

專家評論

糖尿病的藥物治療

毛蓓領（藥理學博士、和信內科主治醫師）

這篇民眾教育的材料豐富，也值得醫療人員研讀。然而，或許是因為演講對象為一般民眾之故，因此沒有說明糖尿病的藥物治療。為了醫療人員研讀方便起見，筆者在此補充藥理學方面的資料。

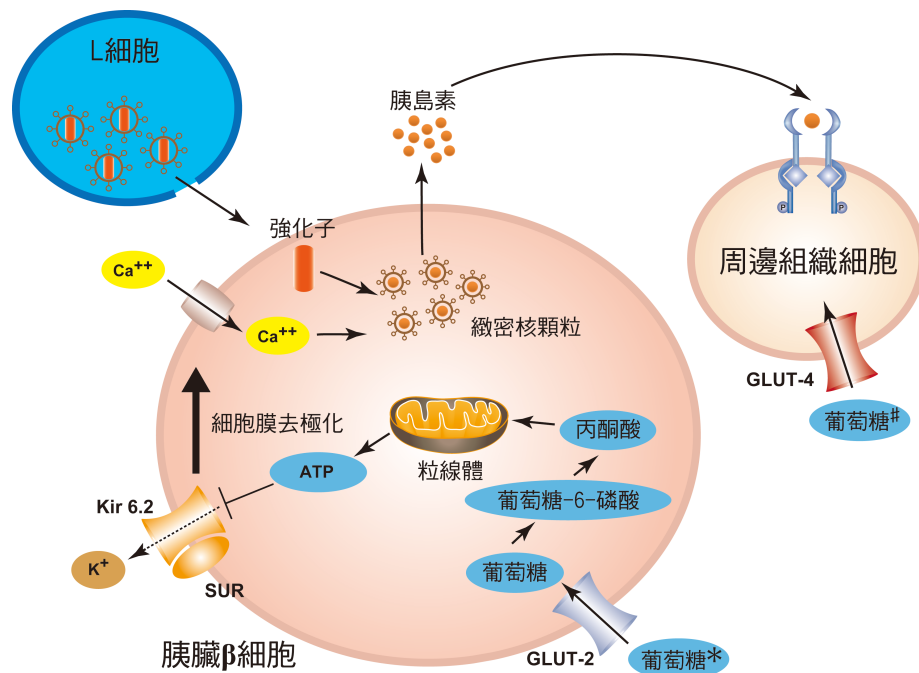
由血糖出現的角度來看，首先是葡萄糖進入血液（由食物中吸收或由肝臟製造再釋出），接著是胰臟β細胞受血糖刺激而釋出原先已製造好並已貯存的胰島素，最後是胰島素作用在周邊組織，以便細胞利用血中葡萄糖。筆者就依此順序介紹糖尿病的藥物。

在減少葡萄糖進入血液方面，可由抑制肝臟製造葡萄糖下手。甲福明（metformin）是這類藥物的代表。使用此藥可降低1-2%的糖化血色素（HbA1C）¹，也可略為降低血壓和體重，以及減少5%的低密度脂蛋白（low density lipoprotein; LDL）、8%的三酸甘油酯（triglyceride）、和增加5%的高密度脂蛋白（high density lipoprotein; HDL）²。美國糖尿病協會建議甲福明為第二型糖尿病的第一線用藥，起始劑量為500毫克，每天使用一到兩次，必要時劑量可升高到1000毫克，每天使用兩次。甲福明會增加心血管疾病及乳酸中毒的風險，因此心臟病、肝病或腎功能不全（亦即男性血清肌肝酸超過1.5mg/dL〔133mmol/L〕，女性超過1.4mg/dL〔124mmol/L〕）不可使用甲福明³⁻⁵。此外，甲福明亦會造成腹瀉（50%）、噁心、或嘔吐（25%）⁶。但使用長效劑型可減輕胃腸道之不適。

在減少葡萄糖進入血液方面，亦可由減少從食物中吸收葡萄糖下手。醣祿錠（acarbose）及米格列醇（miglitol）是阿爾發-葡萄糖苷酶

（ α -glucosidase）的競爭性抑制劑，因此可延緩葡萄糖的吸收。結果是降低飯後葡萄糖的高峰及胰島素之反應，也可中度地降低空腹血糖值及糖化血色素值。單獨使用此類藥品可降低0.5-0.8%的糖化血色素，以及略微降低血壓（ $<3\text{mmHg}$ ）⁷，且不會增加體重。起始劑量為25毫克，晚餐時服用。可逐漸提高劑量到每餐服用50-100毫克醣祿錠或50毫克米格列醇。然而因為胃腸道的副作用（腹瀉和脹氣）以及一天需服藥三次，以致長久下來病人的配合度不高。此類藥物不要和制酸劑合用，腎功能不全（血清肌肝酸超過2.0mg/dL〔177mmol/L〕）者也不要使用此藥。

在使用藥物以增強胰臟β細胞釋放胰島素方面，我們先來複習一下胰島素分泌的機轉（圖一），再討論藥理會容易些。雖然一些因素如強化子（incretin）、某些氨基酸（白氨酸〔leucine〕和精氨酸〔arginine〕）和磺醯尿素類（sulfonylurea）都可刺激使胰島素釋出，但最重要的刺激因素還是葡萄糖。葡萄糖的刺激可明顯地引發胰島素的合成及釋出。更精確地說，血糖值上升超過3.9mmol/L或70mg/dL時，胰臟β細胞會攝入葡萄糖，此過程需要一種「不依賴胰島素的葡萄糖運送蛋白-2（glucose transporter-2; GLUT-2）」。此刺激可立即釋出原先已儲藏在β細胞顆粒中的胰島素。這個過程的速率限制步驟（rate-limiting step）就是「葡萄糖磷酸化產生葡萄糖-6-磷酸（glucose-6-phosphate）」。此反應被葡萄糖激酶（glucokinase）所催化，反應產物葡萄糖-6-磷酸經糖解作用產生ATP，進而抑制「ATP-敏感的鉀離子通道」，造成β細胞膜去極化。這個鉀離子通道是一種雙單元（dimeric）蛋白質複合體，由Kir6.2及SUR1兩者所組成。磺醯尿素類可與SUR1結合而刺激β細胞分泌胰島素⁸。



圖一、胰臟β細胞透過葡萄糖運送蛋白-2 (glucose transporter-2; GLUT-2) 攝入葡萄糖*，經由糖解作用 (glycolysis) 產生腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP)，進而關閉細胞膜上的鉀離子通道，減少鉀離子流到細胞外。此舉動會使細胞膜去極化，因而活化「伏特依賴性 (voltage-dependent) 的鈣離子通道」，促使鈣離子進入細胞內。高濃度的鈣離子可促進β細胞分泌胰島素。胰島素隨著血流作用到周邊組織細胞，促進周邊組織細胞吸收葡萄糖#。此外，胃腸道的L細胞亦能分泌強化子 (incretin) 促進β細胞分泌胰島素。(彩圖詳見本刊網頁)

因此，使用磺醯尿素類的先決條件就是病人還有能力製造胰島素，亦即病史在5年之內的病例。格列奈類 (glinide) (如諾和隆錠 [repaglinide] 和使糖立釋錠 [nateglinide]) 雖非磺醯尿素類藥物，但也可作用在「ATP-敏感的鉀離子通道」而增加胰島素的分泌。使用磺醯尿素類可降低1-2%的糖化血色素¹，此外它也有些微的降血壓效果 (<5mmHg)⁴。使用格列奈類可降低0.5-1.5%的糖化血色素。磺醯尿素類藥效甚快，因此宜在飯前使用。它可與甲福明合用或取而代之。磺醯尿素類之副作用為體重增加以及低血糖，尤其是使用第一代的磺醯尿素類，年長者病患或腎功能不佳者^{4,9}。格列奈類也有類似體重增加 (0.7-1.8公斤)¹⁰及低血糖¹的副作用。

當胰臟β細胞膜去極化後，「伏特依賴性的

(voltage-dependent) 鈣離子通道」會被打開。鈣離子的湧入會使貯存中的胰島素立即分泌出來。在這過程當中，胃腸道之神經內分泌細胞可分泌強化子 (incretin) 一例如胃抑制多肽 (gastric inhibitory polypeptide; GIP) 一而增強葡萄糖所誘發胰島素的釋出，以及抑制昇糖激素 (glucagon) 的分泌。強化子和穿膜受體結合而活化腺苷環化酶 (adenyl cyclase)，導致cAMP的形成。cAMP可活化蛋白激酶A (protein kinase A)，進而活化胰島素基因並釋出胰島素顆粒¹¹。目前知道作用最強的強化子就是類昇糖激素肽-1 (glucagon-like peptide; GLP-1)。它是由小腸L細胞所分泌，半衰期很短 (不到5分鐘)。因為糖激素肽-1很快的被基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4; DPP-4) 分解，因此糖激素肽-1促效劑 (如exenatide和liraglutide) 或基肽酶-4抑制劑 (如sitagliptin、

vildagliptin和saxagliptin)皆可增加胰島素的分泌。目前研究指出，強化子藥物在降低糖化血色素方面效果不亞於其他抗糖尿病藥物；且造成低血糖的風險較低^{12,13}，同時也不會增加體重（基胜肽酶-4抑制劑），甚至還能減低體重（糖激素胜肽-1受體拮抗劑）^{13,14}。此外，強化子藥物也可以降低血壓及改善血中三酸甘油酯數值^{13,15}。Exenatide降低糖化血色素的效果沒有口服降血糖藥那麼顯著，目前被核准使用於輔助甲福明或磺醯尿素類的療法。起始劑量為5毫克，於早、晚餐前皮下注射。劑量可增至10毫克，每天兩次。Sitagliptin的使用劑量為每天口服100毫克。腎功能不全者sitagliptin宜減量：肌肝酸廓清率30-50mL/min者，每天口服劑量為50毫克；肝酸廓清率小於30mL/min者，每天口服劑量為25毫克。糖激素胜肽-1促效劑和基胜肽酶-4抑制劑，均屬於較新的抗糖尿病藥物，因此長期安全性至今仍未確立，價格昂貴也是另一個大缺點。

胰島素釋放出來後，作用在周邊組織讓細胞利用血中葡萄糖。因此減少周邊組織對胰島素的抗性，也可用來治療糖尿病。過氧化物酶體增殖活化受體- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR- γ) 為細胞核受體，主要出現在脂肪細胞，與脂肪細胞的分化有關。活化過氧化物酶體增殖活化受體- γ 可減少肝臟貯存脂肪和減少胰島素抗性。Thiazolidinediones可和過氧化物酶體增殖活化受體- γ 結合而使脂肪由身體中央部位重新分佈到周邊部位。單獨使用thiazolidinediones可降低0.5-1.4%的糖化血色素¹。此類藥品的副作用為體重增加、水腫、及心臟衰竭。由於rosiglitazone顯示有增加心肌梗塞及心血管疾病死亡的風險¹⁶，如今已不建議使用。和rosiglitazone比起來，pioglitazone可增加高密度脂蛋白及降低三酸甘油酯。

既然糖尿病的主角是胰島素，直接補充不就好了嗎？沒錯！第二型糖尿病的治療，首選藥物就是胰島素。尤其是非肥胖型或已減重許多者，

或是有肝、腎疾病的患者更應使用胰島素。胰島素的使用方式是先用長效型胰島素，劑量為每天每公斤體重0.3-0.4單位，在早餐前、晚上、或睡前注射一次。臨床試驗發現，睡前注射glargine較佳。有些醫師喜歡使用中效型胰島素，早上注射15-20單位，睡前注射5-10單位以避免低血糖。再依血糖自我檢測數值每次調整劑量10%。即便第二型糖尿病患者開始時未使用胰島素，最後終究會進入胰島衰竭的地步，因此，遲早還是得使用胰島素的。檢測血中C-胜肽 (C-peptide) 數值高低可作為是否開始使用胰島素的指標。

C-胜肽是什麼？胰臟 β 細胞產生胰島素的過程是這樣子的：首先製造前原胰島素 (preproinsulin)，它由胰島素信息RNA (messenger RNA; mRNA) 在粗糙內質網裡合成，再運送到高爾基氏器。前原胰島素去掉氨基端之訊息胜肽 (signal peptide) 後成為原胰島素 (proinsulin)。原胰島素再切掉31個氨基酸片斷後產生C-胜肽和成熟的胰島素 (21個氨基酸的A鏈與30個氨基酸的B鏈)。它們儲藏在分泌顆粒中，受到生理刺激時會一起分泌。由於C-胜肽的半衰期較胰島素長，因此可用來鑑別低血糖是因內源性或外源性胰島素所引起的。

至於第一型糖尿病的治療就非得用胰島素不可了。患者初期只需小劑量的胰島素，有時甚至不需胰島素即可控制血糖。然而此「蜜月期」很快地就結束了，因為殘餘的胰臟 β 細胞被自體免疫破壞後，就完全沒有胰島素了。至於胰島素療法常見的副作用就是體重增加及低血糖⁹。

下表為前述內容的重點整理，以方便讀者了解及記憶。治療糖尿病藥物種類繁多，且日新月異。恐怕不久之後，又有全新機轉的藥物出現。

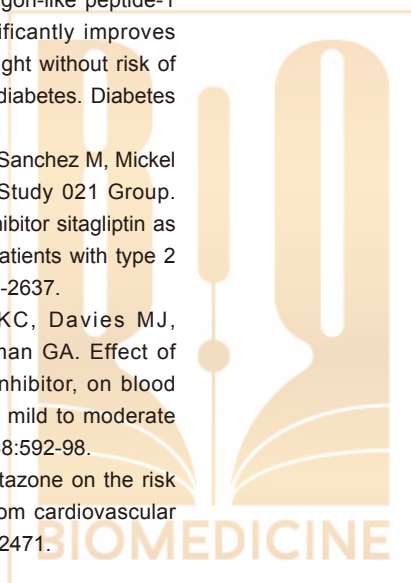
表一、抗血糖藥物一覽表

降血糖藥物	作用機轉	糖化血色素 降低程度	優點	缺點
甲福明 (metformin)	抑制肝臟製造葡萄糖	1%-2%	對體重無影響	胃腸道不適，腎功能不全者禁用
阿爾發-葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase)	減少從食物中吸收葡萄糖	0.5%-0.8%	對體重無影響	胃腸道不適，一天服用三次
磺醯尿素類 (sulfonylurea)	促進胰島素分泌	1%-2%	藥效快	體重增加，低血糖
格列奈類 (glinide)	促進胰島素分泌	0.5%-1.5%	藥效快	體重增加，低血糖，一天服用三次
糖激素胜肽-1 促效劑 (glucagon-like peptide; GLP-1)	促進胰島素分泌	0.5%-1%	體重減輕	胃腸道不適，一天注射兩次，長期安全性未明
基胜肽酶-4抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4; DPP-4)	促進胰島素分泌	0.5%-0.8%	對體重無影響	長期安全性未明
Thiazolidinediones	減少週邊組織對胰島素抗性	0.5%-1.4%	改善膽固醇，及能降低心肌梗塞危險 (pioglitazone)	水腫，心臟衰竭，體重增加，骨折，增加心肌梗塞危險 (rosiglitazone)
胰島素 (insulin)	直接補充胰島素	1.5%-3.5%	藥效快，改善膽固醇	體重增加，低血糖

引用文獻

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541-549.
- Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Non-insulin antidiabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. *Adv Cardiol* 2008;45:154-170.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-399.
- Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-266.
- Glucophage [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb;2008.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360-372.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison

- trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-166.
11. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 2007;113:546-593.
 12. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, Taylor KL, Trautmann ME, Kim DD, Kendall DM. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-447.
 13. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, Verhoeven R, Bugánová I, Madsbad S. Liraglutide, a long-acting humanglucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-1610.
 14. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637.
 15. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA. Effect of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2008;48:592-98.
 16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL