

# 對於糖尿病患者在早期病程的ASCVD預防和治療—應先使用GLP1-RA還是SGLT2-i?

國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部 吳造中

眾所周知，在糖尿病的早期病程(Pre-DM stage)即在患者發展出明顯的糖尿病之前，他們可能已經存在著心血管疾病的風險。動脈粥樣硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是糖尿病患者最常見的併發症之一，它包括心臟病和中風等嚴重的心血管事件<sup>1</sup>。因此，預防和治療ASCVD對於保護糖尿病患者的血管健康至關重要。GLP1-RA（胰高血糖素樣肽-1受體激動劑）<sup>2,3</sup>和SGLT2-i（腎臟鈉葡萄糖共轉運抑制劑）<sup>4</sup>都是目前常用的糖尿病治療藥物，且在糖尿病患者早期病程的ASCVD的預防和治療中發揮著重要的作用<sup>2,3</sup>。然而，選擇使用哪種藥物應該基於患者個體情況的評估<sup>5</sup>。

近年來的臨床試驗和研究對於GLP1-RA在預防和治療ASCVD方面的效果提供了積極的證據<sup>6-8</sup>。例如，LEADER試驗觀察到使用一種GLP1-RA，利拉魯肽(liraglutide)的2型糖尿病患者相對於安慰劑組有著更低的心血管事件發生率<sup>6</sup>。類似地，SUSTAIN-6試驗顯示另一種GLP1-RA，塞格列汀(semaglutide)，在心血管風險方面表現出積極的效果<sup>7</sup>。基於這些研究結果，國際治療指引已經將GLP1-RA列為糖尿病患者ASCVD預防和治療的首選藥物之一。它們被廣泛推薦給有高ASCVD風險的患者，尤其是那些伴有肥胖、高血壓、高膽固醇和高三酸甘油酯等心血管危險因素的糖尿病患者<sup>5-7</sup>。

GLP1-RA具有多種對於ASCVD有益的作用。對於糖尿病患者來說，減輕體重和改善胰

島素敏感性是重要的目標。GLP1-RA通過抑制食慾、延緩胃排空和增加胰島素分泌等方式，有助於控制食慾和體重，同時降低胰島素阻力，改善代謝狀態，進一步降低ASCVD的風險。此外，研究顯示，GLP1-RA還具有其他的益處：它們可以改善心血管功能，增強心肌收縮力和心輸出量，減少心臟負荷，減少炎症反應和氧化壓力，減少血管內膜損傷，降低血栓形成的風險<sup>9-13</sup>。這些因素與ASCVD的發生和進展密切相關，且正足以說明為什麼使用GLP1-RA的糖尿病患者在降低ASCVD發生的風險方面能表現出優異的效果。此外，GLP1-RA的使用還與減少糖尿病患者的腎臟疾病風險有關。腎臟疾病是糖尿病併發症的常見問題，而GLP1-RA已被證明在減少腎臟疾病的進展和降低腎功能下降的風險方面亦具有積極的影響。另一方面，SGLT2-i通過促進尿液中糖分、鹽和水份的排泄、對鈉-氫交換器的抑制和對心肌細胞能量代謝的影響，降低血糖水平，同時減少體重、改善血壓和減輕腎臟壓力，對於預防心衰竭和腎臟疾病具有積極的影響<sup>4</sup>。

因此，選擇GLP1-RA還是SGLT2-i應取決於患者的本身的狀況和治療目標。如果患者主要關注控制血糖和降低體重，並且有ASCVD或它的多項危險因素，如高血壓、血脂異常、吸煙、家族史等，GLP1-RA可能是一個較為合適的選擇。另一方面，如果患者主要關注血糖控制、降低心衰竭風險和改善腎臟功能，或有腎臟疾病的風險，SGLT2-i可能更適合。最

好的方法是醫生與病人進行詳細的評估和討論，以便確定最適合患者的個體化治療計劃。

根據患者的整體情況和治療目標，醫生可以選擇單獨使用GLP1-RA或SGLT2-i，或根據需要結合使用GLP1-RA和SGLT2-i，以達到更全面的治療效果。事實上，一些研究已經顯示，GLP1-RA和SGLT2-i的聯合使用可以產生更顯著的效果，包括更好的血糖控制、更大程度的體重減輕、更好的血壓和血脂水平的改善，以及更低的心血管事件風險，並已被納入國際指引作為糖尿病治療的選項之一<sup>14,15</sup>。但是最重要的還是，在做出藥物選擇時，醫生應該根據患者的個體情況、血糖控制目標、ASCVD或心衰竭的有無、心血管危險因素和腎臟狀況等因素進行評估。此外，藥物的安全性、耐受性和患者的個人偏好也應該被考慮在內。

總結而言，GLP1-RA對於糖尿病患者在早期病程的ASCVD的預防和治療提供了不可忽視的角色。它們通過降低血糖、改善血壓和血脂水平，減輕體重，抗炎和抗氧化作用等多種機制，綜合降低了糖尿病患者在早期病程的ASCVD的風險。最適合的治療選擇應該基於患者的個體情況和治療目標，可以是單獨使用GLP1-RA或SGLT2-i，或根據需要結合使用兩者，以達到最佳的治療效果。但最終的決策還是應該在醫生與病人進行詳細的評估和討論後來決定最適合的治療方案。

## 參考文獻

1. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al: Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015; 46(5): 328–38.
2. Sattar N, Matthew Lee MY, Kristensen SL, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10): 653-62.
3. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776–85.
4. Altman DG, Andersen PK: Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319(7223): 1492–5.
5. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al: PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42(9): 1724-32.

6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-22.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44.
8. Arnott C, Li Q, Kang A, et al: Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(3): e014908.
9. Rakipovski G et al: The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLr<sup>-/-</sup> mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3(6): 844-57.
10. Wang X, Ding Z, Yang F, et al: Modulation of myocardial injury and collagen deposition following ischaemia-reperfusion by linagliptin and liraglutide, and both together. *Clinical Science* 2016; 130(15): 1353-62.
11. Zhang Y, Ling Y, Yang L, et al: Liraglutide relieves myocardial damage by promoting autophagy via AMPK-mTOR signaling pathway in zucker diabetic fatty rat. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017; 448: 98-107.
12. Marlet IR, Ölmestig J, Vilsbøll T, et al: Neuroprotective mechanisms of glucagon-like peptide-1-based therapies in ischaemic stroke: a systematic review based on pre-clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122(6): 559-69.
13. Baggio LL, Drucker DJ: Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4223-6.
14. DeFronzo RA: Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(10): 1353-62.
15. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, et al: Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 79. 🇩🇪