

國立陽明交通大學

生物科技學系

博士論文

Department of Biological Science and Technology

National Yang Ming Chiao Tung University

Doctoral Dissertation

糖尿病新興藥物之臨床應用與併發症研究

Clinical Application and Complication Research of
Emerging Diabetes Medications

研究生：林怡瑄 (Lin, Yi-Hsuan)

指導教授：林聖軒 (Lin, Sheng-Hsuan)

黃兆祺 (Eric Hwang)

中華民國一一四年二月

February 2025

糖尿病新興藥物之臨床應用與併發症研究
Clinical Application and Complication Research of
Emerging Diabetes Medications

研 究 生：林怡瑄

Student : Lin, Yi-Hsuan

指導教授：林聖軒 博士

Advisor : Dr. Lin, Sheng-Hsuan

指導教授：黃兆祺 博士

Advisor : Dr. Eric Hwang

國立陽明交通大學

生物科技學系

博士論文

A Dissertation

Submitted to Department of Biological Science and Technology

College of Engineering Bioscience

National Yang Ming Chiao Tung University

in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Doctor of Philosophy

in

Biological Science and Technology

February 2025

Taiwan, Republic of China

中華民國一一四年二月

誌 謝

在我人生中的這個重要里程碑上，我滿懷感激之情，寫下這篇致謝，向那些在我攻讀生物科技博士學位期間給予我支持與鼓勵的人表達我的深深感謝。

首先，我必須向林聖軒老師表達最深切的感謝。林聖軒老師溫和的教學態度，讓學生可以不畏懼發問，每當我遇到研究上的困難和挑戰時，您總是以冷靜的頭腦和溫暖的心指引我前行。您對細節的堅持讓我學會了如何不懈追求卓越。感謝黃兆祺老師擔任我的生活導師，以及傅詩宸老師、戴安順老師和王秀瑛老師的幫助與指導，讓我能夠順利的完成這個目標。也很感謝陽交大這個學程與環境，讓我能認識來自各地優秀的醫師學者共聚一班，獲得更多 and 不同領域交流的機會。

另外也要藉由這個機會，衷心地向林口長庚新陳代謝科林嘉鴻醫師表達我最深切的感謝與崇高的敬意。從我住院醫師期間，就很有耐心、手把手的指導我寫作論文，帶領我進入研究的領域。您不僅傳授給我寶貴的知識和技能，讓我在有興趣的領域能夠有所發揮，更重要的是，您以身作則，展示了一位科學家和醫生應有的精神和態度，在臨床與研究方面仍持續有所突破。在學術寫作的道路上，每當我遇到困難和挑戰，是您的耐心指導和鼓勵讓我能夠不斷進步，克服障礙。您不僅是我的老師，更是我的榜樣。感謝您在我職業生涯的關鍵時刻給予的指引和支持。

也要感謝林口長庚新陳代謝科劉鳳炫主任，在繁忙的臨床與行政工作中，仍能不斷支持我在研究的這條路上前進，給予我自由發展的空間。

接下來，我要感謝我的家人，特別是我的先生和我們的三個小寶貝，以及在這段期間幫忙照顧幼兒的爺爺奶奶、外公外婆、以及托嬰中心的老師。在我追求學術夢想的同時，你們是我的力量源泉。我的先生帶領我一起成長，當初就是他邀請我一起進修，讓我在研究的領域更上一層樓。感謝你無條件的愛、理解和支持。在我需要專注於學術研究或是遇到挫折時，你總是默默地承擔起家庭的重擔，給予我無限的鼓勵和空間。我也很感謝在這忙碌的生活中，很有幸遇到這麼支持我們的父母，以及最常伸出援手的托嬰中心的老師，因為有你們，讓我們在需要研究時間以及幫助時，能夠毫無後顧之憂。

最後，我要感謝上天賜予我機會和能力去追求我的夢想。當我回望這段旅程，我滿懷謙卑和感激。我將繼續前行，希望能將我所學所得，回饋給社會，幫助更多人。

林怡瑄 謹致

2025.02.12

糖尿病新興藥物之臨床應用與併發症研究

學生：林怡瑄

指導教授：林聖軒 博士

黃兆祺 博士

國立陽明交通大學 生物科技學系 博士班

摘要

隨著糖尿病治療領域的不斷進步，新興藥物的開發已經超越了傳統的血糖控制，提供了對於降低糖尿病相關併發症風險的額外好處。在這些新藥中，特別是鈉葡萄糖共轉運蛋白 2 抑制劑（SGLT2i）和第一型類升糖素胜肽受體致效劑（GLP-1 RA），它們不僅對於控制血糖有顯著效果，還對心血管疾病和腎臟病變有重要的保護作用。然而，儘管這些新型藥物的優勢明顯，對於它們的副作用和治療效果，仍需要進一步的研究來確認。

本系列研究通過回顧性分析長庚資料庫、健保資料庫以及病患的臨床紀錄，旨在探討第二型糖尿病患者在使用 SGLT2i 和 GLP-1 RA 相較於其他降糖藥物時的併發症風險與效益。研究發現，SGLT2i 在降低心血管事件的風險和改善足部併發症預後方面表現出色，而 GLP-1 RA 則在飲食對於血糖波動的影響中發揮了重要作用。我們的發現對於改進第二型糖尿病患者的藥物治療策略提供了有力的證據。

在糖尿病治療的新篇章中，SGLT2i 和 GLP-1 RA 的角色越來越重要。隨著研究的深入，我們對這些藥物的作用機轉和潛在副作用有了更深的了解，尤其是在預防糖尿病患者的血管併發症和提高生活品質方面。這些新型藥物為臨床醫生提供了更多的選擇，使得個體化治療成為可能，從而提高了病患的整體治療效果。未來，隨著更多研究的進行，我們期待能夠更加精準地評估這些藥物的臨床應用，進一步優化糖尿病的治療方案。

關鍵字：SGLT2i（鈉葡萄糖共轉運蛋白 2 抑制劑）、Incretin（腸泌素）、GLP-1 RA（類升糖素胜肽受體致效劑）、第二型糖尿病、心血管併發症、糖尿病足、血糖控制、血糖波動、飲食

Clinical Application and Complication Research of

Emerging Diabetes Medications

Student: Lin, Yi-Hsuan

Advisor: Dr. Lin, Sheng-Hsuan

Dr. Eric Hwang

Department of Biological Science and
Technology National Yang Ming Chiao
Tung University

Abstract

As the field of diabetes treatment continues to advance, the development of new medications has surpassed traditional glucose control, offering additional benefits in reducing the risk of diabetes-related complications. Among these new drugs, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists (RA) are particularly noteworthy. They not only have significant effects on glucose control but also provide important protection against cardiovascular diseases and kidney damage. However, despite the clear advantages of these novel drugs, further research is needed to confirm their side effects and therapeutic effects.

This series of studies, through retrospective analysis of Chang Gung Research Database, National Health Insurance Research Database, and clinical records of patients, aims to investigate the risk of complications and benefits when patients with type 2 diabetes use SGLT2i and GLP-1 RA compared to other antihyperglycemia agents. The findings highlight the excellent performance of SGLT2i in reducing the risk of cardiovascular events and improving the prognosis of diabetic foot complications, while GLP-1 RA plays a significant role in the impact of diet on blood glucose variability. Our findings provide strong evidence for improving the medication

treatment strategy for patients with type 2 diabetes.

In the new chapter of diabetes treatment, the roles of SGLT2i and GLP-1 RA are increasingly significant. With further research, we have gained a deeper understanding of the mechanisms of action and potential side effects of these drugs, especially in preventing cardiovascular complications in diabetic patients and improving their quality of life. These novel drugs offer clinicians more choices, making personalized treatment possible and improving the overall treatment outcomes for patients. In the future, as more studies are conducted, we look forward to more precisely evaluating the clinical applications of these drugs and further optimizing the treatment plans for diabetes mellitus.

Keywords: SGLT2i (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors), Incretin, GLP-1 RA (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists), type 2 diabetes, cardiovascular disease, diabetic foot complications, glycemic control, glycemic variability, nutrients.

目錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
目錄.....	iv
圖目錄.....	viii
表目錄.....	ix
第一章 背景介紹.....	1
1.1 腸泌素(incretin)賀爾蒙.....	1
1.1.1 起源.....	1
1.1.2 GLP-1 RA 的發展.....	3
1.1.3 GLP-1 RA 的臨床運用.....	3
1.2 鈉葡萄糖轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)	5
1.2.1 起源.....	5
1.2.2 SGLT2i 發展與臨床運用.....	6
1.3 研究問題與動機及其重要性.....	8
1.4 資料庫.....	9
1.4.1 健保資料庫.....	9
1.4.2 長庚研究資料庫.....	10
1.5 論文架構及已發表論文之期刊.....	10

第二章 第二型糖尿病患者使用 SGLT2 抑制劑治療後首次及復發性泌尿生殖道	
感染的風險因素	12
2.1 背景	12
2.2 研究方法及材料.....	13
2.2.1 資料來源.....	13
2.2.2 研究族群.....	14
2.2.3 主要結果量測	15
2.2.4 統計分析.....	15
2.3 結果	16
2.3.1 首次 SGLT2i 相關 GUTI 患者與無 GUTI 患者的比較.....	16
2.3.2 不同 SGLT2i 使用者首次 GUTI 的比較.....	21
2.3.3 首次生殖泌尿道感染的次群組分析	24
2.3.4 生殖泌尿道感染復發的次群組分析	25
2.4 討論	25
2.5 研究限制	28
第三章 SGLT2 抑制劑在患有糖尿病足病患者中，與腸泌素為基礎的治療相	
比，降低了心臟衰竭住院和截肢率：一項全國人口基礎研究	29
3.1 背景	29
3.2 研究方法及材料.....	30
3.2.1 資料來源.....	30
3.2.2 研究族群.....	30

3.2.3 主要結果量測	32
3.2.4 統計方法.....	33
3.3 結果	33
3.3.1 主要與次要結果.....	35
3.3.2 以 PAD 進行的次族群分析	35
3.3.3 以 LEA 進行的次族群分析.....	35
3.4 討論	37
3.4.1 第二型糖尿病與心血管疾病及糖尿病足病變：病因學與風險因子	37
3.4.2 SGLT2i 對第二型糖尿病心血管疾病和糖尿病足病變的影響	37
3.4.3 評估第二型糖尿病患者 SGLT2i 治療下的截肢風險.....	38
3.4.4 GLP-1 RA 治療在第二型糖尿病中的心血管效益及其機制.....	39
3.5 研究限制	39
 第四章 包含 GLP-1 receptor agonist 和基礎胰島素的治療方案，相較於預混型 胰島素，可以減少食物對血糖波動的影響	 41
4.1 背景	41
4.2 研究方法及材料.....	42
4.2.1 受試者	42
4.2.2 飲食紀錄.....	43
4.2.3 血糖監測.....	43
4.2.4 血糖波動指數測量	44
4.2.5 統計分析.....	45

4.3 結果	45
4.4 討論	54
4.5 研究限制	56
第五章 結論與未來展望	58
第六章 參考文獻	60

圖目錄

圖一、腸泌素作用：進食後 GLP-1 和 GIP 的影響與抑制 DPP-4 的重要性	2
圖二、GLP-1 RA 在人體不同的組織及器官不同的作用	5
圖三、SGLT2i 的作用機制：阻斷腎臟近曲小管上的 SGLT2 再吸收鈉及葡萄糖.	7
圖四、SGLT2i 可能產生的副作用	8
圖五、研究設計與患者選擇流程圖	15
圖六、參與者選擇流程圖	32

表目錄

表一、具有首次 UTI 和沒有 UTI 的研究族群特性	17
表二、具有首次 GTI 和沒有 GTI 的研究族群特性	19
表三、使用三種不同 SGLT2i 首次尿道感染病患的特徵	22
表四、GLP-1 RA、DPP-4i 和 SGLT2i 使用者的研究人群的特性	34
表五、與 DPP4i 使用者相比，SGLT2i 與 GLP-1 RA 使用者的 MACE 與次要終 點的 Cox 比例風險模型	36
表六、使用預混胰島素方案和 GLP-1 RA 加基礎胰島素方案之研究人群的特性	46
表七、全日及夜間血糖波動性指數結果	49
表八、營養成分對 MAGE、SD 和 CV 的影響	51

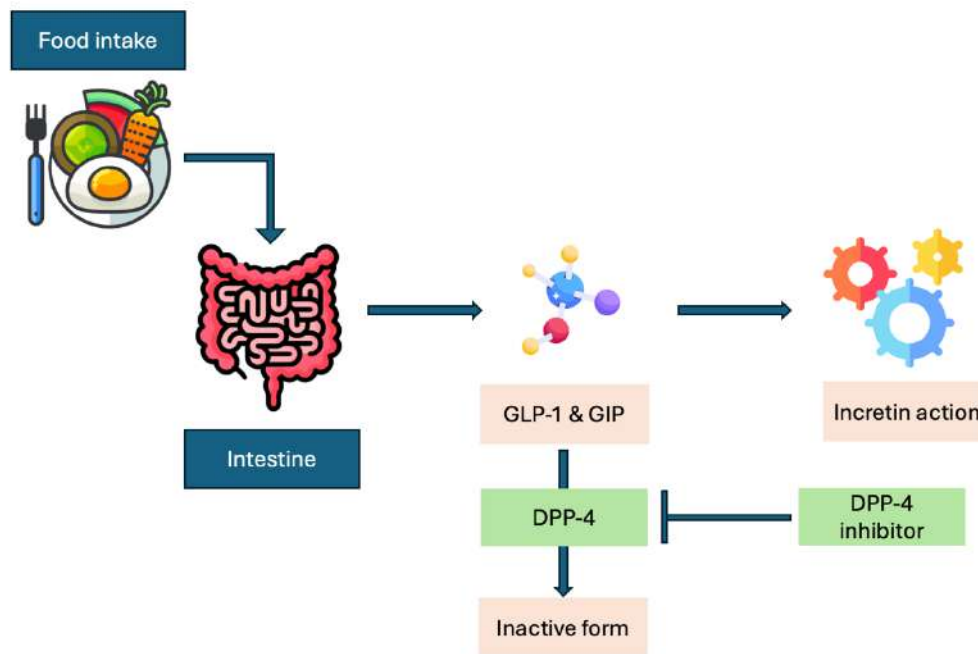
第一章 背景介紹

1.1 腸泌素(incretin)賀爾蒙

1.1.1 起源

在 1932 年，比利時生理學家 Jean La Barre 首次提出 “incretin” 這一概念，用來描述在飲食刺激下由腸道分泌、能促進胰腺激素釋放的荷爾蒙，如胰島素、升糖素、胰腺多肽(pancreatic polypeptide, PP)、體抑素(pancreatic somatostatin)。

1970 年，科學家發現了葡萄糖依賴性胰島素促進多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)，它可以在高血糖狀態下刺激胰島素分泌並抑制胃酸。1980 年，人類腸道中的類葡萄糖素肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 被發現並成功進行 DNA 定序，這一發現揭示了其在刺激胰島素釋放、抑制昇糖素、增強飽腹感和減慢胃排空等方面的作用，並因此在臨床上獲得應用(1)。GIP 和 GLP-1 在進食後由腸道的 K 細胞和 L 細胞分泌，之後通過二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 被代謝成活性較低的形式(圖一)(2)。



圖一、腸泌素作用：進食後 GLP-1 和 GIP 的影響與抑制 DPP-4 的重要性

當前研究顯示，在血糖正常的人，GIP 可能是最關鍵的 incretin(3)，然而，在第二型糖尿病患者中，口服葡萄糖後 GIP 的升高程度與健康人相當甚至更高，但外源性 GIP 的給予並不會顯著提高胰島素濃度，這表明第二型糖尿病患者對 GIP 可能具有阻抗性，因此 GIP 在治療第二型糖尿病中的作用有限(4)。相比之下，第二型糖尿病患者的 GLP-1 分泌減少，而外源性 GLP-1 仍能有效促進胰島素分泌(5, 6)，顯示 GLP-1 對於治療第二型糖尿病具有潛在價值(7)。基於這些發現，近年來對 GLP-1 受體促效劑 (receptor agonist, RA) 的研究顯著增加。

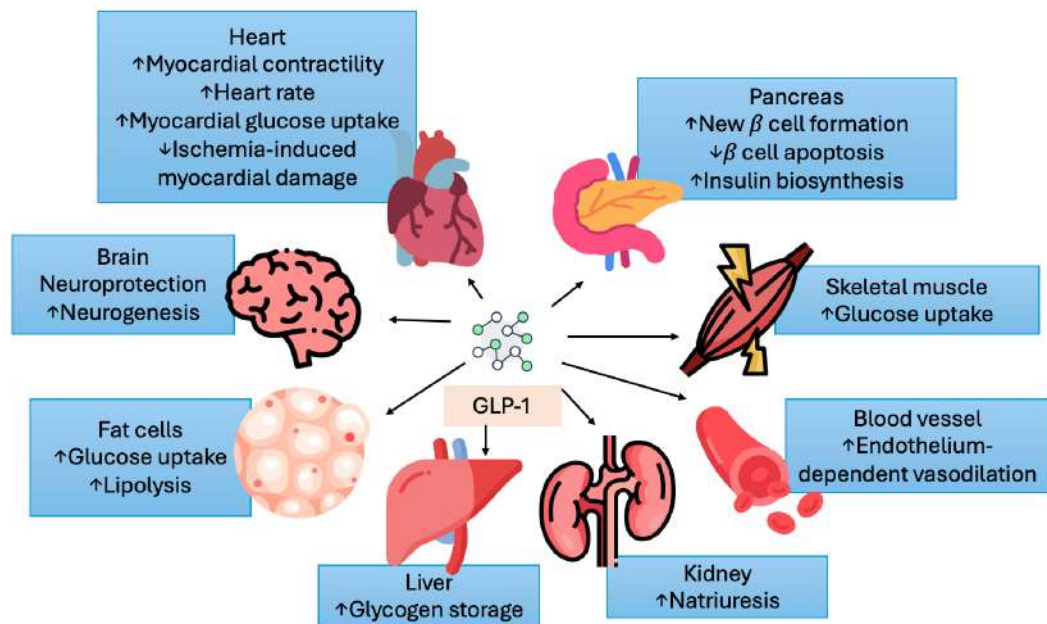
1.1.2 GLP-1 RA 的發展

自從 1980 年發現 GLP-1 並完成其基因定序後，GLP-1 RA 的發展迅速加速。1990 年代，科學家們從毒蜥蜴 *Heloderma suspectum* 的唾液中發現了一種與哺乳動物的 GLP-1 相似的胜肽——exendin-4，該胜肽能夠結合並激活哺乳動物的 GLP-1 受體。這項發現促使科學家合成了 exendin-4，命名為 exenatide，開始用於治療第二型糖尿病(8, 9)。隨後，許多藥廠開始研發各種 GLP-1 RA，以增強療效並延長作用時間。Exenatide 需要每天至少注射兩次，其間的藥物濃度較低。2009 年，結構與哺乳類 GLP-1 極為相似的 liraglutide 獲批准用於臨床，由於加入了長鏈脂肪酸，其與血液中的白蛋白結合增強，從而延長了半衰期，實現了每天一次的注射。隨後，每週一次的劑型如 dulaglutide、albiglutide 和 semaglutide 也被開發出來，為糖尿病患者提供了更便捷且靈活的治療選擇。此外，semaglutide 還推出了口服劑型(10)，雖然生體可用率較低，需要每天服用，但其開發標誌著 GLP-1 RA 發展的新里程碑(11)。

1.1.3 GLP-1 RA 的臨床運用

在第二型糖尿病患者中，自體分泌的 GLP-1 對於降低血糖具有顯著效果，但由於其短暫的半衰期，其治療潛力受到限制。為此，開發了多種合成 GLP-1 RA，其作用時間從數小時至數天不等，顯著改善了糖尿病患者的血糖穩定性。短效

GLP-1 RA 如 exenatide 和 lixisenatide 主要通過延緩胃排空來降低餐後血糖，而長效型如 albiglutide 和 dulaglutide 則透過增強胰島素分泌和減少升糖素釋放來提供更全面的血糖控制。隨著這些藥物的廣泛使用，研究發現它們在人體各組織和器官中的作用範圍超出了自然 GLP-1 的影響(圖二)(7)。臨床試驗表明，GLP-1 RA 不僅能夠控制體重和減少心血管事件的風險，還具有腎保護功能和改善抑鬱症狀的潛力。然而，GLP-1 RA 也可能引起腸道副作用，如噁心、嘔吐和腹瀉，並有可能導致脫水和急性腎損傷。此外，對於 GLP-1 RA 是否增加胰腺炎和胰腺癌的風險仍有待進一步討論。啮齒類動物研究顯示，甲狀腺 C 細胞對 GLP-1 的反應比人類更為敏感，但目前的研究尚未在人體中觀察到相同的甲狀腺髓質癌風險增加(11,12)。然而，GLP-1 RA 也可能引起腸道副作用，如噁心、嘔吐和腹瀉，並有可能導致脫水和急性腎損傷(13)。此外，對於 GLP-1 RA 是否增加胰腺炎和胰腺癌的風險仍有待進一步討論(14)。啮齒類動物研究顯示，甲狀腺 C 細胞上的 GLP-1 受器濃度相較於人類較高，對 GLP-1 的反應比人類更為敏感，因此在低於人體治療劑量的濃度就有可能造成甲狀腺 c cell 的增生與癌症的發生，但目前的研究證據並沒有在人體發現增加甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer) 的發生率(14)。



圖二、GLP-1 RA 在人體不同的組織及器官不同的作用

1.2 鈉葡萄糖轉運蛋白 2 (Sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制劑

1.2.1 起源

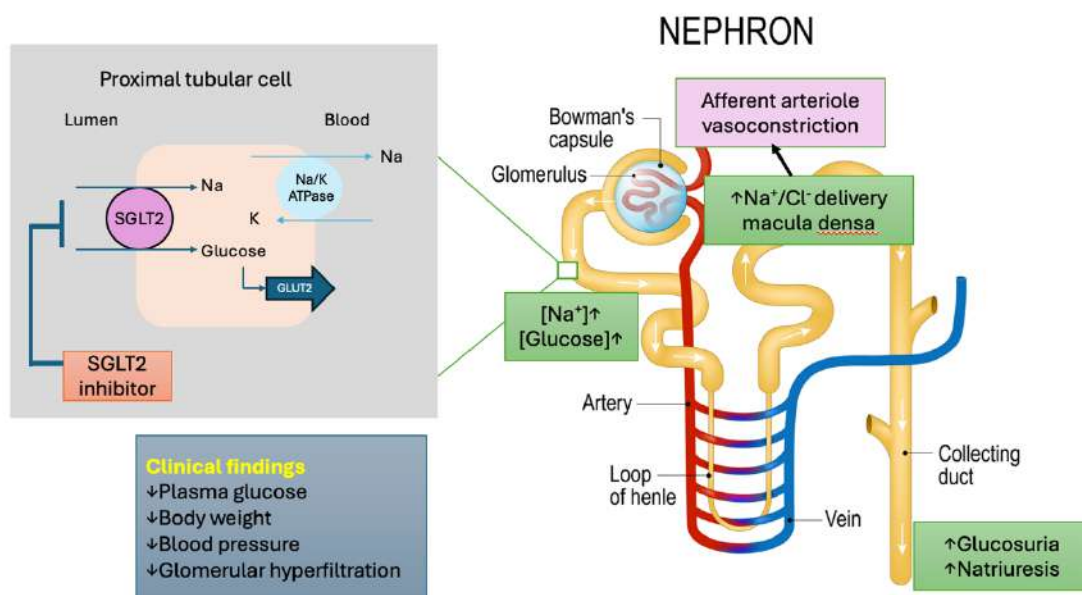
故事起源於 1835 年，當時法國化學家 C. Petersen 從蘋果樹根皮中提取出 phlorizin，首次用以治療瘧疾。到了 1886 年，德國醫學教授 von Mering 發現 phlorizin 具有尿糖和降低血糖的雙重效果。

在 20 世紀前半期，科學家們發現，腎小球過濾出的葡萄糖幾乎被近端腎小管完全吸收。1960 年代，研究證實這一過程需要主動運輸，並且葡萄糖與鈉的運輸是伴隨進行的。當抑制了這一再吸收機制的共運輸蛋白時，葡萄糖和鈉會一起排出到尿中。1962 年，Alvarado 和 Crane 揭示了 phlorizin 作為這一活性運輸的競爭性抑制劑。後來研究顯示，將 phlorizin 注射到糖尿病動物體內可有效降低

血糖。由於 phlorizin 在胃腸道的吸收效率低下，科學家們開始尋求可以口服的共運輸蛋白抑制劑。1996 年，京都大學與日本 Tanuba Seiygyu 公司的研究人員開發出了 phlorizin 的化學類似物，這是第一批化學合成的 SGLT2 抑制劑。2000 年，他們研發了一種名為 T-1095 的 SGLT2 抑制劑 (SGLT2 inhibitor, SGLT2i)，該藥物在口服給糖尿病大鼠後能顯著降低血糖，被提出作為潛在治療第二型糖尿病的手段(15)。

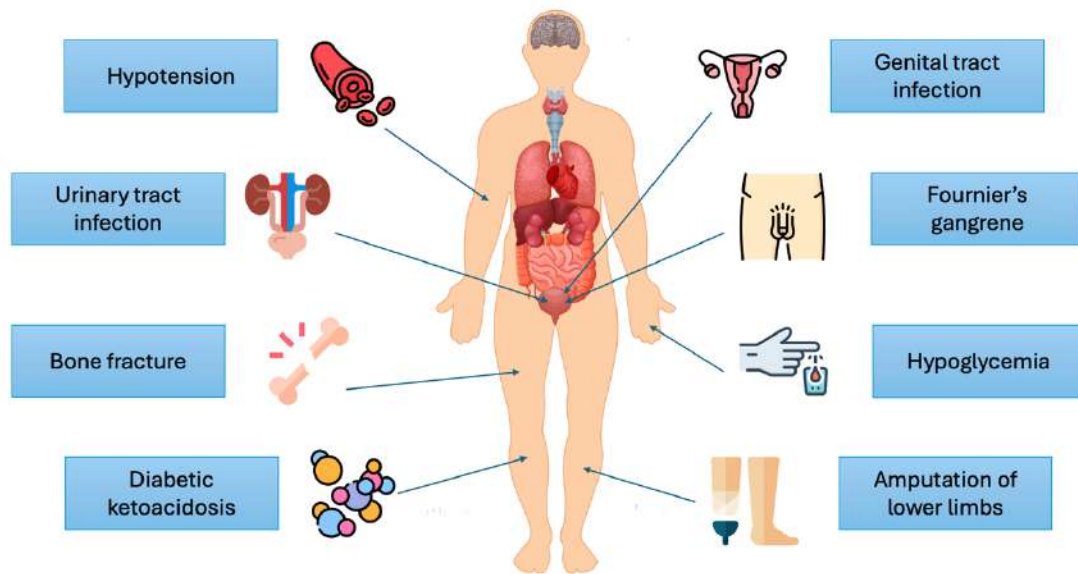
1.2.2 SGLT2i 發展與臨床運用

在 2012 年至 2015 年期間，歐洲藥品管理局 (EMA) 和美國食品藥品管理局 (FDA) 批准了三種 SGLT2i。這些抑制劑阻擋位於近端腎小管的 SGLT2，該蛋白主要負責回吸收腎絲球過濾的 80%-90% 葡萄糖 (圖三) (16)。這一過程的結果是增加尿糖排泄，進而降低血糖濃度。該機制的活性取決於血糖高低，且與胰島素的作用無關。這種尿糖作用還可以導致顯著的熱量消耗和體重下降(17)。此外，這類藥物在心腎效果試驗中已證明能夠在患有高風險或已確立心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的第二型糖尿病患者中，降低主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE)、心血管死亡、心肌梗塞、因心臟衰竭住院 (hospitalisation for heart failure, HHF) 及所有原因死亡的風險，並改善腎臟結果。因此，對於那些有心臟衰竭或慢性腎病的患者，經過腎功能和臨床風險評估後，應考慮將 SGLT2i 作為首選降糖藥物(18, 19)。



圖三、SGLT2i 的作用機制：阻斷腎臟近曲小管上的 SGLT2 再吸收鈉及葡萄糖

雖然 SGLT2i 在改善心腎疾病方面顯示出顯著好處，但其潛在副作用不容忽視（圖四）(20)。這類藥物通過抑制腎小管對糖分的再吸收來降低血糖，從而增加尿中糖分的排放，這可能提高了生殖泌尿系統感染的風險，甚至在嚴重情況下導致會陰部軟組織感染 (Fournier's gangrene)。此外，糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是另一種罕見但可能致命的副作用，其機制可能包括減少胰島素分泌、增加游離脂肪酸轉化為酮體和促進昇糖素分泌，從而加劇酮體合成。由於尿液中鈉和糖分的增加會引起尿液滲透壓的上升，這可能導致滲透性利尿，進而減少體內的液體量，導致血壓下降和截肢率上升，特別是在有周邊血管疾病的患者中(20)。另外，SGLT2i 通過抑制尿中鈉的再吸收也會減少血漿中的鈉離子，促進骨質中鈉的釋放，從而增加骨質流失和骨質疏鬆，可能進一步提高骨折風險(21)。



圖四、SGLT2i 可能產生的副作用

1.3 研究問題與動機及其重要性

作為一位內分泌及新陳代謝科醫師，我們瞭解到糖尿病不僅是一種慢性疾病，其併發症也極具挑戰性，包括心血管病變、腎病變、神經病變及糖尿病足等。近年來，SGLT2i 和 GLP-1 RA 作為治療糖尿病的新興藥物，顯示出對這些併發症的潛在益處。然而，使用這些藥物的長期影響和副作用仍需深入探討。

在實證醫學的背景下，運用大數據和資料庫進行的分析可以為我們提供寶貴的資料。利用回溯性分析病例對照研究，我們可以分析 SGLT2i 和 GLP-1 RA 在真實世界中的效果和安全性，特別是它們在減少或增加特定糖尿病併發症的風險方面的作用。此外，了解這些藥物可能引起的副作用，如泌尿道感染、腎功能受損、心血管事件等，對於臨床上的用藥決策至關重要。

以下研究將使用健保資料庫、長庚研究資料庫以及臨床病例回溯性分析進行。

透過這些研究，不僅可以增強我們對這些新藥物的認識，更重要的是，可以對病患提供更安全、更有效的治療選擇。這對於改善糖尿病患者的生活品質和減少醫療系統的負擔具有深遠的意義。

1.4 資料庫

1.4.1 健保資料庫

自1995年3月起，台灣實施了全民健康保險(The National Health Insurance (NHI))計劃，該計劃在當年即覆蓋了96.2%的國民，到2012年這一比例擴大至99.8%。全民健保研究資料庫(The National Health Insurance Research Database, NHIRD)由健保局提供的數據構建，這是一個龐大的數據庫，每年更新一次，包含藥物、診斷碼、手術碼及住院診斷和處置等資料。許多研究已證實該資料庫的準確性(22, 23)。

為了更有效地管理這些健保數據，台灣衛生福利部 (MOHW) 設立了健康與福利資料中心 (HWDC)，該中心集中管理NHIRD和大約70個其他與健康相關的資料庫。這些資料庫涵蓋9成9以上，超過2500萬台灣民眾的醫療資訊，有助於分析台灣的醫療狀況。病患和醫師的資訊均以編碼方式處理，有效保護其隱私。資料庫的準確性和可靠性得益於健保局對醫療申報的定期審核，不實申報將面臨嚴厲的處罰，包括高達100倍的罰款，嚴重違規則可能導致執照吊銷甚至刑事處罰。

1.4.2 長庚研究資料庫

長庚紀念醫院 (Chang Gung Memorial Hospital, CGMH) 擁有的長庚研究資料庫 (Chang Gung Research Database, CGRD) 是基於醫院醫療記錄而建立的去識別化資料庫，並且每年定期更新以包括 CGMH 的最新資料。自 1976 年成立至今，CGMH 已發展成為台灣最大的醫院系統，其涵蓋了從台灣東北到南部的七大醫療機構，包括基隆、台北、林口、桃園、雲林、嘉義和高雄。該醫院系統共有 10,070 個病床，每年接待的住院患者超過 280,000 人。在 2015 年，其門診和急診的訪問次數分別高達 850 萬和 50 萬次。近年來，CGRD 積極推動臨床和科學研究，2015 年 CGMH 的工作人員共進行了超過 1800 項研究，這些研究成果已發表在多個著名的期刊上。這其中許多研究基於 CGRD 數據，進行了規模大的多中心研究(24)。

1.5 論文架構及已發表論文之期刊

本篇研究由三個子研究構成，分別為以長庚資料庫分析第二型糖尿病患者使用 SGLT2i 治療後首次及復發性泌尿生殖道感染的風險因素、以健保資料庫分析 SGLT2i 在患有糖尿病足病患者中，與腸泌素為基礎的治療相比，對於心血管事件、心臟衰竭住院和截肢率的影響以及以病歷回溯性分析 GLP-1 RA 合併基礎胰島素的治療方案，相較於預混型胰島素，對於血糖波動的影響。此三篇研究皆以發表論文，分別刊登在 Diabetes Res Clin Pract. 2022 Apr;186:109816、Endocr Pract.

2024 Feb 5:S1530-891X(24)00062-4.以及 Eur J Med Res. 2022 Dec 3;27(1):273.。以下

將針對各篇論文詳細介紹。

第二章 第二型糖尿病患者使用 SGLT2 抑制劑治療後首次及復發性泌尿生殖道感染的風險因素

2.1 背景

作為新型抗糖尿病藥物，SGLT2i 透過兩個主要機制降低血糖：首先，抑制腎臟中的 SGLT2，增加尿液中葡萄糖排泄；其次，改善葡萄糖毒性(25)，以恢復胰島素敏感性(26) 和 β 細胞功能(27)。此外，SGLT2i 還提供心腎保護作用(28-30)。

儘管 SGLT2i 有許多好處，但它仍然有副作用，包括泌尿生殖道感染 (Genitourinary tract infection, GUTI)、多尿、滲透性利尿、急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI)、酮症酸中毒、骨折、腿和足部截肢以及膀胱癌(31)。尤其是 GUTI(32)，在具有相關病史的女性和未割包皮的男性中較為常見。糖尿病患者比非糖尿病患者更容易有 GUTI(33, 34)。與非糖尿病患者相比，糖尿病患者尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 風險高 53% (相對風險 1.53 [95% CI 1.46 – 1.59])、陰道炎風險高 81% (相對風險 1.81 [95% CI 1.64 – 2.00])、陰莖炎風險幾乎是三倍 (相對風險 2.85 [95% CI 2.39 – 3.39]) (34, 35)。可這些副作用的機制可能包括高血糖、尿糖、免疫功能障礙和微生物對尿路和生殖系統組織的黏附。(36)。此外，SGLT2i 的使用可能會增加 GUTI 的發生率(36, 37)。許多研究已分析 SGLT2i 使用者的 GUTI 率，但結果存在爭議，範圍從 0 到 12.3%(38)。一項八項研究的統合分析顯示，與安慰劑或其他抗糖尿病藥物相比，SGLT2i 使用者有更高的 UTI

發生率(與安慰劑比較:odds ratio (OR) 1.34 [confidence interval (CI) 1.03 至 1.74];
與其他抗糖尿病藥物比較:OR 1.42 [CI 1.06 至 1.90]) 和 GTI (與安慰劑比較:
OR 3.5 [CI 2.46 至 4.99];與其他抗糖尿病藥物比較:OR 5.06 [CI 3.44 至 7.45])
(39)。相反的,Dave 等人分析了兩個大型美國基礎數據庫,發現與其他抗糖尿病
藥物相比,SGLT2i 的使用並沒有增加 UTI 的盛行率(40)。

SGLT2i 的使用可能會增加 GUTI 的發生率,但臨床試驗結果不一,引發了
廣泛的討論。當 GUTI 嚴重影響患者生活品質時,醫生可能會暫停 SGLT2i 的使
用並考慮抗生素治療。目前尚缺乏明確指南關於 GUTI 治療後是否應繼續使用
SGLT2i。因此,本研究使用長庚研究資料庫進行回溯性分析,評估 SGLT2i 使用
者 GUTI 的首次和復發風險及其相關因素。

2.2 研究方法及材料

2.2.1 資料來源

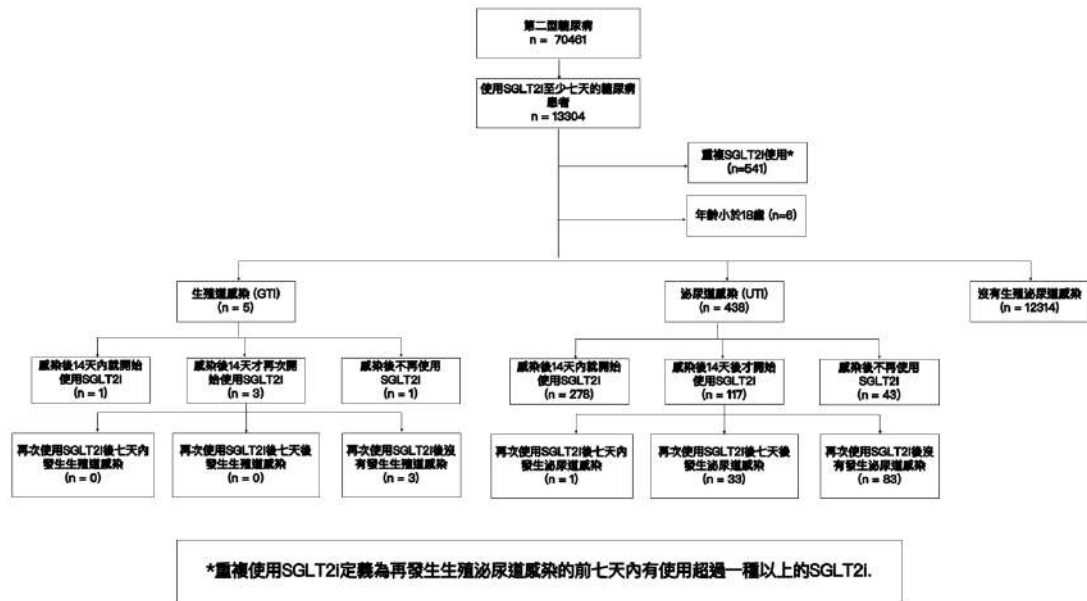
本回溯性研究利用 2016 年 5 月至 2017 年 12 月於 CGRD 所收集的資料。此
研究已獲得長庚紀念醫院倫理審查委員會的批准。我們採用國際疾病分類第九版
臨床修訂版 (ICD-9-CM) 及第十版臨床修訂版 (ICD-10-CM),這是國際上通用
的醫療診斷代碼,用以確認糖尿病、GUTI 以及參與者的其他相關疾病診斷。

2.2.2 研究族群

在此研究中，我們辨認出 70,461 名患有第二型糖尿病的患者，以及在長庚紀念醫院使用 10 毫克/片的 Empagliflozin (Empa10)、25 毫克/片的 Empagliflozin (Empa25)、以及 10 毫克/片的 Dapagliflozin (Dapa) 的 13,304 名 SGLT2i 使用者。我們排除了使用 SGLT2i 不足 7 天、同時使用多種 SGLT2i、及 18 歲以下的患者。SGLT2i 相關的 GUTI 的定義如下：患者需連續使用任一 SGLT2i 至少 7 天，且在開始使用後 90 天內被診斷出 GUTI；此外，患者需在 30 天內因 UTI 或生殖道感染（Genital tract infection, GTI）使用抗生素或抗黴菌藥物，或進行尿液檢查顯示膿尿（尿液中白血球細胞計數 ≥ 30 /HPF）或尿液培養出現細菌。

在首次用藥前，我們收集了以下生化數據：血清肌酐（creatinine）、糖化血色素(HbA1c)、估算腎絲球過濾率(eGFR)、尿白蛋白/肌酐比（UACR）、天門冬氨酸轉氨酶（AST）和丙氨酸轉氨酶（ALT）。利用 ICD-9-CM、ICD-10-CM 及國際疾病分類第十版程序編碼系統（ICD-10PCS），我們分析了 SGLT2i 使用者的各種潛在疾病，包括周邊動脈疾病、糖尿病足部感染、下肢截肢、高血壓、高脂血症、心衰、冠狀動脈心臟病、末期腎病、腦血管事故、精神病、情緒障礙、焦慮症、睡眠障礙及飲食障礙。糖尿病微血管併發症包括腎病變、神經病變和視網膜病變。

復發性 GUTI 被定義為在首次 GUTI 事件後停用 SGLT2i 至少 14 天，並在重新使用 SGLT2i 超過 7 天後再次發生 GUTI 的情況（圖五）。



圖五、研究設計與患者選擇流程圖

2.2.3 主要結果量測

本研究主要探討 SGLT2i 再次使用後 GUTI 的復發率及其風險因素。次要目標則是探討首次使用 SGLT2i 後 GUTI 的發生率及其風險因素。

2.2.4 統計分析

兩組（GUTI 與非 GUTI）之間的基本特徵通過獨立樣本 t 檢定和變異數分析(ANOVA)進行連續變量比較，類別變量則使用卡方檢定。基礎疾病、腎功能和血糖控制對 GUTI 發生的影響通過邏輯回歸分析，結果以未調整的風險比(OR)及其 95%信賴區間(CI)表示。所有統計分析都在 R 統計軟體（版本 4.1.0，Camp Pontanezen）及綜合 R 存檔網（the Comprehensive R Archive Network, CRAN）

執行，並將統計顯著性閾值設定為雙側 p 值小於 0.05。

2.3 結果

從 2016 年 5 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日，CGRD 登記了 70,461 名糖尿病患者。其中，13,304 名被確認為第二型糖尿病且使用 SGLT2i 的患者。排除了 541 名在被診斷出 GUTI 前 7 天內使用多種 SGLT2i 的患者和 6 名未滿 18 歲的患者。統計顯示，443 名 SGLT2i 使用者首次出現了與 SGLT2i 相關的 GUTI，其中 438 名為 UTI 患者，5 名為 GTI 患者。在 UTI 的 438 名患者中，23 名需要住院治療並接受靜脈注射抗生素。GTI 的 5 名患者中，有一位男性被診斷為念珠菌敗血症 (ICD 10 代碼：B377)，4 位女性被診斷為急性陰道炎 (ICD 10 代碼：N760)。在追蹤期間，有 12,314 位 SGLT2i 使用者未出現 GUTI。首次 UTI 的發生率為 3.43%，首次 GTI 的發生率為 0.04%。我們亦分析了使用 Empa10、Empa25 和 Dapa 的患者在人口學特徵上的差異。在首次 GUTI 後，117 位 UTI 和 3 位 GTI 的患者至少停用了 SGLT2i 14 天。再次使用 SGLT2i 後，33 位患者出現了復發性 UTI，無復發性 GTI 的發生，86 位患者在後續追蹤期間未見 UTI (圖五)。

2.3.1 首次 SGLT2i 相關 GUTI 患者與無 GUTI 患者的比較

UTI 與 GTI 患者的人口學特徵，如性別、年齡以及首次用藥前的生化數據，分別在表一和表二中詳列。患有 SGLT2i 相關 UTI 的患者通常年齡較大（平均

62.2 歲對比 60 歲)，且女性患者佔比較高 (77.2%)，高於未患 UTI 的患者比例。

另外，這些患者的血糖控制較差 (HbA1c 9.16% 對 8.76%)，腎絲球過濾率較低，並且尿白蛋白/肌酐比值也較高 (分別為 84.58 對 87.84 ml/min/1.73 m²，378.45 對 224.88 mg/g)。這些患者也表現出較高的糖尿病微血管併發症比例、情緒障礙以及利尿劑使用率。然而，在 SGLT2i 相關 GTI 患者與無 GTI 患者之間則未見明顯差異。

表一、具有首次 UTI 和沒有 UTI 的研究族群特性

	沒有首次 UTI (共 12319 人)	首次發生 UTI (共 438 人)	p-value
年齡 (年)	60 ± 11.8	62.2 ± 12.3	<0.001 *
性別 (男性) (n, %)	7213 (58.55)	100 (22.83)	<0.0001 *
高血壓(n, %)	7876 (63.93)	268 (61.19)	0.261
血脂肪異常(n, %)	8498 (68.98)	254 (57.99)	<0.0001 *
糖尿病微小血管病變(n, %)	5894 (47.84)	235 (53.65)	0.019 *
末期腎臟病變(n, %)	518 (4.2)	22 (5.02)	0.475
腦血管事故(n, %)	1073 (8.71)	39 (8.9)	0.956

心臟衰竭(n, %)	869 (7.05)	39 (8.9)	0.166
冠狀動脈心臟病 (n, %)	2141 (17.38)	61 (13.93)	0.07
週邊動脈疾病 (n, %)	379 (3.08)	14 (3.2)	0.998
糖尿病足部感染 (n, %)	641 (5.2)	22 (5.02)	0.954
下肢截肢 (n, %)	32 (0.26)	0 (0)	0.561
精神病 (n, %)	14 (0.11)	1 (0.23)	1
情緒障礙 (n, %)	414 (3.36)	23 (5.25)	0.045 *
焦慮 (n, %)	9 (0.07)	0 (0)	1
睡眠障礙 (n, %)	141 (1.14)	6 (1.37)	0.837
飲食障礙 (n, %)	3 (0.02)	0 (0)	1
HbA1c (%，mmol/mol)	8.76±1.7 (72.23±4.94)	9.16±2.03 (76.61±1.33)	<0.001 *
肌酸酐 (mg/dL)	0.877 ± 0.33	0.847 ± 0.432	0.155
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	87.84 ± 21.63	84.58 ± 25.5	0.008 *
UACR (mg/g)	224.88 ± 727.32	378.45 ± 1074.34	0.007 *
AST (U/L)	32 ± 25.3	33 ± 25	0.477
ALT (U/L)	34.1 ± 28.9	29.3 ± 19.3	<0.0001 *
低密度膽固醇 (mg/dL)	95.7 ± 31.7	98.7 ± 35.8	0.082

高密度膽固醇 (mg/dL)	43.6 ± 11.3	45.6 ± 12.8	0.001 *
三酸甘油脂 (mg/dL)	182.9 ± 224.6	169.1 ± 115.3	0.019 *
尿酸 (mg/dL)	5.92 ± 2.29	5.87 ± 2.4	0.702
ACEi/ARB 使用(n, %)	8570 (69.57)	300 (68.49)	0.669
利尿劑使用 (n, %)	3438 (27.91)	157 (35.84)	0.0004 *

Abbreviation: HbA1c: glycated hemoglobin, 糖化血紅素; eGFR: estimated Glomerular filtration rate, 估算腎絲球過濾率; UACR: urine albumin-creatinine ratio, 尿白蛋白/肌酐比; AST: aspartate aminotransferase, 天門冬氨酸轉氨酶; ALT: alanine aminotransferase, 丙氨酸轉氨酶; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor, 血管張力素轉化酵素抑制劑; ARB: angiotensin receptor blockers, 血管張力素接受器拮抗劑

表二、具有首次 GTI 和沒有 GTI 的研究族群特性

	沒有首次 GTI (n = 12752)	首次發生 GTI (n = 5)	p-value
年齡 (年)	60 ± 11.8	54.4 ± 12.6	0.374
性別 (男性) (n, %)	7312 (57.34)	1 (20)	0.217
高血壓(n, %)	8142 (63.85)	2 (40)	0.519
血脂肪異常(n, %)	8751 (68.62)	1 (20)	0.063

糖尿病微小血管病變(n, %)	6129 (48.06)	0 (0)	0.089
末期腎臟病變(n, %)	540 (4.23)	0 (0)	1
腦血管事故(n, %)	1112 (8.72)	0 (0)	1
心臟衰竭(n, %)	908 (7.12)	0 (0)	1
冠狀動脈心臟病 (n, %)	2202 (17.27)	0 (0)	0.667
週邊動脈疾病 (n, %)	393 (3.08)	0 (0)	1
糖尿病足部感染 (n, %)	662 (5.19)	1 (20)	0.628
下肢截肢 (n, %)	32 (0.25)	0 (0)	1
精神病 (n, %)	15 (0.12)	0 (0)	1
情緒障礙 (n, %)	437 (3.43)	0 (0)	1
焦慮 (n, %)	9 (0.07)	0 (0)	1
睡眠障礙 (n, %)	147 (1.15)	0 (0)	1
飲食障礙 (n, %)	3 (0.02)	0 (0)	1
HbA1c (% , mmol/mol)	8.77 $\pm$ 1.71 (72.34 $\pm$ -4.83)	7.82 $\pm$ 1.62 (61.96 $\pm$ -5.82)	0.260
肌酸酐 (mg/dL)	0.876 $\pm$ 0.334	0.836 $\pm$ 0.182	0.65
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	87.73 $\pm$ 21.78	85.49 $\pm$ 22.47	0.834

UACR (mg/g)	230.22 ± 742.64	160.72 ± 188.72	0.515
AST (U/L)	32 ± 25.3	30 ± 12.1	0.801
ALT (U/L)	33.9 ± 28.6	48.5 ± 27.6	0.369
低密度膽固醇 (mg/dL)	95.8 ± 31.8	117.1 ± 28.1	0.165
高密度膽固醇 (mg/dL)	43.7 ± 11.4	49.3 ± 8.4	0.208
三酸甘油脂 (mg/dL)	182.4 ± 221.8	165 ± 82.8	0.662
尿酸 (mg/dL)	5.91 ± 2.3	7.18 ± 1.95	0.286
ACEi/ARB 使用(n, %)	8865 (69.52)	5 (100)	0.32
利尿劑使用 (n, %)	3593 (28.18)	2 (40)	0.9279

Abbreviation: HbA1c: glycated hemoglobin, 糖化血紅素; eGFR: estimated Glomerular filtration rate, 估算腎絲球過濾率; UACR: urine albumin-creatinine ratio, 尿白蛋白/肌酐比; AST: aspartate aminotransferase, 天門冬氨酸轉氨酶; ALT: alanine aminotransferase, 丙氨酸轉氨酶; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor, 血管張力素轉化酵素抑制劑; ARB: angiotensin receptor blockers, 血管張力素接受器拮抗劑

2.3.2 不同 SGLT2i 使用者首次 GUTI 的比較

在首次 UTI 發生的 438 位患者當中，有 103 位使用 Empa10，201 位使用 Dapa，及 134 位使用 Empa25。這三個組別之間的 UTI 發生率無顯著差別。比較

之下，使用 Dapa 的患者相對於使用 Empa25 的患者來說，女性比例較高（分別為 83.08%與 68.66%），且腦血管事故的發生率也較高（表三）。

表三、使用三種不同 SGLT2i 首次尿道感染病患的特徵

	Empagliflozin 10mg/tab (n = 103)	Dapagliflozin 10mg/tab (n = 201)	Empagliflozin 25mg/tab (n = 134)	p-value
SGLT2i 使用者人數 (n, %)	3142 (24.63)	5748 (45.06) ^a	3867 (30.31) ^{a,b}	<0.0001 *
UTI 發生率 (%)	3.28	3.5	3.47	0.86
年齡 (年) (	63.1 ± 12.4	62.1 ± 11.7	61.8 ± 13	0.702
性別 (男性) (n, %)	24 (23.3)	34 (16.92)	42 (31.34) ^b	0.009*
高血壓(n, %)	67 (65.05)	119 (59.2)	82 (61.19)	0.613
血脂肪異常(n, %)	65 (63.11)	119 (59.2)	70 (52.24)	0.218
糖尿病微小血管病變(n, %)	58 (56.31)	103 (51.24)	74 (55.22)	0.639
末期腎臟病變(n, %)	7 (6.8)	9 (4.48)	6 (4.48)	0.642
腦血管事故(n, %)	9 (8.74)	11 (5.47)	19 (14.18) ^b	0.023 *
心臟衰竭(n, %)	12 (11.65)	14 (6.97)	13 (9.7)	0.369
冠狀動脈心臟病 (n, %)	18 (17.48)	24 (11.94)	19 (14.18)	0.417

週邊動脈疾病 (n, %)	2 (1.94)	6 (2.99)	6 (4.48)	0.532
糖尿病足部感染 (n, %)	6 (5.83)	9 (4.48)	7 (5.22)	0.871
下肢截肢 (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
精神病 (n, %)	1 (0.97)	0 (0)	0 (0)	0.196
情緒障礙 (n, %)	6 (5.83)	10 (4.98)	7 (5.22)	0.952
焦慮 (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
睡眠障礙 (n, %)	0 (0)	3 (1.49)	3 (2.24)	0.333
飲食障礙 (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
HbA1c (% , mmol/mol)	9.17 $\pm$ 2.33 (76.72 $\pm$ 1.95)	9.13 $\pm$ 1.92 (76.28 $\pm$ -2.54)	9.28 $\pm$ 2.09 (77.92 $\pm$ -0.68)	0.81
肌酸酐 (mg/dL)	0.869 $\pm$ 0.588	0.795 $\pm$ 0.314	0.907 $\pm$ 0.43	0.053
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	83.755 $\pm$ 26.544	86.279 $\pm$ 23.49	82.539 $\pm$ 27.582	0.397
UACR (mg/g)	367.3 $\pm$ 899.213	356.639 $\pm$ 1233.158	437.895 $\pm$ 958.0767473	0.817
AST (U/L)	36.8 $\pm$ 40.2	30.7 $\pm$ 15.9	31.7 $\pm$ 15.7	0.179
ALT (U/L)	27.6 $\pm$ 17.4	30.5 $\pm$ 21.2	28.2 $\pm$ 16.9	0.372
尿酸 (mg/dL)	5.99 $\pm$ 1.59	5.8 $\pm$ 2.97	5.81 $\pm$ 1.78	0.833

利尿劑使用 (n, %)	40 (38.83)	68 (33.83)	49 (36.57)	0.675
ACEi/ARB usage (n, %)	75 (72.82)	128 (63.68)	97 (72.39)	0.136

年齡、HbA1c、creatinine、eGFR、UACR、AST、ALT、低密度膽固醇、高密度膽固醇、尿酸值以平均值±標準差 (SD) 呈現。連續變數透過單因素變異數分析 (ANOVA) 進行分析，名義變數則透過卡方檢定分析。

*表示 p 值 < 0.05。

a 表示與 Empagliflozin 10 mg/片顯著不同。

b 表示與 Dapagliflozin 10 mg/片顯著不同。

Abbreviation: HbA1c: glycated hemoglobin, 糖化血紅素; eGFR: estimated Glomerular filtration rate, 估算腎絲球過濾率; UACR: urine albumin-creatinine ratio, 尿白蛋白/肌酐比; AST: aspartate aminotransferase, 天門冬氨酸轉氨酶; ALT: alanine aminotransferase, 丙氨酸轉氨酶; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor, 血管張力素轉化酵素抑制劑; ARB: angiotensin receptor blockers, 血管張力素接受器拮抗劑

2.3.3 首次生殖泌尿道感染的次群組分析

透過分析人口統計資料 (年齡、性別)、高血壓、糖尿病微血管併發症、末期腎病、冠狀動脈心臟病、心臟衰竭、腦血管事故、周邊動脈疾病、糖尿病足感染、下肢截肢、精神疾病、情緒障礙、焦慮、睡眠障礙、進食障礙的有無，以及 eGFR (≥ 30 , ≥ 45 , ≥ 60 到 < 30 , < 45 , 和 < 60 ml/min/1.73 m²)、HbA1c (≥ 9 到

<9%)、和 UACR (<30 到 ≥ 30 mg/g) 進行次群組分析。研究發現，65 歲以下的患者和男性比 65 歲以上的患者和女性有較低的尿道感染風險 (勝算比[95% CI] : 0.74 [0.61 至 0.9] 和 0.21 [0.17 至 0.26])。此外，血糖控制不良 (HbA1c $\geq 9\%$)、腎功能較差 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)、較高的 UACR (≥ 30 mg/g)、有糖尿病微血管併發症和情緒障礙的患者更容易首次 UTI。而有血脂異常的患者首次 UTI 的風險較低。對於首次 SGLT2i 相關的 GTI，則未發現顯著的風險因素。

2.3.4 生殖泌尿道感染復發的次群組分析

在患者發生尿道感染後，大部分醫師選擇繼續使用 SGLT2i，約占 63.5%，而有 9.82% 的患者在感染後未再使用 SGLT2i。大約 26.68% 的患者在首次尿道感染後至少暫停 14 天後再次使用 SGLT2i。在這部分患者中，28.2% (33/117) 出現了尿道感染復發。然而，大部分患者 (83/117) 未出現復發性尿道感染。較低的腎功能 (eGFR < 45 ml/min/1.73 m²) 被識別為尿道感染復發的風險因素 (勝算比 [95% CI] : 4.39 [1.15 至 16.74])。冠狀動脈疾病和情緒障礙的患者有較高的尿道感染復發風險 (勝算比[95% CI] : 4.11 [1.51 至 11.19] 和 5.93 [1.39 至 25.34])。在重新使用 SGLT2i 後，沒有報告 SGLT2i 相關的 GTI 復發。

2.4 討論

有一些研究對於 SGLT2i 發生 GUTI 的風險進行分析，其中 Usiskin 等人在

整合四項安慰劑對照第三期研究的數據後，發現女性的 GTI 發生率高於男性。

(41)。而 Radholm 等人從幾項大型試驗的數據整合發現，SGLT2i 使用者有較高的 GTI 風險，但性別間無明顯差異(42)。Dave 等人也指出，相較於 DPP-4 抑制劑 (DPP-4 inhibitor, DPP-4i)，使用 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的患者，特別是 60 歲以上者，GTI 的發生率顯著升高(43)。Toyama 等人透過統合分析指出，CKD 患者中 SGLT2i 相關 GTI 風險提升三倍(44)，與非 CKD 第二型糖尿病患者相比，其風險無明顯變化(45)。

研究還顯示，SGLT2i 是否增加 UTI 的發生的結果不一，Fralick 和 MacFadden 推測其利尿和多尿效果可能阻礙糖尿相關細菌附著在尿道上皮(46)。然而，在有第二型糖尿病的 CKD 患者中，利尿的效果可能會減弱，這可能進一步增加 UTI 的風險(45)。此外，更高的血糖導致腎臟排出更多的葡萄糖(47)。儘管利尿可能降低 UTI 發生，首次 UTI 組中利尿劑使用率較高，這與血糖控制不佳和腎功能差的患者 UTI 風險增加一致。此外，研究中有糖尿病微血管併發症的 SGLT2i 使用者也顯示了更高的 UTI 發展風險。其他研究如英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)亦顯示血糖控制和微血管併發症之間的相關性(48)。

在有精神問題的第二型糖尿病患者中，Yolken 等證實急性躁症與女性 UTI 發生率增加相關(49)，而 Stantiford 等發現 UTI 患者中常見的精神診斷為情緒障礙(50)。因此，情緒障礙是 UTI 的一個高風險因素，而 SGLT2i 的使用可能加重這些副作用。Empa10、Dapa 和 Empa25 使用者間 UTI 發生率無顯著差異，Liu

等的研究指出 Dapa 增加了 UTI 風險，但 Empa 沒有，兩者都增加了 GTI 的風險(51)。另一項統合分析顯示，Dapa 和 Empa 沒有增加 UTI 的風險，但在第二型糖尿病和 CKD 患者中，與安慰劑或其他抗糖尿病藥物相比，兩者都將 GTI 風險增加了約三倍(44)。

先前的研究顯示急慢性感染是心血管疾病和動脈粥狀硬化的風險因素(52, 53)，代謝症候群是心血管疾病(54)以及下泌尿道症候群 (LUTS) (55)的預測因子，而肥胖與 UTI 有關(56)。在這項研究中，有冠狀動脈心臟病的患者在重新使用 SGLT2i 後 UTI 風險更高，顯示冠狀動脈心臟病是一種全身性發炎狀態，有更高的感染率，尤其是 UTI。

對於復發性 GUTI，目前沒有研究探討年齡、性別等因素對增加 GUTI 風險的影響。通過衛生教育、患者意識和自我照護，GUTI 的發生率可降低。然而，在某些患者如 eGFR 較低者，UTI 復發風險仍高。本研究中，所有 eGFR<30 ml/min/1.73 m² 的患者都有 UTI 復發。這些患者的 UTI 風險明顯高於 eGFR 較高的患者。在有糖尿病腎病變的患者中，尿路感染的風險更高(57)。雖然因為腎功能不全患者存在許多共病和藥物使用，因此難以針對 UTI 做出確切的分析，但尿路和血液中累積的尿毒症毒素等因素可能干擾免疫系統功能，使腎功能不全患者有更高的感染風險(58)。

在復發性 UTI 中，情緒障礙是一個風險因素。Paletta 等人發現復發性 UTI 與急性精神病相關，可能是因生理或行為改變導致衛生習慣惡化或衝動性增加所

導致(59)。

2.5 研究限制

本研究存在幾項限制。首先，由於本研究為非隨機、回顧性及觀察性研究，可能存在選擇偏見。如果臨床醫生未能在診斷系統中記錄，則部分患者可能未被包括在內。其次，由於僅有 Empa 和 Dapa 在長庚醫院可用，且是在 2016 年後引進的，所以追蹤時間限制，也沒有包括其他類型的 SGLT2i。最後，與參與患者數相比，事件的發生率較低。在未來，我們應該收集更長期的追蹤數據，以便進行更詳細的結果評估。

本研究刊登於Diabetes Res Clin Pract. 2022 Apr;186:109816.圖片及表格均引用自此篇期刊(60) (doi: 10.1016/j.diabres.2022.109816.Epub 2022 Mar 2.)。

第三章 SGLT2 抑制劑在患有糖尿病足病患者中，與腸泌素 為基礎的治療相比，降低了心臟衰竭住院和截肢率：一項 全國人口基礎研究

3.1 背景

SGLT2i 以其抑制腎臟中葡萄糖重吸收的功能而降低血中葡萄糖濃度而廣為人知(61)，並對糖尿病患者及有動脈粥狀硬化的心血管疾病患者具有減少 MACE 的潛力。這些事件包括非致命心肌梗塞 (Myocardial infarction, MI)、非致命性中風、心因性死亡以及心衰引起的住院(62)。其 GLT2i 能減緩心肌 JunD/PPAR- γ 路徑的活性、心肌胰島素抗性和脂質堆積，這些都是糖尿病心肌病的特徵(63)，並能改善內皮功能，包括減輕氧化壓力和炎症，進而抑制動脈粥狀硬化的進展(64)。此外，GLP-1 RA 對第二型糖尿病和心血管疾病患者具有降低心血管事件風險的效果(65)，但兩者對糖尿病足潰瘍患者的心血管疾病影響的數據仍然有限。

儘管 SGLT2i 可能改善心血管疾病的發生率，但亦可能增加下肢截肢 (lower extremities amputation, LEA) 的風險。CANVAS 臨床試驗表明，與安慰劑相比，canagliflozin 可能增加 LEA 的風險(29)。患有周邊動脈疾病 (Peripheral artery disease, PAD) 的人使用 canagliflozin 後，截肢的風險進一步增加(29)。而 EMPA-REG OUTCOME 試驗顯示使用 Empagliflozin 和安慰劑的參與者之間的腿部截肢率相近(66)。此外，DECLARE-TIMI 58 試驗顯示，無論患者的 PAD 歷史如何，

Dapagliflozin 都不會增加截肢風險(67)。因此，對於有 PAD 或截肢歷史的患者使用 SGLT2i 的安全性仍不明確。

糖尿病足潰瘍 (Diabetic foot ulcer, DFU) 的全球盛行率約為 6.3%(68)。然而，2014 年台灣第二型糖尿病患者中糖尿病足併發症 (Diabetic foot complications, DFC)，包括潰瘍、感染、壞疽及因 PAD 住院的盛行率為 1.98%(69)。有 DFU 的糖尿病患者相比無 DFU 患者，全因死亡率、致命心肌梗塞和致命中風的風險均更高(70)。

以前的研究顯示，DPP-4 抑制劑對心血管和腎臟的影響是中立的(71,72)。因此，本研究旨在比較 SGLT2i 和 GLP-1 RA 與 DPP-4 抑制劑在沒有心血管疾病的第二型糖尿病患者中對 MACE 和截肢率的影響。

3.2 研究方法與材料

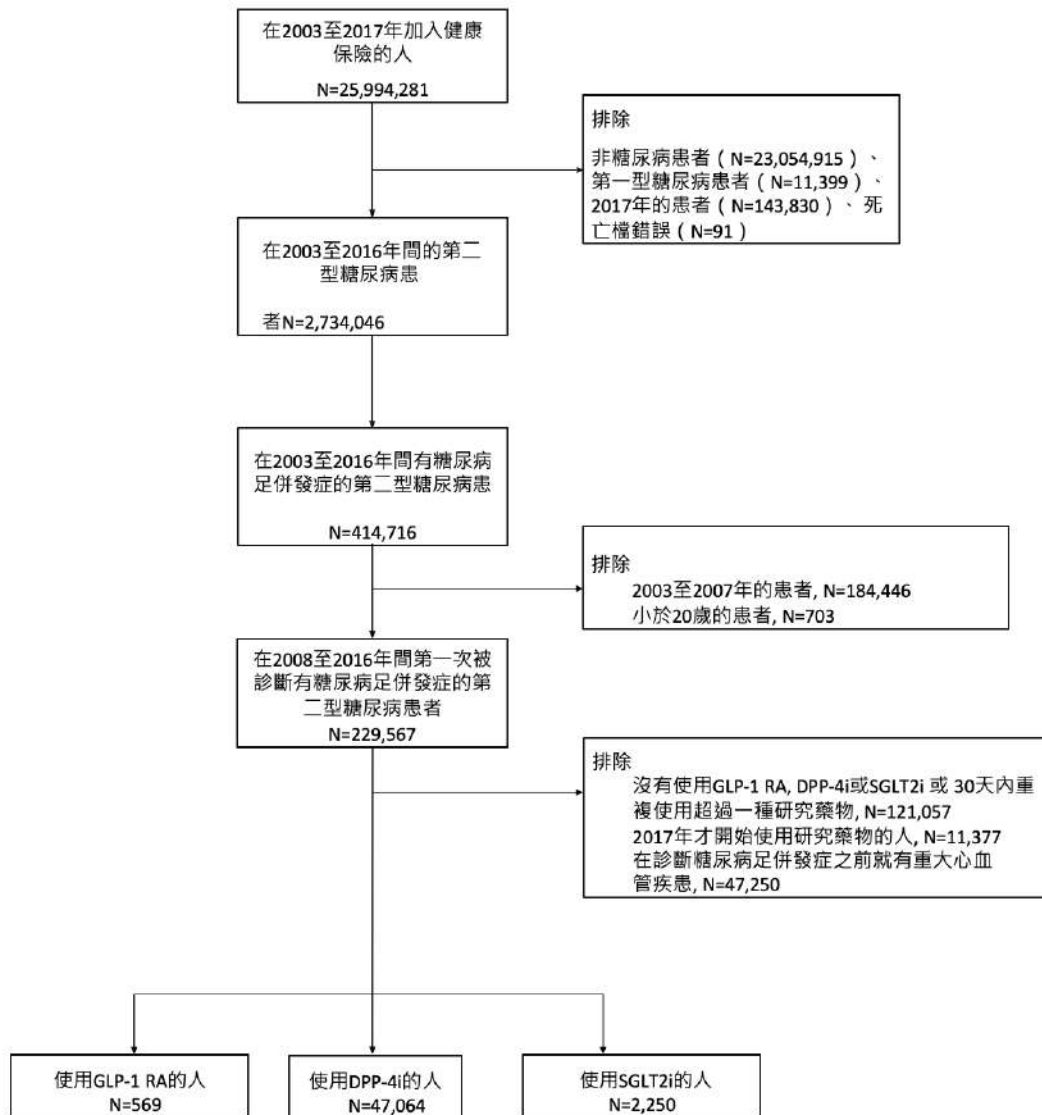
3.2.1 資料來源

此研究使用 2004 至 2017 年 NHIRD 資料，進行了這項回顧性縱向世代研究。

3.2.2 研究族群

本研究使用國際疾病分類第九和第十次修訂版 (ICD-9 和 ICD-10)，從 2003 年至 2017 年辨識所有 20 歲及以上的第二型糖尿病成人患者。糖尿病足病定義為糖尿病 PAD、糖尿病足部感染或糖尿病足潰瘍 (DFU)。本研究覆蓋從 2003 年

至 2017 年的 14 年期間。我們最初確定了從 2003 年至 2016 年間發展出糖尿病足病的第二型糖尿病患者，並跟進至 2017 年底，增加了一年的追蹤期以捕捉任何事件或結果。為了更精確地界定初次發生的糖尿病足病，此研究排除了 2003 年至 2007 年間被診斷的患者，確保在其首次診斷前至少 5 年內沒有糖尿病足部疾病的案例發生。排除了在被診斷出糖尿病足病前經歷過 MACE 或在指標日期前住院治療心衰的患者。同時也排除了治療不足 30 天以及在首次 MACE 事件、死亡或 2017 年底前 30 天內未使用 GLP-1 RA、DPP-4i 或 SGLT2i 或使用超過一種這些藥物的患者（圖六）。研究期間內治療開始日期被定為指標日期。研究期間（2008-2016）在台灣可用的 GLP-1 RA、DPP-4i 和 SGLT2i 的藥物包括：DPP-4i 包括 sitagliptin、saxagliptin、linagliptin、vildagliptin、alogliptin；GLP-1 RA 包括 liraglutide 以及 dulaglutide；SGLT2i 包括 Empagliflozin 和 Dapagliflozin。合併症是根據在糖尿病足部疾病診斷前 2 年內任何住院的前五個 ICD-9 和 ICD-10 代碼或超過兩次門診的前三個代碼來識別。死亡原因按照死亡登記資料庫定義。在診斷糖尿病足病後，接受 GLP-1 RA 或 SGLT2i 治療的患者通過傾向性得分匹配以 1:1 的比例與接受 DPP-4i 治療的患者匹配，考慮的特徵包括年齡、性別、高血壓、血脂異常、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、終末期腎病變和指標日期。



圖六、參與者選擇流程圖

3.2.3 主要結果量測

本研究的主要觀察指標為 MACE 發生率，包括非致命心肌梗塞、非致命中風、心臟衰竭住院及心因性死亡。次要觀察指標涵蓋非致命心肌梗塞、非致命中風、心臟衰竭住院、心因性死亡、全因死亡及截肢率。追蹤期從指標日期起至發生首個 MACE、死亡或 2017 年底結束，以最先發生的事件為止。此外，研究還

根據首次被診斷為 DFC 時是否有 PAD 和截肢的情況進行次族群分析。

3.2.4 統計方法

我們使用變異數分析和卡方檢驗來比較三個治療組的基本特徵。使用 Cox 比例風險模型來分析第 2 型糖尿病和糖尿病足病患者在糖尿病治療與 MACE 發生率之間的關係。結果以未調整的風險比 (HRs) 和 95% 信賴區間 (95% CIs) 呈現。使用傾向分數來匹配比較：DPP4i 對 GLP-1 RA 基礎治療和 DPP4i 對 SGLT2i 基礎治療，以最小化基本特徵的影響。在比較中，分別使用邏輯回歸模型從傾向分數估算中創建匹配對。同時，為基本特徵和 Cox 比例風險模型呈現匹配對。回歸模型中調整的混淆因素包括年齡、性別、高血壓、高血脂、腎病變、視網膜病變、周邊神經病變和指標日期。統計分析使用 SAS 軟體 (版本 9.4；SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 進行。兩側 p 值小於 0.05 被認為是顯著的。

3.3 結果

從 2003 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日，NHRID 共註冊了 2,734,046 名診斷為 2 型糖尿病的病患。本研究針對 2008 年至 2016 年間首次被診斷出糖尿病足病的 229,567 名患者。我們排除了在糖尿病足病發生前就經歷過 MACE 的個體，以及在研究結束前 30 天內未曾多於一次接受 GLP-1 RA、DPP-4i 或 SGLT2i 治療或這些治療的組合的患者。最終，我們納入了使用 GLP-1 RA 的 569 名患者、使

用 DPP-4i 的 47,064 名患者和使用 SGLT2i 的 2,250 名患者。這些患者的特徵在表四中有所呈現。在進行傾向分數匹配後，比較接受 GLP-1 RA 或 SGLT2i 治療的患者與接受 DPP4i 治療的患者，我們觀察到兩組之間在基本特徵上沒有顯著差異。

匹配後分析顯示，GLP-1 RA 治療的中位使用期限為 25.1 個月，與之相比，DPP-4i 的為 36.6 個月。同樣地，SGLT2i 與 DPP-4i 的使用期限分別為 15.9 個月和 18.3 個月。

表四、GLP-1 RA、DPP-4i 和 SGLT2i 使用者的研究人群的特性

	GLP-1 RA n=569	DPP4i n=47064	SGLT2i n=2250	p-value
年齡 (年)	53.19 ± 12.48	61.99 ± 12.37 ^a	57.28 ± 10.95 ^{a,b}	<0.001*
性別				0.016*
男性 (n, %)	280 (49.21)	25994 (55.23) ^a	1238 (55.02) ^a	
女性 (n, %)	289 (50.79)	21070 (44.77) ^a	1012 (44.98) ^a	
高血壓 (n, %)	50 (8.79)	4012 (8.52)	182 (8.09)	0.748
血脂異常 (n, %)	126 (22.14)	7792 (16.56) ^a	431 (19.16) ^b	<.0001*
糖尿病腎病變 (n, %)	45 (7.91)	3853 (8.19)	167 (7.42)	0.423
糖尿病視網膜病變 (n, %)	10 (1.76)	854 (1.81)	39 (1.73)	0.957
糖尿病神經病變 (n, %)	14 (2.46)	875 (1.86)	43 (1.91)	0.568
末期腎病變 (n, %)	5 (0.88)	1110 (2.36) ^a	2 (0.09) ^{a,b}	<.0001*

年齡以平均值±標準差呈現。連續變數透過獨立樣本 t 檢定分析，類別變數透過卡方檢定分析。

*p 值小於 0.05

^a 表示與 GLP-1 RA 使用者有顯著差異

^b 表示與 DPP4i 使用者有顯著差異

3.3.1 主要與次要結果

本研究的主要和次要結果在表五中展示。與 DPP-4i 使用者相比，SGLT2i 使用者在 MACE 中顯示出顯著差異，這一益處主要是由於降低了心衰住院 HHF 的比率（風險比率（HR）分別為 0.64 [95%CI, 0.46-0.88] 和 0.54 [95% CI, 0.35-0.83]）。DPP-4i 和 GLP-1 RA 使用者之間在主要或次要結果的比率上沒有顯著差異。此外，使用 SGLT2i 的患者與使用 DPP4i 的患者相比，截肢率較低（HR，0.44；95% CI，0.22-0.89； $P < .05$ ），如表五所示。

3.3.2 以 PAD 進行的次族群分析

在特定次群體的分析中，SGLT2i 在患有 PAD 的患者中對 HHF 的影響與 DPP-4i 相當。對於沒有 PAD 的患者，使用 SGLT2i 能有效降低 MACE 和 HHF 的風險，其風險比率分別為 0.56（95% CI：0.38-0.82）和 0.48（95% CI：0.29-0.8）。而無論是否存在 PAD 病史，使用 SGLT2i 或 GLP-1 RA 的患者截肢率均未增加。

3.3.3 以 LEA 進行的次族群分析

在未進行 LEA 的患者中，使用 SGLT2i 與使用 DPP-4i 的患者相比，次族群分析顯示在減少 MACE 和 HHF 方面達到了顯著效果，其風險比率分別為 0.65（95% CI：0.46-0.91）和 0.54（95% CI：0.35-0.85）。此外，前者的截肢率也顯著低於後者，風險比率為 0.28（95% CI：0.1-0.75， $p < 0.05$ ）。

		DPP4-inhibitor			DPP4-inhibitor			
		vs. SGLT2i			vs. GLP-1 RA			
事件		有事件的患者 數/總分析人數	危險比 (95% CI)	P 值		有事件的患者數/ 總分析人數	危險比 (95% CI)	P 值
重大不良心血管事件 (MACE)	DPP4i	104/2240	1	0.007*	DPP4i	52/569	1	0.802
(非致死性中風、非致死性心肌梗塞、心衰竭住院、心因性死亡)	SGLT2i	57/2240	0.64 (0.46 – 0.88)		GLP-1 RA	34/569	0.94 (0.61 – 1.48)	
次要終點, n								
非致死性心肌梗塞	DPP4i	0/2240	-	-	DPP4i	<3/569	1	0.704
	SGLT2i	0/2240	-		GLP-1 RA	<3/569	1.71 (0.11 – 27.37)	
非致死性中風	DPP4i	39/2240	1	0.469	DPP4i	20/569	1	0.482
	SGLT2i	28/2240	0.83 (0.51-1.37)		GLP-1 RA	19/569	1.26 (0.66 – 2.4)	
心衰竭住院	DPP4i	68/2240	1	0.005*	DPP4i	36/569	1	0.293
	SGLT2i	31/2240	0.54 (0.35-0.83)		GLP-1 RA	17/569	0.73 (0.4 – 1.32)	
心因性死亡	DPP4i	0/2240	-	-	DPP4i	0/569	-	-
	SGLT2i	0/2240	-		GLP-1 RA	0/569	-	
全因性死亡	DPP4i	0/2240	-	-	DPP4i	8/569	-	-
	SGLT2i	0/2240	-		GLP-1 RA	0/569	-	
截肢率	DPP4i	26/2240	1	0.022*	DPP4i	11/569	1	-
	SGLT2i	11/2240	0.44 (0.22 -0.89)		GLP-1 RA	3/569	0.46 (0.12-1.74)	0.253

表五、與 DPP4i 使用者相比，SGLT2i 與 GLP-1 RA 使用者的 MACE 與次要終點的 Cox 比例風險模型。

* p -value of <0.05

3.4 討論

3.4.1 第二型糖尿病與心血管疾病及糖尿病足病變：病因學與風險因子

第 2 型糖尿病顯著增加心血管疾病和動脈粥狀硬化性心血管疾病的風險，這主要是由於氧化壓力、胰島素抗性、內皮功能障礙、凝血功能失衡、血管損傷以及動脈粥狀硬化及其相關併發症等因素(73, 74)。它還與與缺血性心臟病無關的心臟衰竭有關，影響因素包括氧化壓力、鈣平衡受損、腎上腺素-醛固酮系統失衡和自主神經功能障礙(75, 76)。

DFU 主要由周邊神經病變、高足底壓力、足部創傷和畸形，以及下肢缺血和水腫等因素引起。大約 30% 的 DFU 患者還會同時伴隨有 PAD(77)。值得注意的是，超過 63% 的 DFU 病例出現神經病變、足部創傷和畸形的重要組合。此外，DFU 的癒合通常因高血糖引起的氧化壓力增加而受到影響，導致微血管損傷和傷口癒合結果不佳(78)。

3.4.2 SGLT2i 對第二型糖尿病心血管疾病和糖尿病足病變的影響

雖然 SGLT2i 和 GLP-1 RA 治療對於 2 型糖尿病患者的心血管疾病方面有多項益處，但其對糖尿病足病患者的影響尚不清楚。這項全國性的群體研究顯示：

(1) SGLT2i 使用者比 DPP4-i 使用者有較低的 MACE、HHF 和截肢率；(2) GLP-1 RA 和 DPP-4i 使用者的結果相似；(3) SGLT2i 只在沒有 PAD 或 LEA 歷史的患者中減少了 MACE 和 HHF 的風險；(4) 在有 PAD 或 LEA 歷史的患者

中，SGLT2i 未能降低截肢率。

一項統合分析顯示，SGLT2i 在有動脈粥狀硬化性心血管疾病的患者中降低了 MACE 和心血管死亡率，在不論是否有動脈粥狀硬化性心血管疾病的患者中皆可降低了 HHF 率(79)。這些好處可能來自於滲透性利尿、尿鈉增加以及對心臟重塑和內皮功能的正面影響。SGLT2i 還可能減少炎症、穩定斑塊、減少心臟纖維化並改善冠狀微血管功能(64, 80-83)。

在有多血管非阻塞性冠狀動脈狹窄及冠狀動脈旁路移植術後的患者中，SGLT2i 改善了包括降低整體死亡率和 MACE 的結果(82, 83)，同時增強了 β 細胞功能並降低了動脈粥狀硬化的風險(84)。在本研究中，接受 SGLT2i 治療的糖尿病足病患者沒有顯著降低 MACE 風險，但 HHF 風險略有降低，這與之前的研究相符。SGLT2i 對心臟和血管的不同作用機制可能解釋了這種 HHF 影響，與動脈粥狀硬化性心血管疾病的存在無關。

3.4.3 評估第二型糖尿病患者 SGLT2i 治療下的截肢風險

SGLT2i 使用對截肢風險的影響仍不明確。Adimadhyam 等人報告聲稱，使用 SGLT2i 的截肢風險略有增加，但統計上不顯著(85)。相對地，Heyward 等人進行的統合分析並未發現增加的截肢風險(86)。根據現實世界數據，與 DPP4i 和 GLP-1 RA 相比，SGLT2i 並未增加截肢風險，但與 metformin, sulfonylurea 以及 thiazolidinedione 相比，可能會增加些許風險(87)。值得注意的是，我們的研究包

括了有 PAD 病史的患者，結果顯示 SGLT2i 使用者的截肢率並未增加，實際上，沒有 PAD 病史的 SGLT2i 使用者的截肢率甚至低於 DPP4i 使用者。

3.4.4 GLP-1 RA 治療在第二型糖尿病中的心血管效益及其機制

GLP-1 RA 在 CVD 管理中有幾種潛在的作用機制，包括改善胰島素抗性、減重、降低血壓，以及減少血脂異常、氧化壓力和炎症。降低全身性炎症可能進一步緩解內皮功能障礙、動脈粥樣硬化和血小板聚集，並有助於穩定斑塊形成(88, 89)。先前的臨床研究顯示，GLP-1 RA 治療顯著降低了主要不良心血管事件和心因性死亡(88)。Mannucci 等人進行的統合分析指出，GLP-1 RA 在降低 MACE 和全因死亡的心血管益處主要觀察於有現有心血管疾病的患者(90)。然而，在臨床實際數據中，Longato 等人發現，與 DPP-4i 相比，GLP-1 RA 在沒有心血管疾病的患者仍有心血管方面的益處(91)。Sardu 等人強調了 GLP-1 RA 與傳統降糖藥物相比，在降低 HHF 方面的潛力(92)。然而，由於數據有限且觀察期短，本研究未能確認 GLP-1 RA 在糖尿病足病患者中進行主要心血管疾病預防的益處。需要進一步的研究來驗證 GLP-1 RA 治療管理 2 型糖尿病和預防心血管疾病的有效性。

3.5 研究限制

本研究存在幾項限制。首先，canagliflozin 在 2018 年才引進台灣，因此無法

評估在本研究時段內使用 canagliflozin 的患者的截肢率。第二，我們的研究包括了 569 名 GLP-1 RA 使用者、47,064 名 DPP4i 使用者和 2,250 名 SGLT2i 使用者。值得注意的是，DPP4i 組的規模遠大於其他組別，尤其是 GLP-1 RA 組的規模相對較小。鑑於本研究為非隨機、回顧性和觀察性研究，其本質上易受選擇偏差的影響。雖然已藉由使用傾向分數匹配並將治療開始時間定為指標日期來部分解決這一問題，但在解讀此結果時必須考慮這一方法學限制，並強調未來進行確認和可能擴展此發現的理想隨機化研究的必要性。第三，此研究排除了藥物劑量的資訊，以避免增加模型的複雜性，這可能會降低組間的匹配準確性。然而，承認這一限制至關重要，因為準確的劑量在內分泌治療中扮演著重要角色，影響治療結果和安全性。未來的研究應包括詳細的劑量資訊，以增強結果的穩健性和適用性。第四，自費購買的藥物未在保險系統中註冊，雖然這類患者數量可能很少，並可能鑑於樣本大小而可忽略，但這仍然是一個限制。第五，雖然血糖控制是 CVD 結果的重要因素，但由於缺乏數據，我們的模型中未能包括此因素。第六，患者和事件的數量相對較少，需要進行更大規模的研究來驗證我們的發現。

本研究刊登於Endocr Pract. 2024 Feb 5:S1530-891X(24)00062-4.圖片及表格均引用自此篇期刊(93) (doi: 10.1016/j.eprac.2024.01.016. Epub ahead of print. PMID: 38325629.)。

第四章 包含 GLP-1 receptor agonist 和基礎胰島素的治療方案，相較於預混型胰島素，可以減少食物對血糖波動的影響

4.1 背景

在糖尿病患者中，血糖控制的主要目標是維持平均血糖，這以糖化血色素 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 來表示，同時管理血血糖波動 (glycemic variability, GV) (94)。高 GV 高會增加氧化壓力和炎症(95, 96)，這可能是糖尿病心血管併發症的病因之一 (97)。

隨著技術的進步，連續性血糖監測 (Continuous glucose monitoring, CGM) 系統可以測量組織間液中的葡萄糖，這反映了血糖濃度(98)。通過評估葡萄糖波動並計算 GV 指數，醫生可以及時調整藥物以改善患者的治療效果(99, 100)。飲食對血糖變異性有顯著影響，無論是 1 型還是 2 型糖尿病患者，三個月的低碳水化合物飲食已被證明能減少 GV 和抗糖尿病藥物的需求(101, 102)。此外，碳水化合物、蛋白質和脂肪攝取量會影響糖尿病患者的血糖控制及心血管風險因子(103)。

糖尿病的治療方法多樣，目前有許多抗糖尿病藥物可供選擇。作為一個新類型的抗糖尿病藥物，GLP-1 RA 能降低食慾及體重並增加胰島素敏感性。作為新型抗糖尿病藥物之一，GLP-1 RA 能夠降低食慾、減輕體重並提高胰島素的敏感性。Bajaj 等人的研究指出，長效 GLP-1 RA 結合基礎胰島素的血糖波動低於基礎-追加胰島素、預混胰島素或基礎胰島素結合口服藥物(104)。然而，胰島素在

血糖控制中仍然至關重要，特別是對於第 2 型糖尿病和胰島 β 細胞功能失效的患者(105)。

雖然已有許多研究探討 GLP-1 RA，但尚無研究調查 GLP-1 RA 相較於預混胰島素方案對飲食成分和 CV 的影響。為了探討 GV、飲食攝入與糖尿病治療方案之間的關係，我們招募了 16 名使用預混胰島素治療的第 2 型糖尿病患者，並進行首次 CGM，同時記錄其飲食成分。接著，我們將治療方案改為 GLP-1 RA 結合基礎胰島素，並進行第二次 CGM。我們比較了治療變更前後的 GV 和飲食成分。本前瞻性研究旨在評估胰島素和 GLP-1 RA 對 GV 和飲食攝入的影響。

4.2 研究方法與材料

4.2.1 受試者

本研究共納入 16 名患有第二型糖尿病的患者（8 名女性和 8 名男性），這些患者接受了預混胰島素和其他口服降糖藥 (oral anti-diabetic drugs, OADs) 治療。納入標準包括能夠獨立或在家人幫助下配合記錄飲食日誌並願意接受 CGM 的患者。所有患者在開始時接受了首次 CGM 檢測。隨後，治療方案從預混胰島素轉換為相同劑量的 insulin glargine U300 和 liraglutide，並根據患者的反應調整或減少劑量。在轉換至基礎胰島素 (insulin glargine U300) 和 GLP-1 RA (liraglutide) 聯合治療方案三個月後，當患者的血糖相對穩定時，進行了第二次 CGM 檢測。

在研究期間，受試者保持日常的運動和飲食習慣。排除標準包括：(a) 嚴重

心血管疾病、(b) 流感感染病史、(c) 自體免疫疾病或代謝疾病、(d) 藥物或酒精濫用，以及 (e) 參與其他臨床研究。所有參與者的醫療紀錄均經過回顧性審查。本研究已獲得長庚紀念醫院 (CGMH) 倫理委員會 (IRB) 批准 (IRB 編號：201701492B0)。

4.2.2 飲食記錄

受試者及其家屬在認證營養師的指導下，學習如何記錄所有攝取食物的成分。他們需記錄食物的數量和種類，包括水果、零食、飲料和甜點，以及食物的烹調方式。營養師在 CGM 測試完成後，分析營養成分，包括碳水化合物、蛋白質和脂肪的重量及其提供的卡路里，並計算每種營養成分在每日總卡路里中的比例。最終，選用受試者有完整 24 小時 CGM 記錄的日子的飲食分析結果。

4.2.3 血糖監測

本研究使用的是 iPro™2 專業連續血糖監測系統 (美敦力公司)。CGM 傳感器針被插入受試者的腹部、臀部或手臂的皮下組織中。所有患者在家中進行大約 6 天的全天候監測，我們選取了完整 24 小時 CGM 數據的日子。傳感器每 10 秒檢測一次組織間液中的葡萄糖濃度，並每 5 分鐘生成一個平均值。由於葡萄糖從血清擴散到組織間液需要時間(106)，葡萄糖濃度變化會存在一定的時間延遲。因此，要求患者每天四次輸入指尖血糖值以校正讀數。CGM 能夠檢測到的組織間液葡萄糖濃度範圍是 40 到 400 mg/dL。如果數值超出這個範圍，CGM 的讀數將

顯示為 40 或 400 mg/dL。我們在 CGM 開始前的三個月內測量了 HbA1c，並在第一次和第二次 CGM 後再次測量。

4.2.4 血糖波動指數測量

在 CGM 結束後，數據被下載到 CareLink™ iPro 軟體（美敦力公司）中。多種參數用於表示血糖波動程度，包括標準差（standard deviation, SD）(107)、百分比變異係數（percentage coefficient of variation, %CV）(107)和平均血糖波動幅度（mean amplitude of glucose excursion, MAGE）(107)。血糖在 70 至 180 mg/dL 範圍內的時間被稱為「範圍內時間」（Time in range, TIR），大約是自我血糖監測（self-monitoring of blood glucose, SMBG）一半次數記錄在此範圍內。血糖超過 180 mg/dL（AUC 180）和低於 70 mg/dL（AUC 70）的曲線下面積（Area under curve, AUC）分別代表高血糖和低血糖的時期。AUC_t 和 AUC_n 分別代表總體和正常血糖水平（70-180 mg/dL）的 AUC (108)。根據血糖波動計算出的低血糖指數（low blood glucose index, LBGI）和高血糖指數（High blood glucose index, HBGI）分別代表低血糖和高血糖的風險(109)。M 值用於評估 GV(109)。連續重疊的網絡血糖波動（Continuous overlapping net glycemic action, CONGA）用作評估短期內血糖波動的指標。它評估不同設定間隔的一日內 GV(109)。例如，CONGA4 代表每 4 小時與前一間隔相比的血糖水平標準差。

4.2.5 統計分析

所有統計分析均使用 Windows 版本的 SPSS 統計軟件（版本 26.0；SPSS 公司，芝加哥，IL，美國）完成。兩種治療方案間的連續變量差異通過 Wilcoxon signed-rank test 計算。類別變項則使用 McNemar 卡方檢驗進行分析。線性混合模型被用來預測兩個連續變量中的單一變量反應。為了確定變量之間的關係強度，採用 Spearman 相關係數來測量兩個變量之間的關聯。統計顯著性的標準定義為 $p < 0.05$ 。

4.3 結果

所有患者均完成了在預混胰島素方案以及 GLP-1 RA 加基礎胰島素方案下的 CGM。兩次 CGM 之間的平均間隔時間為 67.5 天。參與者的年齡範圍為 44.2 至 85.5 歲，糖尿病平均病程為 10.8 年。表六中總結了所有參與者的人口學特徵。最常與預混胰島素和 GLP-1 RA 方案結合使用的口服降糖藥是 metformin，其使用比例分別為 56.3% 和 68.8%。

參與者在使用預混胰島素方案時所需的每日總胰島素劑量和基礎胰島素劑量均高於 GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案。在預混胰島素治療下，日胰島素劑量的中位數為 50 單位，而在 GLP-1 RA 結合基礎胰島素治療下則為 25 單位。預混胰島素方案中基礎胰島素的使用劑量較高。雖然在統計學上沒有顯著差異，但參與者在預混胰島素方案下的熱量攝取高於 GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案。在碳

水化合物、蛋白質和脂肪的攝取比例方面，兩種治療方案之間沒有顯著差異。

表六、使用預混胰島素方案和 GLP-1 RA 加基礎胰島素方案之研究人群的特性

	預混型胰島素方案 (n=16)	GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案 (n=16)	<i>p</i>
年齡 (y)	59.8 [50.3, 70.1]	-	-
性別, 男性 (n, %)	8(50)	-	-
體重 (kg)	71.5 [61.8, 84.5]	71.5 [61.8, 84.5]	0.500
身高 (cm)	164.8 [150.5, 169.8]	-	-
身體質量指數 (kg/m ²)	27.0 [25.0, 30.9]	-	-
疾病病程 (y)	10 [6, 14.5]	-	-
CGM 前之糖化血色素 (%, mmol/mol)	9.5 [8.7, 10.9] 80.3 [71.6, 95.6]	9.4 [8.3, 9.9] 78.7 [67.5, 85.0]	0.099
CGM 後之糖化血色素 (%, mmol/mol)	9.4 [8.3, 9.9] 78.7 [67.5, 85.0]	9.0 [7.8, 10.1] 74.9 [61.5, 86.6]	0.767
糖化血色素 CGM 前後差距 (%, mmol/mol)	-0.7 [-1.4, 0.2] -7.7 [-15.3, 2.2]	0 [-0.3, 0.3] 0 [-3.3, 3.0]	0.125
總日胰島素劑量 (U)	50.0 [45.3, 55.8]	25.0 [21.0, 33.0]	<0.001*

總日胰島素劑量/體重 (U/kg)	0.61 [0.52, 0.82]	0.36 [0.27, 0.43]	<0.001*
基礎胰島素劑量 (U)	35.0 [30.4, 38.9]	25.0 [21.0, 33.0]	0.001*
追加胰島素(U)	14.5 [13.1, 16.4]	0.0 [0.0, 0.0]	<0.001*
合併使用之口服降血糖藥			
Metformin (N, %)	9 (56.3)	11(68.8)	0.424
Sitagliptin (N, %)	4 (25)	0 (0)	0.012*
Dapagliflozin (N, %)	1 (6.3)	0 (0)	<0.001*
Acarbose (N, %)	2 (12.5)	2 (12.5)	0.004*
Pioglitazone (N, %)	0 (0)	1 (6.3)	<0.001*
Glimepiride (N, %)	0 (0)	1 (6.3)	<0.001*
營養素成分 (per day)			
碳水化合物 (%)	50.5 [46.0, 54.8]	50.5 [42.0, 53.8]	0.605
碳水化合物 (g)	158.4 [143.0, 175.6]	143.3 [118.6, 168.3]	0.163
蛋白質 (%)	14.7 [13.1, 16.0]	15.1 [13.6, 18.0]	0.148
蛋白質 (g)	48.4 [34.4, 60.7]	41.5 [32.2, 58.0]	0.569
脂肪 (%)	34.6 [32.1, 38.4]	35.7 [31.6, 40.0]	0.717
脂肪 (g)	48.9 [36.7, 64.1]	45.3 [30.4, 63.3]	0.289
每日平均卡路里 (kcal)	1228.0 [1038.6, 1499.5]	1231.0 [879.5, 1412.6]	0.179
每公斤的卡路里攝取 (kcal/kg)	16.6 [14.1, 21.3]	17.0 [12.6, 19.9]	0.215

碳水化合物 (g) / 體重 (kg)	2.01 [1.88, 2.56]	2.05 [1.58, 2.39]	0.215
蛋白質 (g) / 體重 (kg)	0.58 [0.53, 0.86]	0.61 [0.55, 0.79]	0.796
脂肪 (g) / 體重 (kg)	0.68 [0.53, 0.88]	0.65 [0.43, 0.80]	0.469

年齡、體重、身高、身體質量指數、疾病病程、糖化血色素、胰島素劑量、營養素成份以中位數[第一四分位數, 第三四分位數]來表示。

連續變項以 Wilcoxon signed-rank test 分析，類別變相以 McNemar's Chi-square test 分析。

Abbreviation: GLP-1 RA: glucagon-like peptide 1 receptor agonist; CGM: continuous glucose monitoring

在 GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案下，全天的 SD、CV、MAGE、CONGA2 和 CONGA4 指數均低於預混胰島素方案。然而，兩種方案在夜間血糖波動性指標上沒有顯著差異（見表七）。在預混胰島素方案中，每增加 1% 的碳水化合物攝取比例，MAGE 和 SD 分別增加 2.699 mg/dL 和 1.324 mg/dL。相反，每增加 1% 的脂肪攝取比例，MAGE 和 SD 分別減少 3.487 mg/dL 和 1.595 mg/dL。每增加 1% 的蛋白質攝取比例，CV 則減少 0.021%（見表八）。總而言之，碳水化合物攝取比例增加與 SD 和 CV 的增加呈現中度正相關（ $r=0.366$ 和 0.420 ， $p<0.05$ ）。然而，蛋白質和脂肪攝取比例的增加則與 CV 的降低呈現中度負相關（ $r=-0.423$ 和 -0.363 ， $p<0.05$ ）。此外，MAGE、SD 和 CV 與年齡及糖尿病病程長度呈現中度正相關。

表七、全日及夜間血糖波動性指數結果

	預混型胰島素方案 (n=16)	GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案 (n=16)	<i>p</i>
全天時段 (0:00-24:00)			
SD	43.9 [34.4, 60.6]	36.0 [27.7, 47.5]	0.017*
CV	0.24 [0.21, 0.29]	0.20 [0.15, 0.26]	0.046*
MAGE	114.2 [91.4, 151.4]	78.7 [66.8, 124.8]	0.006*
AUC _t	50869.2 [44430.2, 66563.7]	53484.3 [41642.7, 59404.7]	0.918
AUC ₁₈₀	31850.4 [15978.1, 55968.9]	34434.3 [12336.0, 46503.3]	0.535
AUC _n	18672.2 [9534.4, 28527.5]	19419.5 [13836.7, 28965.2]	0.408
AUC ₇₀	0.0 [0.0, 175.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.674
LBGI	0.07 [0.00, 0.41]	0.00 [0.00, 0.18]	0.463
HBGI	9.68 [5.41, 20.28]	9.46 [4.14, 14.48]	0.535
M-value	23.47 [13.12, 45.15]	18.45 [10.49, 27.86]	0.088
CONGA1	28.07 [23.33, 39.29]	23.25 [19.93, 34.58]	0.079
CONGA2	42.80 [35.88, 56.29]	36.45 [31.46, 54.49]	0.049*
CONGA4	56.94 [45.81, 70.33]	50.49 [38.80, 62.95]	0.020*
TIR	39.0 [24.1, 71.7]	52.6 [31.4, 77.6]	0.305

夜間時段 (00:00-06:00)

SD	14.8 [9.3, 20.2]	11.5 [9.39, 19.9]	0.605
CV	0.09 [0.08, 0.13]	0.07 [0.06, 0.13]	0.796
MAGE	34.9 [23.1, 50.4]	32.9 [25.1, 60.0]	0.642
AUC _t	11771.3 [8691.5, 14551.0]	11015.0 [8383.6, 12973.3]	0.569
AUC ₁₈₀	3822.2 [260.1, 12524.9]	2262.3 [13.6, 6654.3]	0.363
AUC _n	6176.7 [2794.0, 8419.7]	7392.8 [5662.3, 8730.4]	0.278
AUC ₇₀	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.715
LBGI	0.09 [0.00, 0.59]	0.00 [0.00, 0.51]	0.552
HBGI	6.24 [1.32, 14.17]	4.31 [0.86, 8.44]	0.379
M-value	8.96 [5.01, 22.66]	7.71 [3.32, 15.82]	0.408
CONGA1	13.20 [9.52, 16.57]	10.61 [8.53, 13.21]	0.438
CONGA2	14.12 [11.61, 19.84]	12.58 [10.17, 16.80]	0.234
CONGA4	11.64 [9.15, 13.36]	9.87 [8.08, 14.26]	0.642

血糖波動指數以 median [Q1, Q3]表示。

連續變項以 Wilcoxon signed-rank test 分析

*表示 p value <0.05

Abbreviation: SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; MAGE: mean amplitude of glycemic excursions; AUC: area under curve; LBGI: low blood glucose index; HBGI: high blood glucose index; M-value: weighted average of glucose value; CONGA: continuous overlapping net glycemic action; TIR: time in range

參數	平均血糖波動幅度 (mg/dl)								
	總人次 (n=32)			預混型胰島素方案 (n=16)			GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案 (n=16)		
變數	β	95% CI of β	<i>P</i>	β	95% CI of β	<i>P</i>	β	95% CI of β	<i>P</i>
碳水化合物 (%)	1.141	(-0.481,2.763)	0.168	2.699	(0.067,5.332)	0.045*	0.918	(-1.567, 3.404)	0.441
蛋白質 (%)	-6.494	(-12.124, -0.865)	0.023*	-3.462	(-14.797,7.873)	0.523	-2.267	(-11.893, 7.358)	0.621
脂肪 (%)	-1.092	(-3.013, 0.827)	0.264	-3.487	(-6.529 , -0.446)	0.028*	-1.076	(-4.028, 1.876)	0.448
碳水化合物 (gram/kg)	14.80	(-11.941,41.546)	0.278	16.77	(-28.008,61.556)	0.435	11.49	(-30.454,53.428)	0.566
蛋白質 (gram/kg)	-51.39	(-123.139,20.357)	0.160	-47.77	(-159.053,63.518)	0.373	-18.49	(-123.15,86.172)	0.711
脂肪 (gram/kg)	-26.80	(-82.136,28.523)	0.342	-67.82	(-146.583,10.939)	0.086	-23.13	(-107.945, 61.689)	0.568

參數	標準差 (mg/dl)								
	總人次 (n=32)			預混型胰島素方案 (n=16)			GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案 (n=16)		
變數	β	95% CI of β	<i>P</i>	β	95% CI of β	<i>p</i>	β	95% CI of β	<i>p</i>
碳水化合物 (%)	0.440	(-0.165,1.045)	0.154	1.324	(0.409,2.239)	0.008*	0.266	(-0.704,1.235)	0.566
蛋白質 (%)	-2.768	(-4.786,-0.750)	0.007*	-2.854	(-7.023,1.315)	0.164	-1.155	(-4.849,2.539)	0.513
脂肪 (%)	-0.369	(-1.085,0.347)	0.312	-1.595	(-2.677-0.513)	0.007*	-0.263	(-1.419,0.892)	0.632
碳水化合物 (gram/kg)	4.874	(-5.153,14.901)	0.340	8.475	(-8.677,25.627)	0.307	4.403	(-11.806,20.612)	0.570
蛋白質 (gram/kg)	-17.00	(-44.015,10.019)	0.217	-21.63	(-64.482,21.213)	0.297	-3.635	(-44.228,36.959)	0.851
脂肪 (gram/kg)	-5.428	(-26.362,15.469)	0.610	-25.17	(-56.163,5.821)	0.103	-4.297	(-37.377,28.782)	0.785

參數	百分比變異係數 (%)								
	總人次 (n=32)			預混型胰島素方案 (n=16)			GLP-1 RA 結合基礎胰島素方案 (n=16)		
變數	β	95% CI of β	<i>p</i>	β	95% CI of β	<i>p</i>	β	95% CI of β	<i>p</i>
碳水化合物 (%)	0.003	(0.0007,0.006)	0.011*	0.004	(0,0.009)	0.061	0.003	(-0.001,0.006)	0.120
蛋白質 (%)	-0.013	(-0.023,-0.003)	0.013*	-0.021	(-0.036,-0.006)	0.009*	-0.004	(-0.019,0.011)	0.566
脂肪 (%)	-0.004	(-0.007,-0.0002)	0.032*	-0.004	(-0.01,0.002)	0.158	-0.004	(-0.008,0.001)	0.095
碳水化合物 (gram/kg)	0.006	(-0.041,0.052)	0.806	0.001	(-0.075,0.078)	0.971	-0.002	(-0.593,0.553)	0.941
蛋白質 (gram/kg)	-0.134	(-0.243,-0.025)	0.016*	-0.187	(-0.346,-0.029)	0.023*	-0.1	(-0.254,0.054)	0.186
脂肪 (gram/kg)	-0.097	(-0.182,-0.012)	0.025*	-0.113	(-0.245,0.018)	0.085	-0.105	(-0.225,0.014)	0.080

表八、營養成分對 MAGE、SD 和 CV 的影響，以 β 為標準化係數的線性混合模型 (Linear mixed model) 分析

*表示 $p \text{ value} < 0.05$

當參與者從預混胰島素方案轉換到 GLP-1 RA 與基礎胰島素方案後，平均 MAGE、SD 和 CV 值顯著下降，從 114.2 mg/dL 降至 78.7 mg/dL，從 43.9 mg/dL 降至 36.0 mg/dL，以及從 0.24% 降至 0.20%（見表七）。然而，食物攝取對血糖波動的影響僅在日間觀察到，夜間的 MAGE、SD 或 CV 未顯著減少。雖然在統計上未達顯著性，但參與者轉換到 GLP-1 RA 與基礎胰島素方案後，TIR 比率從 45.1% 上升到 52.9%。在預混胰島素方案和基礎胰島素加 GLP-1 RA 方案中，碳水化合物的卡路里比率與 TIR 的相關係數分別為 -0.224 和 -0.044，這些結果在統計學上沒有顯著意義。

4.4 討論

本次試驗研究使用 CGM 和飲食記錄，分析了預混胰島素或 GLP-1 RA 加基礎胰島素方案中的飲食成分、GV 和抗糖尿病治療之間的關聯性。報告指出，GLP-1 RA 能通過增加胰島素分泌和胰島素敏感性，以及減少食慾和體重來改善血糖控制(110)。儘管如此，胰島素仍是最有效的降血糖藥物。因此，對於血糖水平急劇上升或糖尿病控制不佳的患者，胰島素是首選治療方案(111)，雖然這會增加低血糖風險。胰島素也是食慾調節劑(112)，能夠減少食慾，但它們的代謝過程會導致體重增加(113, 114)，進而導致更高的血糖波動 (115)。

在這項研究中，兩種治療方案在營養成分和每日總熱量攝取上沒有顯著差異，但預混胰島素方案下的日熱量攝取較低。然而，由於樣本量小，難以評估這些差

異的顯著性。此外，胰島素具有抑制食慾的效果，儘管中樞胰島素抗性可能會降低這種效果(116)。與預混胰島素方案相比，Liraglutide 結合基礎胰島素治療方案與每日總胰島素劑量和基礎胰島素劑量的減少有關(基礎胰島素劑量中位數從 35 減至 25 單位)。Carris 等人回顧的研究顯示，Liraglutide 結合基礎胰島素可以降低基礎胰島素劑量、體重及低血糖風險(116)。在轉換至基礎胰島素結合 GLP-1 RA 治療方案後，對 OAD 進行了調整。由於 DPP4i 和 GLP-1 RA 的藥物機制相似及台灣健保的限制（不能同時使用 GLP-1 RA 和 SGLT2 抑制劑），在轉換治療方案時必須調整 OAD。然而，這些結果仍反映了現實情況，並為臨床醫師提供建議。

本研究發現，營養成分會影響 GV，特別是在使用預混胰島素治療期間。碳水化合物攝取比例增加會提高 GV，而蛋白質和脂肪攝取比例增加則會降低 GV。目前僅有少數研究探討了營養素與 GV 之間的關聯性。Tay 等人發現，在第 2 型糖尿病患者中，低碳水化合物飲食相比高碳水化合物飲食能減少 CONGA1 和糖尿病藥物需求(102)。Thomsen 等人研究顯示，高蛋白低碳水化合物飲食可替代傳統糖尿病飲食，並降低 GV 指數 36 – 45%(117)。先前的研究也證明，蛋白質攝取比例越高，MAGE 水平越低(118)。Mori 等人進一步證明，與高碳水化合物流質飲食相比，低碳水化合物、高單不飽和脂肪酸飲食可以穩定 GV 並降低 HbA1c(119)。其他研究顯示，與預混胰島素方案相比，基礎胰島素加 GLP-1 RA（如 exenatide 或 liraglutide）的方案可降低標準差，這與本研究結果一致(104)。

無論是與基礎胰島素結合還是多次每日胰島素注射結合，liraglutide 都能增加全天或夜間的 TIR (120)。即使不與 GLP-1 RA 結合，基礎胰島素相比預混胰島素也能降低 GV (121)。總之，食物的營養成分會影響 GV，而 GLP-1 RA 和基礎胰島素均能降低 GV。

年齡和糖尿病病程與 MAGE、CV 和 SD 呈中度正相關，這表明隨著糖尿病病程的延長和年齡的增長，血糖變異性指數會增加。這一結果與許多先前的研究一致。Tong 等人的研究顯示，HbA1c 水平高於 7% 的第 2 型糖尿病患者，其糖尿病病程較長，血糖變異性指數也較高(122)。Gude 等人(123) 注意到，隨著年齡增長，血糖變異性指數有所增加。在退伍軍人糖尿病成果研究中，204 名接受胰島素治療的第 2 型糖尿病患者進行了為期 8 週的血糖自我監測，隨訪結果顯示，年齡較大和胰島素治療時間較長的患者 GV 較高(124)。然而，Noyes 等人在涉及 10,130 名第 2 型糖尿病患者的病例對照研究中報告了相反的發現；這一組研究顯示，年輕參與者的 HbA1c 變異性較高(125)。CGM 提供的是短期內的精確測量，而 HbA1c 變異性則反映了更長時間內的平均血糖變異，因此二者有所不同。

4.5 研究限制

這項初步研究有幾個限制。首先，樣本量相對較小。其次，兩次 CGM 之間的間隔不足以顯示 HbA1c 的變化趨勢。第三，未對參與者的日常體育活動進行干預，因此無法評估運動的影響。第四，未計算食物的升糖指數。第五，儘管 β

細胞功能衰退可能會影響 GLP-1 RA 的降糖效果，但由於這是一項回顧性研究且 C-peptide 並非常規檢查，因此本研究中缺乏完整的 C-peptide 數據。然而，這項研究可以為未來探索新的和改進的抗糖尿病治療方案提供基礎。

本研究刊登於Eur J Med Res. 2022 Dec 3;27(1):273.圖片及表格均引用自此篇
期刊(126) (doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00892-9>)

第五章 結論與未來展望

第二章研究評估了使用 SGLT2i 發生生殖泌尿道感染的危險因子，使用 SGLT2i 首次出現 UTI 的比率為 3.43%，GTI 的比率為 0.04%。UTI 的風險因素包括年齡 <65 歲、女性、HbA1c $\geq 9\%$ 、eGFR <60 ml/min/1.73 m²、UACR ≥ 30 mg/g、糖尿病微血管併發症史和情緒障礙。未發現 GTI 的顯著風險因素。如果第二型糖尿病患者使用 SGLT2i 後首次出現 UTI，則復發性 UTI 的風險增加到 28.2%。復發性 UTI 的風險因素包括 eGRF <45 ml/min/1.73 m²、CHD 和情緒障礙。這些結果可以幫助臨床醫生進一步評估復發性 GUTI 的風險與 SGLT2i 使用益處之間的平衡，尤其是在有多重共病的患者中。

第三章研究針對最初診斷出患有 DFC 的患者中，SGLT2i 治療在降低 MACE 和 HHF 方面表現出潛力，特別是在那些之前未經歷過 MACE 的患者中。這種治療同樣似乎能在沒有 LEA 病史的患者中降低截肢率。然而，對於有 PAD 的患者，SGLT2i 與 DPP-4i 組之間的截肢率相當。

第四章藉由連續血糖監測，比較基礎胰島素合併 GLP-1 RA 與一日兩次預混型胰島素方案的血糖波動度與參與者飲食營養素的成份比例，其結果顯示 GLP-1 RA 結合基礎胰島素的治療方案可以比一日兩次預混型胰島素方案更好地穩定血糖變異，尤其是在白天，儘管發現營養成分和卡路里的消耗在兩種治療方案並沒有顯著影響。

未來的研究展望包括：

1. 深入研究在不同族群 SGLT2i 造成感染的危險因子：進一步分析，在使用 SGLT2i 後有生殖泌尿道感染的參與者，再接受第二次 SGLT2i 的治療，有 28.2% 的人會再發生感染，但有 71.8% 的人不會，分析這兩個族群中，是什麼因素的差異而有這樣不同的結果。以確定 SGLT2i 使用的安全性和預防措施，讓臨床醫師在使用 SGLT2i 能夠更有把握選擇適合的族群，減少併發症的產生。
2. 完善藥物組合的長期效果研究：未來研究應該著重於不同藥物組合（如 SGLT2 抑制劑與 GLP-1 RA 的結合使用）對血糖控制的長期影響，特別是對於血糖波動的穩定性和心血管疾病風險的降低。
3. 研究飲食和藥物效果之間的交互影響：可以以上研究為模板，進行更多前瞻性研究以了解在有不同慢性病的患者，不同飲食組成（如低碳飲食或高蛋白飲食），搭配不同的藥物（例如：SGLT2 抑制劑和 GLP-1 RA），對於血糖控制，血糖波動的影響。
4. 開發個性化治療方案：利用患者的不同基因表現、生活方式和飲食習慣資訊，開發更個性化的治療計劃。這包括對患者進行更詳細的代謝特徵分析，以制定最適合其特定需要的藥物組合和飲食建議。

第六章 參考資料

1. Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:387.
2. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
3. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulintropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulintropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):912-7.
4. Marks V. The early history of GIP 1969-2000: From enterogastrone to major metabolic hormone. *Peptides*. 2020;125:170276.
5. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301-7.
6. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
7. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-42.
8. J Eng WAK, L Singh, G Singh, J P Raufman. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 1992;267(11):7402-5.

9. R Göke HCF, T Linn, H Schmidt, M Krause, J Eng, B Göke. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 1993;268(26):19650-5.
10. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(15):1460-70.
11. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:101102.
12. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2024;32(1):117-27.
13. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Rev Diabet Stud. 2014;11(3-4):202-30.
14. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(2):207-18.
15. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. Eur Heart J. 2022;43(11):1029-30.
16. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(4):700-10.
17. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:161-74.
18. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.

19. American Diabetes Association Professional Practice C. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S78.
20. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1010693.
21. Dong B, Lv R, Wang J, Che L, Wang Z, Huai Z, et al. The Extraglycemic Effect of SGLT-2is on Mineral and Bone Metabolism and Bone Fracture. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:918350.
22. Cheng CL, Kao YH, Lin SJ, Lee CH, Lai ML. Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(3):236-42.
23. Lu TH, Lee MC, Chou MC. Accuracy of cause-of-death coding in Taiwan: types of miscoding and effects on mortality statistics. *Int J Epidemiol*. 2000;29(2):336-43.
24. Tsai MS, Lin MH, Lee CP, Yang YH, Chen WC, Chang GH, et al. Chang Gung Research Database: A multi-institutional database consisting of original medical records. *Biomed J*. 2017;40(5):263-9.
25. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014;40(6 Suppl 1):S4-S11.
26. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124(2):509-14.
27. Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A,

- et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1927-32.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
29. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
31. Lamos EM, Hedrington M, Davis SN. An update on the safety and efficacy of oral antidiabetic drugs: DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(8):691-701.
32. Halimi S, Verges B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2014;40(6 Suppl 1):S28-34.
33. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:129-36.
34. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):501-5.
35. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):513-6.
36. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract

infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):373-81.

37. M Gutiérrez Lorenzo LYR, VT Lorenzo, MJ Morales Lara. 4CPS-013

Discontinuation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors due to recurrent genitourinary infections. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2018;25(A47).

38. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2(5).

39. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74.

40. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(4):248-56.

41. Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med.* 2014;126(3):16-34.

42. Radholm K, Zhou Z, Clemens K, Neal B, Woodward M. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(2):263-6.

43. Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):434-8.

44. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1237-50.

45. Milder TY, Stocker SL, Day RO, Greenfield JR. Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Drug Saf.* 2020;43(12):1211-21.
46. Fralick M, MacFadden DR. A hypothesis for why sodium glucose co-transporter 2 inhibitors have been found to cause genital infection, but not urinary tract infection. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):755-8.
47. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):5-14.
48. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2002;25(Supplement 1):S28-S32.
49. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord.* 2016;18(5):404-9.
50. Stantiford EM, Echeverría Hernández N, De la Torre Brasas F, Pecero García O, Duque Domínguez A, Lázaro Redondo MM, et al. 698 – Urinary tract infection and mental illness. *European Psychiatry.* 2013;28.
51. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):2824.
52. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation.* 2001;103(8):1064-70.
53. Cowan LT, Buck B, Schwind JS, Lutsey PL, Pankow JS, Matsushita K, et al. Triggering of cardiovascular disease by infection type: The Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Int J Cardiol.* 2021;325:155-60.

54. Mathieu P, Pibarot P, Despres JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):285-302.
55. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Current Prostate Reports.* 2006;4(3):127-31.
56. Nseir W, Farah R, Mahamid M, Sayed-Ahmad H, Mograbi J, Taha M, et al. Obesity and recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2015;41:32-5.
57. Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Davis TM. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2005;48(7):1288-91.
58. Funfstuck R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S72-7.
59. Paletta NJ, Wang AK, Miller BJ. Recurrent urinary tract infections in psychotic mood disorders. *Schizophr Res.* 2017;184:137-8.
60. Lin Y-H, Lin C-H, Huang Y-Y, Tai A-S, Fu S-C, Chen S-T, et al. Risk factors of first and recurrent genitourinary tract infection in patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022;186.
61. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig.* 2014;5(3):265-75.
62. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58.

63. Marfella R, D'Onofrio N, Trotta MC, Sardu C, Scisciola L, Amarelli C, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors improve cardiac function by reducing JunD expression in human diabetic hearts. *Metabolism*. 2022;127:154936.
64. Salvatore T, Caturano A, Galiero R, Di Martino A, Albanese G, Vetrano E, et al. Cardiovascular Benefits from Gliflozins: Effects on Endothelial Function. *Biomedicines*. 2021;9(10).
65. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:22-33.
66. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(1):e4-e5.
67. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, Mosenzon O, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734-47.
68. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med*. 2017;49(2):106-16.
69. Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, Liu PH, Hung SY, Lee SR, et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000795.
70. Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, Davis WA, Thompson MM, Ray KK, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(11):2906-12.
71. Dalui SK, Chakraverty R, Yasmin N, Pattanaik S, Pandit K, Chatterjee S. Effects of DPP4 Inhibitors on Renal Outcomes in Diabetes Mellitus: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(4):283-92.
72. Khalse M, Bhargava A. A Review on Cardiovascular Outcome Studies of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):689-95.
 73. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease. *Jama.* 1979;241(19).
 74. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003;108(12):1527-32.
 75. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S196-S200.
 76. Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):349-57.
 77. Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(3):154-9.
 78. Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):554-61.
 79. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *The Lancet.* 2019;393(10166):31-9.
 80. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019;131(2):82-8.
 81. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17.

82. Sardu C, Massetti M, Testa N, Martino LD, Castellano G, Turriziani F, et al. Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) in Patients With Ischemic Heart Disease (IHD) Treated by Coronary Artery Bypass Grafting via MiECC: Inflammatory Burden, and Clinical Outcomes at 5 Years of Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2021;12:777083.
83. Sardu C, Trotta MC, Sasso FC, Sacra C, Carpinella G, Mauro C, et al. SGLT2-inhibitors effects on the coronary fibrous cap thickness and MACEs in diabetic patients with inducible myocardial ischemia and multi vessels non-obstructive coronary artery stenosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):80.
84. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26.
85. Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, Smith Marsh DE, Layden BT, Schumock GT. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2792-9.
86. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234065.
87. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1190-8.
88. Tuttle KR, Neumiller JJ, Alicic RZ, Cox EJ. Clinical Evidence and Proposed Mechanisms for Cardiovascular and Kidney Benefits from Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *US Endocrinology.* 2020;16(2):80-7.
89. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of

- cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157.
90. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):203-11.
 91. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Better cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):74.
 92. Sardu C, Paolisso P, Sacra C, Santamaria M, de Lucia C, Ruocco A, et al. Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):137.
 93. Lin YH, Lin CH, Lin YC, Huang YY, Tai AS, Fu SC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Hospitalization for Heart Failure and Amputation Rate Compared With Incretin-Based Therapy in Patients With Diabetic Foot Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Endocr Pract*. 2024.
 94. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S66-S76.
 95. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, Bauer JA. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(10):1129-33.
 96. Rodrigues R, de Medeiros LA, Cunha LM, Garrote-Filho MDS, Bernardino Neto M, Jorge PT, et al. Correlations of the glycemic variability with oxidative stress and

- erythrocytes membrane stability in patients with type 1 diabetes under intensive treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:153-60.
97. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(3):339-51.
 98. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(2):181-7.
 99. Lu M, Zuo Y, Guo J, Wen X, Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurement in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12138.
 100. Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, Martensson J, Schultz MJ, Taccone FS, et al. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit Care.* 2017;21(1):197.
 101. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, Damm-Frydenberg C, Jensen JB, Floyel T, et al. Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1680-8.
 102. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):780-90.
 103. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(3):505-16.
 104. Bajaj HS, Venn K, Ye C, Patrick A, Kalra S, Khandwala H, et al. Lowest Glucose Variability and Hypoglycemia Are Observed With the Combination of a GLP-1 Receptor Agonist and Basal Insulin (VARIATION Study). *Diabetes Care.*

2017;40(2):194-200.

105. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine*. 2013;43(3):529-34.

106. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1006-15.

107. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther*. 2019;36(3):579-96.

108. Ugi S, Maegawa H, Morino K, Nishio Y, Sato T, Okada S, et al. Evaluation of a Novel Glucose Area Under the Curve (AUC) Monitoring System: Comparison with the AUC by Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):326-33.

109. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-8.

110. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*. 2018;100:61-7.

111. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2014;311(22):2315-25.

112. Abdalla MM. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul*. 2017;51(1):52-70.

113. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1008-19.

114. Brown A, Guess N, Dornhorst A, Taheri S, Frost G. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done? *Diabetes Obes*

Metab. 2017;19(12):1655-68.

115. Salkind SJ, Huizenga R, Fonda SJ, Walker MS, Vigersky RA. Glycemic variability in nondiabetic morbidly obese persons: results of an observational study and review of the literature. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(5):1042-7.

116. Carris NW, Taylor JR, Gums JG. Combining a GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations. *Drugs*. 2014;74(18):2141-52.

117. Thomsen MN, Skytte MJ, Astrup A, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, et al. The clinical effects of a carbohydrate-reduced high-protein diet on glycaemic variability in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;39:46-52.

118. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Hustead DS, Hegazi RA, et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(6):419-25.

119. Mori Y, Ohta T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diets on diurnal glucose variability and insulin dose in type 2 diabetes patients on tube feeding who require insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):762-7.

120. Sofizadeh S, Imberg H, Olafsdottir AF, Ekelund M, Dahlqvist S, Hirsch I, et al. Effect of Liraglutide on Times in Glycaemic Ranges as Assessed by CGM for Type 2 Diabetes Patients Treated With Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2115-30.

121. Wang H, Zhou Y, Wang Y, Cai T, Hu Y, Jing T, et al. Basal Insulin Reduces Glucose Variability and Hypoglycaemia Compared to Premixed Insulin in Type 2 Diabetes Patients: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring Systems. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:791439.

122. Tong CV, Mohd Noor N, Mohamad M. Glycemic Variability among Older

- Adults with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2016;07(02).
123. Gude F, Diaz-Vidal P, Rua-Perez C, Alonso-Sampedro M, Fernandez-Merino C, Rey-Garcia J, et al. Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):780-90.
124. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Hoffman RM. Sources of glucose variability in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(4):451-6.
125. Noyes JD, Soto-Pedre E, Donnelly LA, Pearson ER. Characteristics of people with high visit-to-visit glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(2):262-9.
126. Lin YH, Lin CH, Huang YY, Chen HY, Tai AS, Fu SC, et al. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):273.