

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：林炳文
 總編輯：周辰熹
 主編：藥品諮詢組
 地址：台南市勝利路138號
 電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

淺談第二型糖尿病之近期發展

何俊杰、蔡慧盈

前言

根據統計，1985 年全球約有 3000 萬人被診斷罹患糖尿病，2000 年增加為 1 億 5000 萬人，2007 年再上揚至 2 億 5000 萬人，預估 2025 年全球糖尿病人口會逼近 4 億人。其中，已開發國家有較高的盛行率，但在未開發國家中，此問題一樣逐漸被重視。這項全球性的醫療問題，同時也衝擊了個人、家庭與國家的經濟議題。預估 2007 年全球因糖尿病花費 2320 億美元，而此費用到了 2025 年，可能上看 3025 億美元。分析相關費用的支出，約有 25% 是用於降低病人的血糖，25% 是治療糖尿病衍生的併發症，而其餘的 50% 則是用在相關的醫療照護。

年齡老化、不健康的飲食、體重過重甚至肥胖、缺少適度體能活動等均被認為是造成糖尿病人口急遽增加的原因。

糖尿病在 97 年國人十大死因中排名第五名；同年衛生署發表的「國民營養健康狀況變遷調查研究」亦顯示，糖尿病盛行率已由前一次調查的 6.5% 上升至 9.2%，其中又以 65 歲以上男性最為嚴重，最近三次調查的糖尿病盛行率由 13.1%、17.6% 一路攀升到 28.5%。

在糖尿病的分類裡，第二型糖尿病佔了

85~95%。本文借鏡近年來幾個第二型糖尿病之臨床試驗研究結果，與其相關專家意見作陳述與探討。

臨床試驗結果

20 世紀末，幾個大型的臨床試驗結果重申了糖尿病在代謝症候群的重要角色，尤其是與血管疾病的相關性。首先 DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) 及 UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) 兩個臨床試驗結果証實，控制好血糖對於預防並降低小血管 (microvascular) 併發症 (如：視網膜病變、腎臟病變、神經病變) 的發生率是有助益的。根據這些結果，相關學會與專家訂定了臨床治療準則與目標 (表一)。

表一、糖尿病患者治療目標

目標值	
血糖控制	
糖化血色素 (HbA1c)	<7.0 %
飯前血糖值	90-130 mg/dl
飯後血糖值	<180 mg/dl
血壓	130/80 mmHg
血脂肪	
低密度脂蛋白 (LDL)	<100 mg/dl
高密度脂蛋白 (HDL)	>40 mg/dl
三酸甘油酯 (TG)	<150 mg/dl

2005 年 EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 的結果顯示，針對第一型糖尿病患者，採取加強照護 (Intensive care) 的方式，使其血糖值更趨近正常值，對降低大血管 (macrovascular) 併發症的發生率是有幫助的。2008 年 UKPDS 繼十年前公佈之結果，再以加強照護的方式，長期追蹤第二型糖尿病患者的病況，發現在降低心肌梗塞與整體死亡率都有顯著成效。

但是，2008 年 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) 及 2009 年 VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 臨床試驗，同時呈現加強照護 (將 HbA1c 治療目標值修正至 6.5%) 對降低大血管併發症的發生率是沒有助益的。同年，ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 臨床試驗，將 HbA1c 治療目標值修正至 6.0%，加強治療 (Intensive therapy) 的結果卻是造成更高的死亡率，且沒有減少心血管併發症的發生。

針對這些不如預期的結果，專家們於 2009 年美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 年會中，提出以下幾個解釋：

1. 血糖值修正太快，可能與死亡率的提昇有關。
2. 相同的治療方式與目標，在不同族群 (年齡、性別、病史)，可能有顯著的差異。
3. 初步認為低危險族群 (較年輕病人、罹患糖尿病時間較短) 對加強照護與加強治療會有較好的反應。
4. 協會贊成「早期治療」，但是建議針對高危險族群，應該「小心治療」。

藥物簡介

第二型糖尿病的預防與治療，除了良好的飲食控制與規律生活，藥物治療亦是不容忽視的。相關藥物的發展，各有其優、缺點如表二所列。

(1) *Sulfonylureas (SUs)*: 藉由增加體內胰島素的分泌達到降低血糖的效果，對心血管方面的影響，並無一致的結論。

(2) *Metformin*: 可降低肝糖之釋出，同時降低飯後血糖。對病患體重不會有太大影響，而且根據 UKPDS 的研究結果顯示，對減少心血管方面的併發症是有助益的。針對腎功能不佳的患者，應審慎評估使用時機與使用劑量 (eGFR=30-60 ml/min，應審慎使用，eGFR<30 ml/min，則不建議使用)。

(3) *Insulin*: 使用歷史悠久、作用快速、且無劑量限制之降血糖藥物。另外，給藥途徑亦是臨床醫師處方藥物時考量重點；胰島素之製劑大多為針劑供皮下注射，無法以口服方式投與。近年已有鼻噴霧劑型研發上市，但尚待更多臨床使用經驗來佐證其有效性及安全性。

(4) *Thiazolidinediones (TZDs)*: 此類藥物藉由增加體內胰島素接受器之敏感性達到降低血糖的效果。另外，藥物價格昂貴以及對心血管可能造成的不良影響，亦是處方此類藥物應考量之處。

(5) *α -Glucosidase inhibitors*: 降低碳水化合物的消化吸收速率，主要改善病患飯後血糖值而不會引起低血糖、體重增加等副作用。但有 25-45% 的患者因腸胃道相關的副作用而停用此類藥品，亦是不爭的事實。

(6) *Glinides*: 和 SUs 作用相似，可刺激體內胰島素的分泌，且半衰期較短。

(7) *GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) agonists* 與 *Pramlintide*: 此兩類藥物可使體

重減輕，但價格昂貴，目前僅有注射劑型。

(8) *DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) inhibitors*：藉由增加胰島素分泌與降低 glucagon 分泌來達到降低血糖的效果。

藥物治療準則

美國糖尿病協會訂定了一致的治療準則，包含起始藥物的選擇與胰島素的使用時機和劑量調整建議方案，以供臨床醫師參考使用。

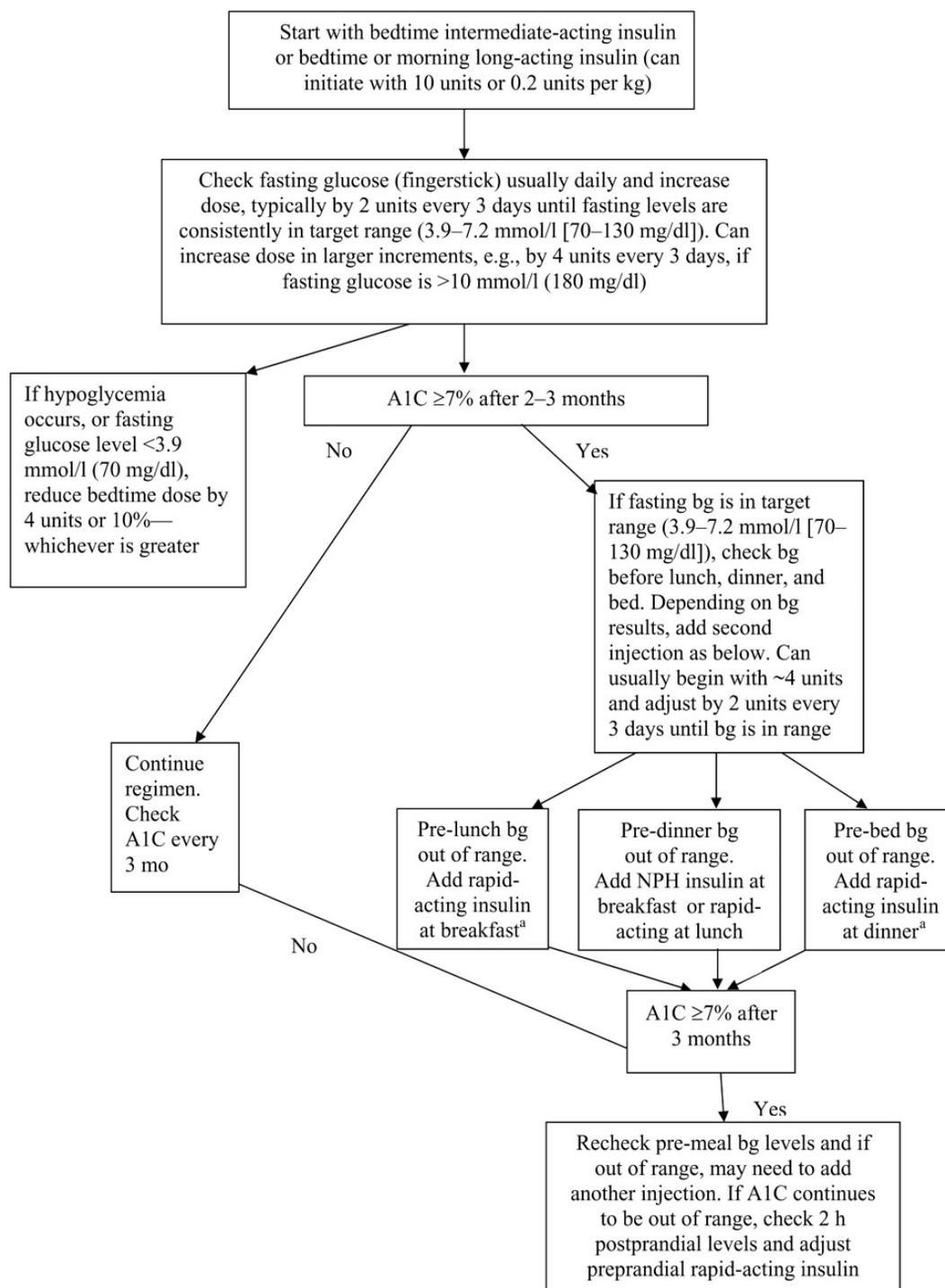
協會將藥物使用分成三個階段來考量。初次診斷為第二型糖尿病時，以改善生活型態與 Metformin 之投與為第一階段的考量；若糖化血色素持續維持 >7% 時，則第二階段可考慮加上基礎胰島素、SUs、Pioglitazone 或 GLP-1 agonist 等藥物，以協助病患血糖之控制；第三階段則是除了戮力生活型態之改善與 Metformin 之投與外，再給予胰島素的加強治療，以期血糖值的控制更為適當，避免糖尿病與其相關併發症之惡化。

表二、治療第二型糖尿病藥物之優缺點

相關藥物	降 HbA1c 程度 (%)	優點	缺點
Sulfonylureas	1.0-2.0	作用快速	低血糖、體重增加
Metformin	1.0-2.0	不會造成體重增加	腸胃道不適、腎功能不佳患者不建議使用
Insulin	1.5-3.5	作用快速、無使用劑量限制、可降低血脂肪	皮下注射，無法以口服方式投與、體重增加、低血糖
TZDs	0.5-1.4	改善血脂肪(Pioglitazone)、降低心肌梗塞風險 (Pioglitazone)	體重增加、體液滯留、鬱血性心衰竭、增加骨折的危險性、增加心肌梗塞風險 (Rosiglitazone)、藥價昂貴
α -Glucosidase inhibitors	0.5-0.8	不會引起低血糖、不會造成體重增加	腸胃道副作用
Glinides	0.5-1.5	作用快速	低血糖、體重增加、藥價昂貴
GLP-1 agonists	0.5-1.0	體重減輕	腸胃道不適、長期使用之安全性尚待評估、藥價昂貴
Pramlintide	0.5-1.0	體重減輕	腸胃道不適、長期使用之安全性尚待評估、藥價昂貴
DPP-4 inhibitors	0.5-0.8	不會造成體重增加	長期使用之安全性尚待評估、藥價昂貴

至於胰島素的給與時機與劑量，協會亦提供了簡易的參考準則（圖一）。首先以中長效或長效劑型胰島素，於夜間或晨間給予 10 IU（或 0.2 IU/kg）皮下注射。建議監測飯前血糖值，使其穩定地維持於 70-130 mg/dl 之間；若有需要，可每隔三天增加 2-4 單位的

胰島素。倘若 2-3 個月後，糖化血色素仍 $>7\%$ ，則應進一步檢測三餐飯後血糖值，依據檢驗結果增加另一劑胰島素的投與。再經過 3 個月，若糖化血色素仍持續 $>7\%$ ，則飯前、飯後血糖值的再確認與胰島素施打劑量的再調整，都是臨床治療所必需。



圖一、胰島素治療之劑量調整
轉載自 *Diabetes Care* 2009;32:193-203

結論

第二型糖尿病是一全球性的疾病，許多患者因糖尿病或其併發症而影響生活品質，同時亦耗費大量的醫療資源與社會成本。

雖然加強照護與加強治療的觀念與作法，源起於科學的進步與人類對治癒疾病的企圖心，本意頗佳；但仍有許多疑點需要更多研究來確認。不過，依現有的研究結果證實，培養運動習慣，讓適度的體能活動變成生活的一部份，飲食適量、積極控制體重在理想範圍內，都有助於糖尿病的預防與治療。

參考文獻

1. David M. Nathan, MD, et al. Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2545-59.
3. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560-72.