

護心又護腎的新一代糖尿病藥物： 類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 GLP-1 Receptor Agonists

蔡靜瑋¹ 陳思嘉²⁻⁴

¹ 高雄秀傳紀念醫院內科部

² 高雄醫學大學附設醫院內科部腎臟科

³ 高雄醫學大學附設醫院小港分院內科部

⁴ 高雄醫學大學醫學院醫學系

摘 要

使用新一代的降血糖藥類升糖素胜肽-1受體促效劑 glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) 在第二型糖尿病病患不僅可降低心血管疾病發生與死亡的風險，亦可延緩腎臟疾病的病程，新的指引建議有心血管疾病或有多個心血管疾病風險因子的第二型糖尿病病人應考慮使用 GLP-1 RA。

關鍵詞：第二型糖尿病 (type 2 diabetes)

降血糖藥 (glucose-lowering medications)

類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1 RA)

動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

前言

糖尿病是最常見造成腎臟衰竭的原因。根據 2021 年美國的統計第四期到第五期的慢性腎臟病約有 4 成到 5 成的病患為糖尿病病患，而新進入透析的病人高達六成為糖尿病患者¹。2021 年台灣現行在透析病患中 52% 有糖尿病²，而心血管疾病則是造成糖尿病病患產生共病或死亡的首要原因。當糖尿病病人合併有慢性腎臟病時，發生心血管疾病的風險更高。有

糖尿病的透析病患 58% 死於心血管疾病^{3,4}，因此專門制定腎臟病臨床指引的國際組織 KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 在 2022 年發表關於糖尿病控制於糖尿病併慢性腎臟病的臨床治療指引特別強調全面性的照顧，包括藥物治療，都須致力於改善腎臟與心血管疾病預後的重要性⁵。

糖尿病治療的控制目標，美國糖尿病協會建議沒有低血糖風險的非懷孕的成人一般建議控制糖化血色素 (HbA1c) < 7.0%，但在預期存

活不久的病人，或嚴格控制反而有害的病人把 HbA1c 目標設定在 <8.0% 是可接受的。而 2022 年 KDIGO 對於糖尿病併慢性腎臟病患者的血糖控制目標，建議依據病人的個別情況（慢性腎臟病嚴重度、是否有大血管病變、共病、預期存活壽命、低血糖的風險等等）而決定 HbA1c 目標，設定在 6.5% 與 8% 的區間。因為一方面要在避免長期血糖控制不佳造成小血管併發症，但一方面也要避免低血糖發生⁶。當病人合併有慢性腎臟病時，因許多藥物代謝會受腎功能影響，血糖用藥要視腎功能變化而予以調整，胰島素或硫醯尿素類 (sulfonylurea) 降血糖藥物會增加低血糖的風險。而近幾年的研究發現新一代的降血糖藥，如第二型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 [sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)]，與類升糖素胜肽-1 受體促效劑 glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) 不僅有降低心血管疾病發生的風險，部分的藥物也顯示能減緩腎功能惡化⁷。

GLP-1 RA 藥理機轉

類升糖素胜肽-1 (glucagon-like peptide 1, 簡稱 GLP-1) 是一種由腸道分泌的腸泌素 (incretin)，它能刺激胰島素分泌並抑制升糖素 (Glucagon) 的分泌，同時抑制胃排空，並降低食慾與食物攝取量⁸。人體進食後，食物會刺激 GLP-1 由腸道細胞分泌，人體進食後，當血糖上升時，GLP-1 會結合到 GLP-1 受體 (GLP-1 receptor) 來促進胰島素分泌，抑制升糖素 (glucagon) 的分泌，來達到降血糖的效果。GLP-1 受體除了存在胰臟，也存在其他器官，如腸胃道與腦部，因此 GLP-1 亦可降低胃排空的速度，抑制食慾。在分泌後不久，GLP-1 會被 DDP-4 這種酵素分解成沒有活性的代謝物。藥廠模擬 GLP-1 陸續研發了類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (GLP-1 RA) 來治療糖尿病。

GLP-1 RA 臨床藥效

GLP-1 RA 大部分是皮下注射的藥物而少部分製劑已可口服使用，它可刺激胰島素的分泌，降低升糖素的分泌，延遲胃排空，抑制食

慾，因此也有減重的效果。GLP-1 RA 主要降低餐後血糖，對於空腹血糖的影響較小，平均可以使 HbA1c 下降 0.5% 到 1.5%。目前國內已上市的 GLP-1 RA，包括 liraglutide、exenatide、dulaglutide、semaglutide、lixisenatide、tirzepatide。liraglutide (商品名 Victoza，胰妥善) 是每天打一次。exenatide 有短效型 (商品名 Byetta，降爾糖) 是一天打兩次，也有長效型的 exenatide (商品名 Bydureon，穩爾糖) 是每週打一次。而 lixisenatide 是每天打一次，在國內則是有與 Insulin glargine 混合的複方藥 Soliqua (爽胰達)，每天打一次。長效型一週打一次的有：semaglutide (商品名 Ozempic，胰妥讚)、dulaglutide (商品名 Trulicity，易週糖)、albiglutide 與 tirzepatide。最近，semaglutide 有口服劑型上市 (商品名 Rybelsus，瑞倍適)，為每天吃一次。最新上市的 tirzepatide (商品名 Mounjaro，猛健樂) 是一種雙重的葡萄糖依賴性促胰島素胜肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 和 GLP-1 受體促效劑⁹。

GLP-1 RA 對心血管疾病的效果

第二型糖尿病患使用 GLP-1 RA，除了降血糖的效果，更期盼其治療上還有額外器官保護的效果，雖然第一個短效型的 GLP-1 RA lixisenatide 在 ELIXA 研究沒有明顯減少心血管疾病事件的發生¹⁰，後續研發的 GLP-1 RA 在幾個大型的臨床試驗，陸續已證實 GLP-1 RA 可以降低心血管死亡率。在 LEADER (liraglutide) 研究中，使用每天一次 liraglutide 的病患死於心血管疾病的比例顯著低於安慰劑組¹¹。在 REWIND (dulaglutide) 研究，SUSTAIN 6 (semaglutide) 研究與 Harmony Outcomes (albiglutide) 研究，一週皮下注射一次的 dulaglutide、semaglutide 與 albiglutide 比起安慰劑組，皆顯示有較低的心血管疾病發生率^{12,13,14}。Semaglutide 有每週一次皮下注射劑型 (s.c.) 與每日一次口服劑型，有研究結合在 SUSTAIN 6 (s.c. semaglutide) 和 PIONEER 6 (oral semaglutide) 試驗的結果加以分析後，相較於安慰劑，semaglutide 可降低有高風險心血管疾

病的第2型糖尿病患者的主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的發生^{13,15,16}。而2025年新發表的Soul study, 在患有第2型糖尿病及動脈粥樣硬化性心血管疾病、慢性腎病或兩者皆有的患者中, 使用口服semaglutide與安慰劑相比, 顯著降低了主要不良心血管事件 (MACE) 的風險¹⁷。在最近一篇綜合10個GLP-1 RA隨機對照試驗 (總試驗人數為71,351) 的系統性文獻回顧與統合分析, 長效GLP-1 RA (排除lixisenatide) 將主要不良心血管事件 (MACE) 的發生率降低了14% (hazard ratio [HR]=0.86; 95% confidence interval [CI], 0.81-0.90), 因心衰竭住院 (HHF) 的發生率降低了14% (HR=0.86; 95% CI, 0.79-0.93)¹⁸。

GLP-1 RA 對糖尿病腎病變的效果

GLP-1 RA對心血管疾病的保護證據之外, 有幾個GLP-1 RA臨床試驗也發現GLP-1 RA能對於糖尿病腎病變保護的證據, 包括liraglutide、semaglutide、dulaglutide及efpeglenatide對腎功能有幫助。在LEADER研究中, liraglutide減少了糖尿病腎病變的風險 (HR=0.78; 95% CI, 0.67 to 0.92)¹⁹。在SUSTAIN 6研究中, 在semaglutide組中, 新發生的腎病變或惡化的發生率較低 (HR 0.64; 95% CI, 0.46 to 0.88)¹³。在REWIND研究中, 在追蹤平均5.4年後, 長期使用dulaglutide降低了糖尿病腎病變的產生²⁰。在AMPLITUDE-O研究中, 接受每週皮下注射4毫克或6毫克efpeglenatide的患者, 相較於接受安慰劑的患者, 產生綜合腎臟結局事件 (包括腎功能下降或macroalbuminuria) 的風險明顯得較低²¹。在最新的FLOW研究中, 針對糖尿病合併CKD的病患, 使用semaglutide的一組中, 產生主要腎臟結局事件的風險比安慰劑組低了24% (HR=0.76; 95% CI, 0.66-0.88)²²。在上述提到最近一篇綜合10個GLP-1 RA隨機對照試驗的系統性文獻回顧與統合分析, GLP-1 RA可使複合性腎臟結局 (包括新發的巨量白蛋白尿、估算腎絲球過濾率 (eGFR) 下降〔或血清肌酐上升〕、進展至末期腎病, 或死於腎臟相關原因) 降低

17% (HR=0.83, 95%CI, 0.75-0.92), 而保護腎臟的這些效果主要歸因於GLA-1 RA減少尿蛋白排泄量¹⁸。

因此歐美幾個主要的臨床指引 (包括美國糖尿病醫學會, KDIGO, 加拿大心血管協會) 已對於糖尿病併有心血管疾病或高風險族群建議使用GLP-1 RA^{5,6,7}。不過長效型的exenatide or lixisenatide除了降血糖的功效目前還未證實對心血管疾病與慢性腎臟病有顯著益處。其中2022加拿大心血管協會的臨床指引針對已並有動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 或有多個心血管疾病風險因子的第二型糖尿病病人建議: (1) 使用GLP-1 RA或SGLT2i以降低總死亡率與心血管疾病死亡率, 或發生重大心血管事件的風險; (2) 使用SGLT2i以降低心衰竭病人的住院率, 減緩腎臟病的進展; (3) 使用GLP-1 RA以降低中風 (nonfatal stroke) 的風險 (原文參見欄1)⁷。

欄1:

In adults with T2D and either established ASCVD or multiple risk factors for ASCVD, we recommend use of:

1. GLP-1 RA or SGLT2i to reduce the risk of all-cause or CV mortality or MACE,
2. SGLT2i to reduce the risk of hospitalization for HF or the composite of significant decline in eGFR, progression to end stage kidney disease or kidney death,
3. GLP-1 RA to reduce the risk of non fatal stroke.

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; MACE, major adverse cardiac event; T2D, type 2 diabetes.

值得注意的是雖然研究顯示SGLT2i與GLP-1 RA皆能降低心血管疾病發生或死亡的風險, 但目前只有GLP-1 RA的研究, 分別在semaglutide (SUSTAIN-6 trial) 及dulaglutide (REWIND trials), 發現其能降低中風的風險^{7,12,23,24}。系統性回顧與統合分析顯示使用GLP-1 RA可降低14-16%中風的風險^{7,18}。

此外, GLP-1 RA雖原本以其降血糖功效而研發為糖尿病用藥, 但因研究中亦發現其有減重效果, 因此藥廠也針對沒有糖尿病的肥胖患

者做臨床試驗，後續已有幾個用藥，Liraglutide（商品名 Saxenda，善纖達）與 semaglutide（商品名 Wegovy，週纖達），取得美國食藥署（FDA）減重的適應症^{25,26}。

GLP-1 RA 用藥注意事項

比較常見的副作用是噁心感。雖然曾經有個案報導產生胰臟炎，但跟其他降血糖藥物相比，並沒有比較高的風險。雖然在動物實驗使用 GLP-1 RA 似乎與發生甲狀腺腫瘤相關，但在人類並沒有發現有相關性，但在有或有風險會產生甲狀腺髓樣癌（medullary thyroid cancer），應避免使用 GLP-1 RA。單獨使用 GLP-1 RA 並不會產生低血糖，但若與其他降血糖藥物併用，產生低血糖的風險增加。

隨著腎功能下降，exenatide 的清除率下降；因為曾有造成急性腎衰竭的個案被報導過，所以對於腎絲球過濾率（eGFR）30-50 mL/min/1.73 m² 的病人使用時要注意；eGFR < 30 mL/min/1.73 m² 的病人應停止使用。Liraglutide，dulaglutide 及 semaglutide 不需隨腎功能而調整劑量，因此可以用在慢性腎臟病的病人；而 lixisenatide 因目前欠缺資料，因此在 GFR < 15 mL/min/1.73 m² 不建議使用，而使用在 eGFR < 60 mL/min/1.73 m² 的病人需嚴密監控^{27,28}。

結論

使用新型糖尿病藥物 GLP-1 RA 在第二型糖尿病病患不僅可降低心血管疾病發生與死亡的風險，亦可延緩腎臟疾病的病程，新的指引建議有心血管疾病或有多個心血管疾病風險因子的第二型糖尿病病人應考慮使用證實具有心血管與慢性腎臟病保護益處的 GLP-1 RA。

參考文獻

1. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023.
2. Chao CT, Lin MY, Hsu CC, et al. Summary of the 2023 Annual Report on Kidney Disease in Taiwan. *Acta Nephrol*

- 2023;37(4):173-81.
3. Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG. Kidney Disease in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KVM, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. CHAPTER 22.
4. Tsai CW, Grams ME, Inker LA, Coresh J, Selvin E. Cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate, vascular disease, and mortality in persons with diabetes in the United States. *Diabetes Care* 2014;37(4):1002-8.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1-127.
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45(12):3075-90.
7. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol* 2022;38(8):1153-67.
8. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696-705.
9. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-15.
10. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
11. 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.
12. 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(10193):121-30.
13. 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.
14. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-29.
15. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51.
16. Bain SC, Belmar N, Hoff ST, et al. Cardiovascular, Metabolic, and Safety Outcomes with Semaglutide by Baseline Age: Post Hoc Analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Diabetes Ther* 2025;16(1):15-28.

17. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025;392(20):2001-12.
18. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care* 2025;48(5):846-59.
19. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(9):839-48.
20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):131-8.
21. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(10):896-907.
22. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;391(2):109-21.
23. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):73.
24. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (glucagon-like peptide 1) receptor agonists for stroke reduction in type 2 diabetes: a call to action for neurologists. *Stroke* 2022;53(5):1813-22.
25. Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, Maurya MK, Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract* 2022;2022:1201977.
26. FDA. FDA approves first treatment to reduce risk of serious heart problems specifically in adults with obesity or overweight [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or>
27. Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;79(5):728-36.
28. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5(10):1182-90.

Cardiovascular and Renal effects of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs)

Ching-Wei Tsai¹, Szu-Chia Chen²⁻⁴

¹ *Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Show Chwan Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan.*

² *Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University,
Kaohsiung, Taiwan.*

³ *Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Siaogang Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.*

⁴ *College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.*

The use of next-generation glucose-lowering medications—glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs)—in patients with type 2 diabetes not only reduces the risk of cardiovascular events and mortality, but also helps slow the progression of kidney disease. New guidelines recommend that patients with type 2 diabetes who have atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or multiple cardiovascular risk factors should consider using long-acting injectable and oral GLP-1 RAs with proven CVD and CKD benefit.