爭議點在於如何定義代謝異常。Stefan 教授於 2017 年發表在 Cell Metabolism 的研究，則是根據以下 6 項代謝指標來定義，只要符合 2 項以上就定義為代謝異常。

項目	代謝指標之定義
1	收縮壓/舒張壓大於等於 130/85 mmHg 或使用降血壓藥物
2	空腹三酸甘油酯大於等於 150 mg/dl
3	空腹高密度脂蛋白男性小於 40 mg/dl、女性小於 50mg/dl 或使用降血脂藥物
4	空腹血糖值大於等於 100mg/dl 或使用降血糖藥物
5	高敏感度 C-反應蛋白大於第 90 個百分位
6	胰島素阻抗性大於第 90 個百分位

依此定義，正常體重組代謝異常的比例為 18%，過重組代謝異常的比例為 38%，肥胖組代謝異常的比例為 69%。另外也發現正常體重組有非酒精性脂肪肝的比例為 19%，過重組有非酒精性脂肪肝的比例為 39%，肥胖組有非酒精性脂肪肝的比例為 69%。幾乎可以說只要檢查有無非酒精性脂肪肝，就可以知道有沒有代謝異常。

Hepatokines 與其相關研究

目前研究最多的 Hepatokine 是 Fetuin-A，已有許多臨床相關性研究，但尚不具臨床實用性。其他還有 ApoJ、Follistatin 等，不過都是基礎研究，與臨床較不相關。

非酒精性脂肪肝的治療

治療的評估分三個面向來看，第一個面向是要看對於肝臟組織學的影響，Steatosis、steatohepatitis 及 fibrosis 有沒有改善；第二個面向是看能不能改善心血管代謝指標，包括胰島素阻抗、體重、血壓、血脂等；第三個面向則是看能不能減少心血管疾病的風險。

生活型態調整 (lifestyle modification) 能改善胰島素阻抗、減重、改善高血脂症與高血壓，對肝臟的影響則是能改善 steatosis、改善 steatohepatitis。有臨床實證證明能減少心血管疾病風險。

減重手術對於心血管代謝指標及肝臟部分的改善效果與生活型態調整類似，此外，還可能改善肝臟纖維化。有臨床實證證明能減少心血管疾病風險。

在藥物部分，Pioglitazone 除了體重會增加，其他心血管代謝指標及肝臟部分的改善效應則與生活型態調整類似，有一點點改善 fibrosis 效果。有臨床實證證實能減少心血管疾病風險。GLP1RA 及 SGLT2 inhibitor 對心血管代謝指標有幫助，但是對於肝臟部分的影響則缺少臨床實證。SGLT2 inhibitor 及部分 GLP1RA 有臨床實證實能減少心血管疾病風險。Vitamin E 及 Pentoxifylline 能改善 steatosis、改善 steatohepatitis，但是對心血管代謝指

標沒有幫助，也沒有臨床實證能減少心血管疾病風險。目前有許多非酒精性脂肪肝的藥物分別針對 steatosis、steatohepatitis 及 fibrosis 進行臨床試驗中。

實務上治療非酒精性脂肪肝則針對患者處於非酒精性脂肪肝的哪個病程來做不同程度的建議，若有合併代謝異常則須控制每個危險因子。針對非酒精性脂肪肝的肝臟部分，若是 simple steatosis，建議生活型態調整，目標是希望減重 5-8%；若是 steatohepatitis，建議生活型態調整再加上藥物治療，目標是希望減重至少 10%；若是有 fibrosis，除了生活型態調整與藥物治療，

還要使用抗纖維化的藥物，目標是希望減重至少 10%。

結論

非酒精性脂肪肝與肥胖息息相關，最終都會導致糖尿病與心血管疾病，而糖尿病前期是目前被忽略的一群；胰島素阻抗及胰島素分泌減少是非酒精性脂肪肝與肥胖的主要致病機轉，肝臟分泌的 Hepatokines 與脂肪分泌的 adipokines 扮演不同組織間的溝通橋樑，唯有了解這些組織間彼此的互動方式，才能對非酒精性脂肪肝與肥胖有更有效的治療。



IDF Congress 2019 基層醫師參訪心得

瑞東診所 杜柏村醫師

2019 IDF Congress 於 12 月 2 日到 6 日於韓國釜山舉辦。為期 5 天緊湊而充實的課程，再次對 IDF 留下嶄新且深刻的回憶。

這次印象深刻的主題有：一、連續血糖監測系統，二、糖尿病患者的心理壓力，三、肥胖，四、新一代腸泌素，五、新型胰島素，六、排糖藥，七、心衰竭，八、糖尿病腎病變。接下來將跟大家分享這些主題與講者給我留下的印象與啟發，及日後在診所實作上所發生的影響。

一、連續血糖監測系統

2019 年 8 月美國糖尿病學會(ADA)已經正式將 Time-In-Range 指標納入糖尿病照護指引中，這已經不是每天七次的 SMBG 或三個月一次的 A1c 可以提供給我們的指標了，唯有像行車紀錄器般的連續血糖監測系統能夠揭露患者一整天的血糖變化起伏。

這次的會議有許多跟連續血糖監測系統相關主題的演講與研究發表，對各種類型不同年紀不同性別的糖尿病患者都有好處，反觀台灣目前使用的狀況並不普遍，最主要的原因還是在費用；目前健保已經有給付在第一型糖友身上，而在診所照顧的大多還是第二型的糖友，應該要更積極應用在糖友身上，幫助彼此更了解糖友的血糖變化起伏，尤其是在不同的飲食，生活型態下，及不同的運動或壓力狀態，對血糖所造成的影響，如果可以更加廣泛地推廣，相信照顧的品質上會有顯著的提升。

台灣已經上市的連續血糖監測系統廠商目前只有 Medtronic；而屬於間歇掃描機型的 Libre 也時有所見。Medtronic 目前也已發展出即時監測型的系統，可以隨時觀察血糖變化的趨勢，在臨床的應用上將使團隊與患者更加如魚得水。

二、糖尿病患者的心理壓力

Diabetes Distress 對我來說算是相對陌生的主題，也因此而有了不同的視野。來自南非及澳洲的講者 M.Carrihill 與 J.Speight 將主題詮釋得相當傳神，留下深刻的印象。

Consideration for the diabetes management team: diabetes related distress and T1D in low income countries 及 Peer support as a strategy for addressing diabetes distress and mental health concerns in diabetes 是她們的講題。Diabetes Distress 可能來自於糖友本身對 Diabetes 或不同的治療所秉持的固有信念、來自其他同儕的偏見或壓力、來自經濟的壓力、來自其他生活先後次序的排列選擇、來自生活環境或社會資源匱乏的壓力、或者本身情緒所產生的擔憂、愧疚、沮喪、以及失望的感覺。

Diabetes Distress 來自於對每天跟糖尿病共處所面臨的挑戰而產生的情緒或是情感經驗，不同於憂鬱症或是情緒問題。

評估 Diabetes Distress 有一些格式化的問答，值得再多研究加以應用在衛

教或問診上，相信會對了解患者及建立關係有很大的幫助，進而提供更個人化的解方。

Peer support 有許多不同的型式、針對不同的問題類型也具有不同的功能、讓我聯想到診所的病友會(瑞東小學糖)，每月有不同的主題、同時帶入 SMA(shared medical appointment)的概念，Peer support 與 STENO 糖尿病對話卡的應用有異曲同工之妙，針對不同的問題大家提出來分享，透過彼此的了解，也更認識了自己；透過分享、讓自己走出來、進而發現彼此的共同點與不同之處、讓糖友們知道自己並不孤單、我想這就是 Peer support 對 Diabetes Distress 最重要的意義。

將評估 Diabetes Distress 的方式更加格式化再應用在日後病友會或是醫師及衛教師們問診上，相信會帶來更多的火花與更深入而貼近患者需求的治療方式。

三、肥胖，四、腸泌素，五、新型胰島素

這次大會有許多關於肥胖的主題演講，從藥物、生活型態、飲食、再到手術。尤其是新一代腸泌素的來到，不僅降糖效果更好、對體重控制的好處也更顯著，對糖友及照護者都是一大福音。美國糖尿病學會(ADA)也已將腸泌素的治療選擇放在胰島素之前，當然其中還是有一些但書。

有一場令人印象深刻的辯論：討論誰才是糖尿病注射藥物的首選—該優先選擇腸泌素或是胰島素治療，腸泌素能降體重，相較於胰島素，較少發生低血糖、在心血管疾病高風險者，使用腸泌素有心血管保護的效果；胰島素則是在

嚴重高血糖、第一型糖尿病、嚴重肝腎功能不良、孕婦、新生兒等這些狀況下，立於不敗之地。

在雙方精彩的辯論之後，讓大家更了解腸泌素與胰島素彼此之間的優缺點，雖然兩邊各有支持者，但多數人還是選擇了個別化的治療，因為沒有一個治療可以套用到所有的患者身上，好好評估患者的各種風險因子，再進一步患者討論而做出的選擇，相信可以增加藥物的順從性，治療的結果也會比較好。

新型胰島素的發明讓血糖的控制更貼近人體生理，達到更長效、更快速、更好的控糖效果，因為科技始終來自於人性，未來甚至有可以免除注射而改用口服的特殊劑型。

六、排糖藥，七、心衰竭，八、糖尿病腎病變

排糖藥物在心衰竭及糖尿病腎病變的好處已經深植心中，有很強的證據支持，也改寫了治療指引(2019 年終 ADA 已再次改寫)，更是我最關注的焦點。

心衰竭是糖尿病患者最常見的併發症之一，卻也是最常被忽略的一種，唯有透過不斷地學習與繼續教育才能有效提升大家對心衰竭的重視進而改變患者的預後。

糖尿病腎病變是台灣另類的世界第一，相信透過提升排糖藥物使用的涵蓋率，可以早日洗刷我們洗腎王國的汙名；排糖藥物已經有應用在心衰竭患者身上的證據，許多新的研究正在進行中，未來期待可以看到更多在慢性腎衰竭患者身上的好處。

總結

回到第一天晚上，拿到大會手冊之後，花了 2-3 個小時才初步選好接下來幾天要聽的演講，這次的會議也很快地進入尾聲，深深慶幸先做足功課，也特別感謝同行的前輩與先進專家們指點迷津，聽到了許多印象深刻的演講，見

識了大師的風範，不同的演講風格，範圍廣泛的主題，雖然仍有很多遺珠之憾沒能一一聆聽；希望可以在平日照顧患者與診所經營中，找到新的領域繼續關注與發展的方向，在下次參加的時候可以更知道自己要學習的範疇。



SGLT-2 抑制劑與典範轉移

台北市立聯合醫院忠孝院區 廖國盟醫師

從 2015 開始，這幾年時間，可以說是糖尿病照顧上最豐收的一段期間了。唯一可比擬的，大概也可只有胰島素的發明了。這股風潮主要的帶動者就是 SGLT-2 抑制劑所進行的一系列臨床試驗，起自 EMPA-REG¹，CANVAS²、DECLARE³、CREDESCENCE⁴、到 DAPA-HF⁵。一連串在心腎器官保護的正面結果，帶動了糖尿病治療的典範轉移。今天希望透過此文，稍微回顧這些 SGLT-2 抑制劑所引發的一些相關爭議。

談爭議之前，我們先來了解 SGLT-2 抑制劑的一些特色。

降糖效果與器官保護效果脫鉤

這個事情很多人一開始很難理解。就直觀的想法，器官保護的效果不就是透過降血糖而來嗎？降糖效果好的，不就應該器官保護效果好嗎？這種說法對其他的降糖藥是正確的，但是 SGLT-2 抑制劑顯然並非如此。

過去的研究發現 SGLT-2 抑制劑降 HbA1c 效果，有兩個最重要的指標。一個是腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration rate, GFR)；另一個是基線值 HbA1c。GFR 越大，基線值 HbA1c 值越高，則 SGLT-2 抑制劑降 HbA1c 的效果越好。

但是從之前的 EMPA-REG、CANVAS、DECLARE 的次分析都可以發現：GFR 越大，心血管保護效果越差。CANVAS 研究甚至發現 GFR 30 - 60 ml/min/1.73m² 那組，心血管保護效果最好。而 EMPA-REG 的後續分析已經發現，心血

管死亡率及心衰竭住院率的保護效果，不隨 HbA1c 基線值有所差異，也不隨 HbA1c 的變化值有所差異，簡單說就是和 HbA1c 無關。最極端的例子，其實就是 DAPA-HF 研究，在 DAPA-HF 研究中，有 55% 個案是沒有糖尿病的，那些沒有糖尿病的病人，幾乎是沒有降糖的效果的。但是器官保護效果和有糖尿病的病人，幾乎是一樣的好。再次證明降糖效果與器官保護效果脫鉤。所以我們可以合理的推論：SGLT-2i 的器官保護效果，一定有排糖以外的原因。

因應這些證據，2020 美國糖尿病學會 (American Diabetic Association, ADA) 治療指引特別強調：應優先使用 SGLT-2 抑制劑來器官保護的族群中，使用時不須以 HbA1c 基準或 HbA1c 是否達標為考慮。意思是這類的藥該用就得用，不用管用之前或之後 HbA1c 是否達標。如果用之前就達標了，還是得用，但是要減其他的降糖藥量。如果用之後還沒達標，還是繼續用，但是要加其他的降糖藥。這樣的建議是有實證基礎的，但是顯然已經逐漸把 SGLT-2 抑制劑從降糖藥逐漸變成像 Statin 一樣的器官保護藥了。

排糖與排鈉脫鉤

這點特色同樣讓人難以理解。因為從機制上，這類藥排鈉和排糖是同時發生的，為何會有排鈉和排糖脫鉤的現象？

根據 SGLT-2 抑制劑的 3 個心血管安全性試驗 (cardiovascular outcome

trials, CVOTs) 分析發現，跟排糖相關的效應，比如降 HbA1c，隨著 GFR 下降，效果逐漸變差。但是和排鈉有關的效應，如降血壓，反而是 GFR 下降到 30 - 60 ml/min/1.73m² 效果最好¹⁻³。而最近發表的 DAPA-HF 次分析中，分析糖尿病組和非糖尿病組的各項指標的差異。發現和排糖有關的指標如 HbA1c、體重時，顯然是糖尿病組表現較佳。但是和排鈉有關指標如血壓及血比容，在兩組是差不多的。如果我們看器官保護的效果，糖尿病組和非糖尿病組幾乎是沒有差異的。可見 SGLT-2 抑制劑排鈉的效應比起排糖的效應，在器官保護上可能占比較重要的角色。

有甚麼機制可以解釋排鈉和排糖脫鈎呢？有些研究者提出鈉氫離子交換蛋白 3 (Sodium-Hydrogen exchanger 3, NHE3) 可能扮演一定的角色。因為腎臟回收鈉，除了 SGLT-2 之外，NHE3 甚至扮演更重要的角色。而 SGLT-2 抑制劑除了可以抑制 SGLT-2 之外，也可以同時抑制 NHE3。所以當 GFR 下降，SGLT-2 抑制劑排糖的效果下降。但是排鈉的效果，卻因為 NHE3 的抑制而持續保留。所以這個 Non-SGLT-2 的效果可能在器官保護上佔一定的角色。

談完兩大特色之後我們再來談兩大爭議

降糖重要 (glucentric) 還是器官保護重要 (cardiocentric) ?

這個爭議幾乎已經變成兩個次專科的戰爭了。常常在研討會上，新陳代謝科醫師和心臟科醫師各執一詞。甚至衍生 SGLT-2 抑制劑到底是哪科的藥的爭議。以心臟科的立場，他們認為 HbA1c 是一個替代指標 (surrogate

marker)。治療真正的目的，其實還是以器官保護為主。所以降糖並不如以往想的那麼重要，重點在有沒有器官保護的實證。然而新代科醫師的立場，過去不管是 DCCT 研究或是 UKPDS 研究，都已經發現降糖本身就是器官保護。每 1% HbA1c 下降，就可以帶來 14% 大血管併發症及 37% 小血管併發症的下降。所以降 HbA1c 還是王道。先降 HbA1c，自然器官得到保護了。

新代科醫師的立場，在過去自然是沒有問題的，然而這幾年這個情況開始發生變化。有些藥物如 SGLT-2 抑制劑或昇糖素類似胜肽受體促效劑

(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1RA) 在臨床試驗上獲得巨大成功。以同樣降 HbA1c 的水準，SGLT-2 抑制劑及 GLP-1RA 比起其他類的藥物，顯然有更多的器官保護效果。換句話說，降糖效果開始跟器官保護效果脫鈎。既然脫鈎了，那麼麻煩就來了，降糖與器官保護不一致時，我們該如何選擇？

我們舉一個臨床常見的情境來描述這種衝突。一個病人 GFR 在 45 - 60 ml/min/1.73m²，原先使用 DPP-4 抑制劑，血糖達標，但是有明顯的蛋白尿。針對這個病人，我們該不該把 DPP-4 抑制劑換成 SGLT-2 抑制劑？如果以血糖控制的立場，我們知道在 GFR 45 - 60 ml/min/1.73m² 時，SGLT-2 抑制劑降糖效果是不好的。這時候換藥，HbA1c 可能會上升。所以不應該替換。但是如果以器官保護的立場，SGLT-2 抑制劑在腎臟保護的效果明顯優於 DPP-4 抑制劑，所以是該換的。上述的情境，對臨床的醫師來說，就是一個兩難的議題。

從 2018 年開始，ADA 治療指引，

開始把這個爭議放在檯面上，提出太極陰陽圖，認為降糖和器官保護是太極圖的陰陽兩面，一樣重要，都要同時考慮。至於何時該著重器官保護，何時該著重血糖控制，ADA 提出了一個解答：當病人已經發生動脈硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）、鬱血性心衰竭（congestive heart failure, CHF）或是慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD），因為再發的風險很高，所以我們應該優先使用有器官保護實證的 SGLT-2 抑制劑或 GLP-1 RA。若是病人並無以上三種情況，則回歸個別化的血糖控制。這樣的建議，其實是典範轉移落實在治療指引的一個很好的例子。它也某個程度解決了血糖控制和器官保護孰輕孰重的爭議。

以這個建議來看，上述情境中，因為病人已有蛋白尿，器官保護優先，應該將 DPP-4 抑制劑換成 SGLT-2 抑制劑。如果換完之後，血糖上升，再用其他的藥物降糖。這樣的做法，恐怕大多數的臨床醫師都還沒有這樣的概念。這也顯示典範雖然轉移，但是跟臨床實際應用還有段落差。

次級預防還是初級預防

就如同前所述，2018 到 2019 ADA 治療指引建議：如果病人已經罹患 ASCVD、CKD、CHF，屬於次級預防，那麼應該優先將 SGLT-2 抑制劑納入治療。這個建議是有堅實的實證基礎的：ASCVD 有 EMPA-REG 研究，CKD 有 CREDENCE 研究，CHF 有 DAPA-HF 研究予以佐證。但是問題來了，若病人沒有上述三種情況，只是單純糖尿病高風險族群（如年紀大、高血壓、高血脂）那

該不該優先使用 SGLT-2 抑制劑？換句話說，SGLT-2 抑制劑有沒有高風險族群初級預防的效果？

針對這個問題，Lancet 曾發表針對 3 個 SGLT-2 抑制劑的 CVOTs 所做的統合分析⁶。結論大家都耳熟能詳：SGLT-2 抑制劑對於主要心血管事件（Major adverse cardiac event, MACE）只有次級預防的效果，但是對於 CKD、CHF，卻有初級預防的效果。高風險病人，不一定要有 CKD、CHF，但是使用 SGLT-2 抑制劑也可以減少 CKD、CHF 的風險達 30 - 50%。

這樣問題就來了，既然有如此明確的證據，那為甚麼 ADA 治療指引還未建議高風險族群優先使用 SGLT-2 抑制劑？2020 ADA 治療指引的一個重大的變動：將某些高風險族群納入優先使用 SGLT-2 抑制劑的建議。但是細看，它所謂的高風險族群，有點類似亞臨床疾病（subclinical disease）的概念。比如冠狀動脈、頸動脈狹窄，周邊動脈阻塞 50% 以上，雖還未到傳統的 ASCVD 的定義，但是已經有動脈硬化的問題。這跟 DECLARE、CANVAS 的高風險族群定義是不一樣的。而且臨床上，大家也不會沒事去幫病人做那些影像的檢查，所以不僅沒有解決問題，反而在醫界引起更大的爭議。

我的想法是，從實證的研究上高風險族群使用 SGLT-2 抑制劑可以預防 CKD 及 CHF，證據基礎是蠻明確的。所以問題可能不在實證研究的有無，而在成本效益的考量。我們知道未發病的高風險病人，基線發病率其實是比確定有病的人低很多的。所以即使 CKD、CHF 相對風險下降可達 30 - 50%，但是絕對風險下降的病人數也是不多的。而國外

SGLT-2 抑制劑又非常昂貴，所以要不要建議開放至初級預防也優先使用，需要就各國的醫療花費、藥價做一個成本效益的估算，才可以提出合理的建議。

結論

SGLT-2 抑制劑其實還有更多的爭議，包括心血管疾病及腎臟病人是否應該在 metformin 之前就優先使用？對於沒有糖尿病的病人 SGLT-2 抑制劑是否有腎臟保護的效果？SGLT-2i 心腎保護，真正的機轉是甚麼？這些問題，可能都得更多的研究才能解答了。

參考文獻

1. 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
2. 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.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–57
4. 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.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019
6. 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* 2018; 393: 31–3

台灣基層糖尿病協會會訊徵稿

一、徵稿對象：會員

二、徵稿內容：

糖尿病新知、臨床經驗分享

參加糖尿病相關會議之心得

從事基層糖尿病照護工作之甘苦談

綜論(review article)：特定議題的文獻回顧與評論

專論(monograph)：針對某一主題之介紹與評論

三、注意事項：

1. 內文(不包括圖表)請勿超過二千字，請以 WORD 檔投稿(E-mail：tacd2019@gmail.com)。
2. 並請填寫以下資料

題目：
姓名：
服務單位及職稱：
聯絡電話：
聯絡地址：
E-mail：

3. 文章的寫作以自行創作或改寫者為佳，若取材自外國期刊或書籍，請註明出處，並取得著作權所有人之同意，且附上原文。
4. 來稿照片及圖片請以彩色為主，並附上原始圖片和詳細圖說以方便製作。
5. 圖表之說明須詳盡清楚，所使用的數字、文字及符號應與內文一致。
6. 一經投稿視同授權本刊刊載，本刊有刪改權，如有意見請隨件聲明。

四、所有稿件需經審核後方可刊登

歡迎投稿

- 投稿請詳附個人資料，請見注意事項 2。
- 電子郵件請寄：tacd2019@gmail.com
- 徵稿內容請參照上方說明。

★本會提供稿費，敬請會員踴躍投稿★

台灣基層糖尿病協會會訊

2020 年第 2 期

中華民國 109 年 3 月出刊

中華民國 108 年 10 月創刊

發行人：李洮俊

秘書長：陳敏玲

主任委員：黃峻偉

編輯委員：

徐慧君、林佳璇、黃峻偉、林冠怡、劉漢文、邱妃杏、
陳煥文、黃筱菲、歐陽鍾美、汪宜靜、羅文一、林泱汝

發行所：台灣基層糖尿病協會

地址：220 新北市板橋區溪崑二街 97 號

電話：0984-260-918

信箱：tacd2019@gmail.com

網址：<https://www.tacd-tw.url.tw/>

刊登著作之版權屬於本會，未取得本會同意，不得轉載其他雜誌。