

糖尿病醫學新知——期刊摘錄

李氏聯合診所 林昆正醫師

題目：SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes : a clinical practice guideline.

使用 SGLT-2 抑制劑或 GLP-1 受體激動劑治療第 2 型糖尿病成人：臨床實踐指引

作者：Sheyu Li, Per Olav Vandvik, Lyubov Lytvyn, et al.

出處：BMJ 2021;373:n1091 | doi: 10.1136/bmj.n1091

<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1091>

前言

英國醫學期刊(BMJ)在 2021 年 5 月時發布了第 2 型糖尿病患者使用鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2 i)或類升糖素胜肽 1 受體激動劑(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA) 的"快速建議"(RAPID RECOMMENDATIONS)。由於這兩類較新的降血糖藥物---SGLT-2 i 和 GLP-1 RA---研究顯示出對於糖尿病患者的心血管疾病、心臟衰竭和腎臟疾病預後有益，且這些對於心腎的益處與藥物降血糖的能力無關，因此在 2018 年 ADA 與 EASD 第二型糖尿病治療的共同聲明中，大幅修改了降血糖藥物的治療方案，首次建議有

ASCVD 或 CKD 的患者在選擇第二種降血糖藥物時要考慮添加這兩類藥物。今年(2021 年)ADA 糖尿病醫療照護標準的藥物治療指引也建議："動脈粥樣硬化性心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病患者，使用已證明對心血管疾病有益處的 SGLT2i 或 GLP-1 RA 作為降血糖療法的一部分，不需根據 HbA1C 數值，並要考慮患者個人的特定因素"。(1)最新的歐洲心臟學會/歐洲糖尿病研究協會指引更進一步建議已有 CV 疾病或處於非常高 CV 疾病風險，未接受過降血糖藥物治療的新診斷 T2D 患者，在使用 metformin 之前可考慮開始使用 SGLT2 i 或 GLP-1 RA。(2)

表 1 針對 SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 在第 2 型糖尿病成人的重要指引建議		
指引	建議	COR/LOE
NICE, 2015	如果使用 metformin 是禁忌或是無法耐受，建議將 SGLT-2 i 單一治療作為選擇之一。	NA
	SGLT-2 i 可作為選項之一與 metformin 和其他抗糖尿病藥物聯合使用。	
	在 BMI ≥ 35 或可能從減重中獲益的成年人中，如果使用三種抗糖尿病藥物治療是無效、無法耐受或是禁忌，建議將 GLP-1 RA 作為選擇之一。	
ADA, 2021	第一線治療是 metformin 加上生活型態介入。	NA
	對於已確診 ASCVD 或高 ASCVD 風險指標的患者，建議使用 GLP-1 RA 或 SGLT-2 i。 對於 HFrEF 患者，建議使用 SGLT-2 i。 對於患有糖尿病腎臟疾病和蛋白尿的患者，建議使用 SGLT-2 i，如果 SGLT-2 i 無法耐受或是禁忌，建議使用 GLP-1 RA。對於第 2 型糖尿病和 CKD 患者，但不是糖尿病腎臟疾病或蛋白尿，建議使用 GLP-1RA 或 SGLT-2 i。	
	對於有或沒有確診 ASCVD，但有 HFrEF 或 CKD 的患者、SGLT-2 i 是首選。	
ESC, 2019	對於 ASCVD 或是有高或非常高心血管風險的患者，不論 HbA1c 之高低，建議使用 SGLT-2 i 或 GLP-1 RA 以減少心血管事件。	I-A
AACE, 2020	已確診或處於 ASCVD 或 CKD 的高風險中的患者，無論血糖如何，建議使用 SGLT-2 i 和/或 GLP-1 RA。	NA
ACC, 2020	患有第 2 型糖尿病以及有 ASCVD、心臟衰竭、或糖尿病腎臟疾病，或 ASCVD 高風險其中之一情況的成人，建議使用 SGLT-2 i 或 GLP-1 RA。	NA
CDS/CSE,	所有患有第 2 型糖尿病的成年人都需要 metformin，除非有禁忌或無法耐受。	COR: IIa LOE B

2020	如果患者有已確診的 ASCVD 或處於 ASCVD 高風險，無論血糖如何，將 GLP-1 RA 或 SGLT-2 i 添加到當前治療中，對於有心臟衰竭的患者添加 SGLT-2 i，並且對於那些患有 CKD 的患者添加 SGLT-2 i（以及 GLP-1 RA，如果 SGLT-2 i 是禁忌）。	COR: I LOE A
KDIGO , 202022	Metformin 建議用於第 2 型糖尿病、CKD 和 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m ² 的患者。	1-B
	SGLT-2 i 建議用於第 2 型糖尿病、CKD 和 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m ² 的患者。	1-A
	長效型 GLP-1 RA 建議用於使用 metformin 和 SGLT-2 i 但尚未達成個別化血糖目標的第 2 型糖尿病患者。	1-B
COR = 建議等級； LOE = 證據程度； NICE = 國家健康與照護卓越研究所； ADA/EASD = 美國糖尿病協會/歐洲糖尿病研究協會； ESC = 歐洲心臟學會； AACE = 美國臨床內分泌協會； ACC = 美國心臟學會； CDS/CSE = 中國糖尿病學會/中國內分泌學會； KDIGO = 腎臟疾病：改善全球預後。 ASCVD = 動脈粥樣硬化性心血管疾病； HFrEF = 射出率降低的心臟衰竭。 CKD = 慢性腎臟疾病； eGFR = 估計的腎小球濾過率。		

本實踐指引想要幫助解決的臨床問題是：1.在不同心血管和腎臟疾病預後風險的第 2 型糖尿病成人患者的常規照護中添加 SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 的好處和危害是什麼？（常規照護指的是生活方式介入和/或使用除了 SGLT-2i 和 GLP-1 RA 的其他糖尿病藥物）以及 2.如何依據患者的個別風險狀況給予實證的治療建議。

本指引適用於誰？

本指引旨在幫助第一線臨床醫生，對於如何應用風險分層選擇對於第 2 型糖尿病患者個人預後最有利的情況，給予實證上有用的 SGLT-2 i 或 GLP-1 RA 藥物種類，能有更清楚的脈絡遵循。

本指引是為了幫助管理糖尿病的長期併發症，不是為了短期的血糖控制。如何管理重度高血糖（例如 >300 mg/dL 或 HbA1c $>9\%$ ）患者不是這個指引的範圍。上述情況患者需要專業評估和最佳化的照護，要由其他臨床實踐指引來解決。

方法

益處和危害的關聯性系統性綜論和網絡統合分析（包括 764 項隨機試驗，421346 名參與者）(3)證據顯示，SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 通常可降低總體死亡率、心肌梗塞和終末期腎病的發生率或腎功能衰竭（中度至高度確定性證據）。而受益的絕對影響因患者的個別風險而有很大差異（例

如，對於 1000 名患者接受治療 5 年，從最低風險的死亡人數減少 5 人到最高風險的死亡人數減少 48 人）。

因此治療決策應依據個別風險，除了對不同 CVD 和 CKD 風險的患者等級進行分層，並且有系統地考慮每個風險分組用藥的利益、危害、其他需要注意的地方，和實際問題之間的平衡，最後由專家小組(成員包括第 2 型糖尿病患者，一般執業醫師、一般內科醫師、內分泌科醫師、腎臟科醫師、心臟科醫師、老年醫學專家和方法學家)按照可信賴指引的標準並使用 GRADE 方法提出了治療建議。"強烈建議"表示專家小組認為使用 SGLT2 i 或 GLP-1 RA 對患者有顯著的好處。"弱建議"則反映了專家小組認為在治療方案的益處、危害和負擔之間取得了好的方面的平衡。

病人的風險狀況如何？

應用此指引的風險分層建議，臨床醫生需要確定患者個人的心血管和腎臟預後風險狀況。已確診有心血管和/或腎臟疾病的患者分類很明確，對於沒有已確診疾病的患者，臨床醫生需要評估風險因素種類，包括年齡>

60 歲，男性，有心血管或腎臟疾病家族史，HbA1c 控制不良 ($\geq 6.5\%$)，目前吸煙，高血壓控制不良 ($>140/90$ mmHg) 和血脂異常，包括總膽固醇升高 (≥ 200 mg/dL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇降低 (<40 mg/dL)。

建議

指引小組發布的風險分層建議如下：

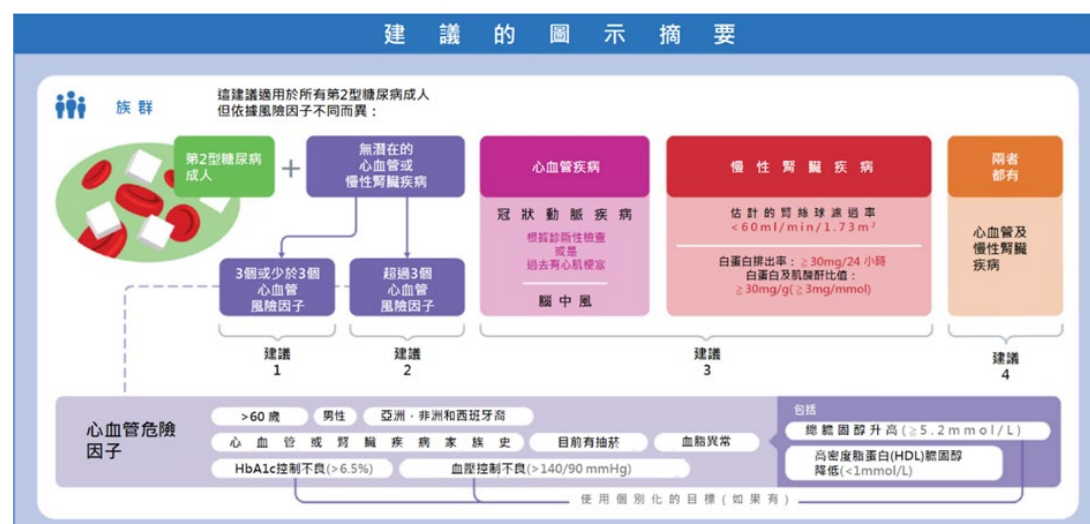
•**建議 1**：三項或少於三項心血管風險因素，沒有已確診的 CVD 或 CKD：(弱建議)反對開始使用 SGLT-2 i 或 GLP-1 RA。

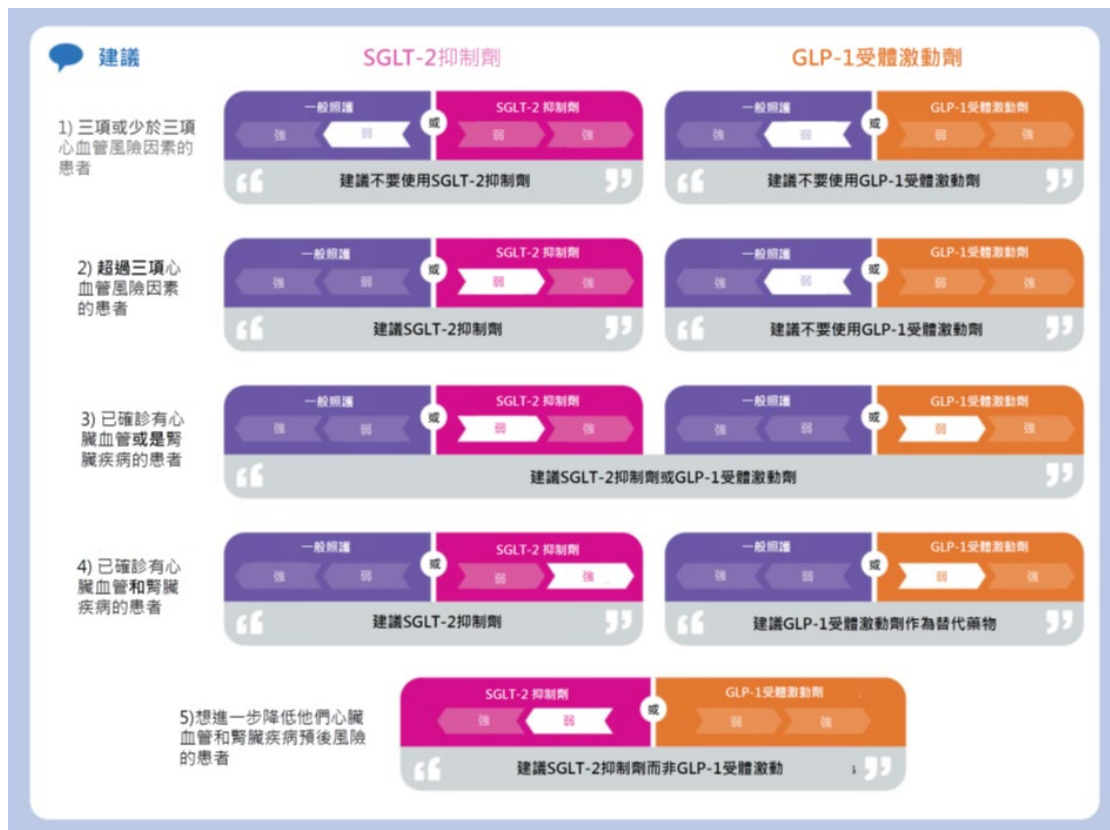
•**建議 2**：超過三項心血管風險因素，沒有已確診的 CVD 或 CKD：(弱建議)開始使用 SGLT-2 i，(弱建議)反對開始使用 GLP-1 RA。

•**建議 3**：已確診的 CVD 或 CKD：(弱建議)開始使用 SGLT-2 i 或 GLP-1 RA。

•**建議 4**：已確診的 CVD 和 CKD：(強烈建議)開始使用 SGLT-2 i 或 (弱建議)開始使用 GLP-1 RA。

•**建議 5**：對於那些想要進一步降低 CVD 和 CKD 預後風險的患者：(弱建議)開始使用 SGLT-2 i 而非 GLP-1 RA。





安全性與危害

關於利與弊，系統文獻回顧一般確認這兩種藥物是安全的，其他一些經由觀察到特殊不良事件，以及可能潛在傷害，考慮如下：

1. GLP-1 RA 胃腸道事件的風險可能會增加 (包括腹痛、噁心、嘔吐和腹瀉)，並且可能嚴重到導致停藥。在開始使用 GLP-1 RA 時“從低劑量開始，慢慢增加劑量”的策略可能可以降低腸胃道事件的發生率。
2. 詢問患者之前是否有生殖器感染的病史在考慮使用 SGLT-2 i 決策時很重要，過去有生殖器感染病史會使女性使用 SGLT-2 i 時感染的風險增加 7 倍，男性增加 11 倍。
3. 接受 SGLT-2 i 治療患者的糖尿病酮酸血症，可在血糖在正常範圍內時發生。臨床醫生應注意探討酮酸中毒與某些情況的相關風險，例如限制進食或飲水、嚴重腹瀉、胃腸手術、極低碳水化合物飲食和過量飲酒。
4. 在觀察性研究和 CANVAS 試驗，顯示截肢與 SGLT-2 i 有關。然而在網絡統合分析中未發現接受 SGLT-2 i 治療的人截肢風險增加，CREDENCE 試驗也沒有增

加(與 CANVAS 試驗使用相同的藥物)。由於低確定性的證據和極低的發生率，專家小組沒有在建議中列入考慮。

5. 目前 FDA 未批准在 eGFR <30 mL/min/1.73 m² 的人使用 SGLT-2 i。對於末期腎臟疾病的患者，使用 GLP-1 RA 可能更合適。

實務問題

表 2 總結了在使用上相關的實務問題。

表 2 第 2 型糖尿病成人使用 SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 的實務問題		
SGLT-2 inhibitors	GLP-1 receptor agonists	Usual care*
藥物常規		
每天同一時間吞服藥片；某些患者需要在早上服用它們。 可使用 SGLT-2 i 和 metformin 的複方配方	每天注射一次或兩次或每週注射一次。 藥片劑型尚未廣泛使用。 可使用 GLP-1 RA 和胰島素的複方配方單次注射。	大多數抗糖尿病的藥物是藥片，除了胰島素是注射的。 胰島素可能是短期使用，例如在急性疾病期間
在生病時不應使用，特別是如果有嘔吐、腹瀉或進食飲水不多的情況時		
檢查和訪視		
定期抽血，在開始使用新藥後要更頻繁。只有在患者 HbA1c > 6.5% 或高於其個別化目標時才考慮添加這些藥物。		
建議在新開始使用 SGLT-2 i 後要密切監測血壓（一個月內或在有懷疑低血容性頭暈的任何時間）和腎功能（3 個月內）。		使用胰島素、磺脲類藥物或 meglitinide 類藥物的患者要血糖自我監測。
恢復和適應		
大多數人需要終生服用糖尿病藥物。		
副作用、交互作用和應對方法		
SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 單獨使用時不會增加低血糖風險，但與某些藥物如胰島素、磺脲類或 glinide 類聯合使用時會增加低血糖風險。		

可能會發生輕度至中度的生殖器感染。 低血壓、頭暈、脫水等，尤其是 >65 歲或當與利尿劑聯合使用時。 所有患者都應監測糖尿病酮酸血症的跡象（即使血糖在正常範圍內）並且一旦發生，立即到醫院求診。	劑量依賴性的胃腸道不良反應，包括噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛，消化不良，食慾下降。這些影響通常在開始用藥後的前幾週最為明顯，並應特別注意發炎症腸道疾病或糖尿病胃輕癱的患者。急性胰臟炎是一種罕見但嚴重的不良反應。 不應與 DPP-4 i 聯合使用。	不良的反應因特定藥物而異；胰島素或胰島素促泌劑可引起低血糖。
身體健康影響		
這兩種藥物都有減重作用。	體重增加：磺脲類，TZD 類，meglitinide 類藥物和胰島素。	
情緒健康影響		
開始或添加新的口服或注射藥物可能會導致情緒壓力		
懷孕和哺乳		
在懷孕和哺乳期間，或可能懷孕的女性應避免使用這兩種藥物。	懷孕和哺乳期間可以考慮生活方式介入和注射人型胰島素。Glibenclamide，metformin 和胰島素類似物在有批准其在懷孕期間使用的國家（如美國）可以考慮。	
成本和可近性		
費用因特定藥物而異，並取決於健康保險和政策。GLP-1 RA 通常比 SGLT-2 i 貴 2-3 倍。	Metformin 和磺脲類通常價格不貴且易於取得使用。	
飲食		
在治療方案中保持飲食控制(第 2 型糖尿病的一般管理)		
多喝水可能有助於防止口渴和脫水。		

使用前的儲存和運輸		
沒有特別的注意事項	GLP-1 RA 和胰島素在首次使用前應在 2-8°C 下儲存和運輸。	
運動和活動		
保持適當的運動和活動(第 2 型糖尿病的一般管理)		
旅行時和駕駛		
有未被檢測到的有症狀性的低血糖風險的患者需要意識到駕駛的風險。當旅行時，使用 GLP-1 RA 和胰島素的患者可能需要特殊的袋子來攜帶他們的藥物及其注射設備。藥物應儲存在 30°C 以下（exenatide 和 benaglutide 為 25°C），首次使用後應避免日曬和冷凍。		
基礎腎臟功能		
FDA 標示建議 empagliflozin 不應使用於 eGFR <45 mL/min/1.73m ² 的患者，且 canagliflozin，ertugliflozin，和 dapagliflozin 不應用於 eGFR<30 mL/min/1.73m ² 的患者。所有 SGLT-2 i 都禁用於腎臟衰竭或透析的患者。		
DPP-4 = 二肽基肽酶 4； FDA = 美國食品藥物管理局； eGFR = 估計的腎小球濾過率。 * 常規照護可能包括生活方式介入、metformin、TZD 類、DPP-4 抑制劑、磺脲類、meglitinide 類、α-葡萄糖苷酶抑制劑和胰島素）		

本指引的限制與尚待解決的問題

1. 目前支持決策的證據是根據心血管和腎臟預後，而不是根據絕對風險或是根據能否降低其他糖尿病併發症(如高血糖危象、嚴重全身感染、視網膜病變、神經病變和糖尿病足部潰瘍)的風險，臨床

醫生應考慮傳統血糖控制策略以預防患者出現這些併發症。

2. 文中提供的 RECODE 工具（可在線上取得 <https://sanjaybasu.shinyapps.io/recode>），因為其可信度比其他可獲得的工具更高。但要注意的是，這種風險預測模型只有在美

國人的族群中得到驗證，心血管和腎臟風險可能因族群、種族背景和國家而異。因此如果有其他經過驗證的風險計算器，建議要使用當地可行的風險計算器。如果沒有，其他族群(國內)使用時須斟酌。

3. 指引小組使用了幾種方法來整合患者的價值觀和偏好，但也意識到這並不是國際上第 2 型糖尿病成人的代表性樣本，且也有可能錯過重要的考慮因素。
4. 雖然指引提出了不使用 HbA1c 數據的決策策略，但對於 HbA1c 低於 6.5% 患者的證據有限(由於所納入分析的試驗)。建議應用於這個族群時需謹慎。

關於 SGLT-2 i 和 GLP-1 RA，以下問題尚不明確：同時使用 SGLT-2 i 和 GLP-1 RA 的潛在額外好處；在估計的腎小球濾過率 <30 mL/min/1.73 m² 的慢性腎臟疾病患者中使用 SGLT-2 i 的益處和危害。還需要後續更多的研究分析才能有更清楚完整的答案。

參考資料：

1. American Diabetes Association Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
2. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
3. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573 pmid: 33441402