



## 糖尿病的診斷標準與治療藥品

蘇世詠<sup>1</sup> 唐正乾<sup>2</sup> 張銘峰<sup>3</sup>



### 前言

糖尿病是一種具有高血糖特徵的新陳代謝異常疾病，肇因於胰島素分泌缺乏、胰島素作用異常，或是兩者兼具之。2010年，美國糖尿病學會(ADA)特將糖化血色素檢驗，列為診斷糖尿病或糖尿病前期的指標之一，以期預防或延緩糖尿病及其併發症的發生。糖尿病治療的主要目標是良好的血糖控制，而無任何不良反應發生；良好的血糖控制手段，包括飲食、運動、衛教及藥品，以期能減低糖尿病的慢性併發症。近幾年來，新增許多控制血糖的藥品，例如新的胰島素製劑-速效型胰島素與長效型胰島素；以及腸促胰素調節劑與胰澱粉胞肽類似物等。此外有五類不同作用機轉的口服降血糖藥品，包括胰島素分泌促進劑、雙胍類、甲型糖苷酶抑制劑、胰島素敏感改善劑(TZDs)及腸促胰素調節劑等，提供醫師處方時的多重選擇。TZDs

雖可改善新陳代謝症狀，但證據卻顯示，rosiglitazone與缺血性心臟病發作及死亡有關。2010年9月，rosiglitazone從歐洲市場下架；美國FDA則宣佈對rosiglitazone及其複方製劑用藥時的心血管風險，進行充分的風險與效益評估。腸促胰素調節劑，開拓了糖尿病治療的另一個思考空間，然這個新領域的日後發展仍待審慎評估；但無論如何，多瞭解糖尿病治療藥品與細胞生理及新陳代謝作用的關聯性，對於糖尿病的預防與治療，是有正面的意義。

### 糖尿病的診斷標準

已往，診斷糖尿病的主要依據是血糖值；然而，依據2011美國糖尿病學會的診斷標準，若確定符合以下任何一個條件，及/或伴隨糖尿病典型症狀「兩多一少」(多喝、多尿及體重減輕)，即可診斷為糖尿病(diabetes mellitus, DM)。其中，出現糖尿病典型症狀或高血糖危象(hyperglycemic crisis)，且隨機血糖值 $\geq 200\text{mg/dL}$ ，可作為糖尿病明確診斷外；其他的糖化血色素、空腹血糖值及葡萄糖耐量試驗等條件，均須重複檢測

1 台南新樓醫院 內科主任

2 台南新樓醫院 藥劑科/嘉南藥理科技大學藥學系兼任講師

3 台南新樓醫院 家庭醫學科主任/社區醫學部副部長

關鍵字：Diabetes Mellitus, insulin, sulfonylurea, biguanide, incretin



而診斷之。

1. 糖化血色素 $\geq 6.5\%$ 。

應依據美國國家糖化血色素標準化計畫(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)所認證的方法施行檢測，並且通過糖尿病併發症臨床試驗(diabetes control and complications trial, DCCT)可追溯驗證(DCCT-aligned或DCCT traceable)進行標準化。

2. 空腹(至少8小時未曾進食任何熱量)之靜脈血糖值 $\geq 126\text{mg/dL}$ 。

3. 出現糖尿病典型症狀(兩多一少)或高血糖危象，且隨機血糖值 $\geq 200\text{mg/dL}$ ；(隨機血糖值：無論空腹與否，所測得的血糖值即是)。

4. 葡萄糖耐量試驗(oral glucose tolerance test, OGTT)2小時之靜脈血糖值 $\geq 200\text{mg/dL}$ 。

成人、懷孕婦女或無症狀的高風險病人，可檢測OGTT為之。口服300mL含75公克無水葡萄糖的溶液後，2小時之靜脈血糖值 $\geq 200\text{mg/dL}$ ，作為糖尿病的診斷標準。(葡萄糖劑量：成人75公克；兒

童每公斤體重服用1.75公克，總劑量至多75公克。)

糖尿病前期(pre-diabetes)是指血糖值異常，但未達糖尿病的診斷標準，包括1.空腹血糖異常(impaired fasting glucose, IFG)，即空腹血糖值(fasting plasma glucose, FPG)； $\text{FPG} \geq 100\text{mg/dL}$ 且 $\text{FPG} < 126\text{mg/dL}$ ；2.葡萄糖耐受異常(impaired glucose tolerance, IGT)，即OGTT 2小時的靜脈血糖值為 $140 \text{ mg/dL} \sim 199\text{mg/dL}$ ，及3.糖化血色素 $5.7\% \sim 6.4\%$ 。糖尿病前期是第2型糖尿病(T2 DM)的高風險群，也是心血管疾病的高風險群。(表1)

糖尿病高風險群的病人，建議應積極改變生活型態，包括中等強度的運動、減重、飲食調整(減少熱量、脂肪攝取)等，並應持續定期的追蹤。

臨床上，常見的糖尿病類型，大致有三種：

### 第1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1 DM)

第1型糖尿病約佔糖尿病人總數的2%，通常發生於青少年期之前。病因是急性

表1 依OGTT結果之診斷標準

	正常人	葡萄糖耐受異常者(IGT)	第2型糖尿病病人(T2 DM)	妊娠糖尿病病人(GDM)
空腹血糖值	< 100	100~125	$\geq 126$	$\geq 95$
1小時血糖值	-	-	-	$\geq 180$
2小時血糖值	< 140	140~199	$\geq 200$	$\geq 155$
3小時血糖值	-	-	-	$\geq 140$

血糖值：mg/dL



$\beta$ -細胞缺損，導致無法正常分泌胰島素，因而容易造成酮酸中毒。T1 DM的治療，必須投予胰島素治療。

### 第2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2 DM)

第2型糖尿病約佔糖尿病人總數的90%以上；屬於多重病因的複雜性疾病，通常是漸進性發生，多見於成年以後。一般認為，基因遺傳與外在環境皆扮演重要角色。T2DM的核心病理生理學缺陷，包括1.胰島素分泌缺失；2.胰島素抵抗(insulin resistance)；及3.肝臟葡萄糖產生增加。胰島素分泌缺失，主要是 $\beta$ 細胞數量及/或功能受損。胰島素抵抗則是腦部、肝臟、肌肉及脂肪組織對胰島素的利用障礙。造成肝臟葡萄糖產生增加的原因，有腸促胰素分泌下降或功能異常，升糖素分泌增加以及腎臟的糖類吸收增加等。

T2 DM的治療以調控血糖值，以及減緩糖尿症狀與糖尿病併發症發生為主要目標；同時配合運動、飲食及控制體重的方式，持續改善血糖與建立良好生活模式。

### 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)

有3%~10%的懷孕婦女，會發生妊娠糖尿病，但是90%以上於生產後的四週內，血糖值會恢復正常或痊癒；然而罹患妊娠糖尿病的婦女，有30%~60%於中年

或更年期後，會成為T2 DM病人。美國ADA建議，懷孕期間診斷為GDM或明顯糖尿病的婦女，都應於生產後的6~12週，再次接受OGTT，確認其是否為糖尿病或糖尿病前期。

妊娠糖尿病會造成胎兒高血糖及/或高胰島素血症，影響胎兒的發育及生長；新生兒容易發生低血糖、酸中毒、高膽紅素血症、巨嬰症(macrosomia)，以及造成胎兒窘迫與產程傷害等。

## 糖尿病的治療藥品

### 注射劑型

#### A.胰島素製劑

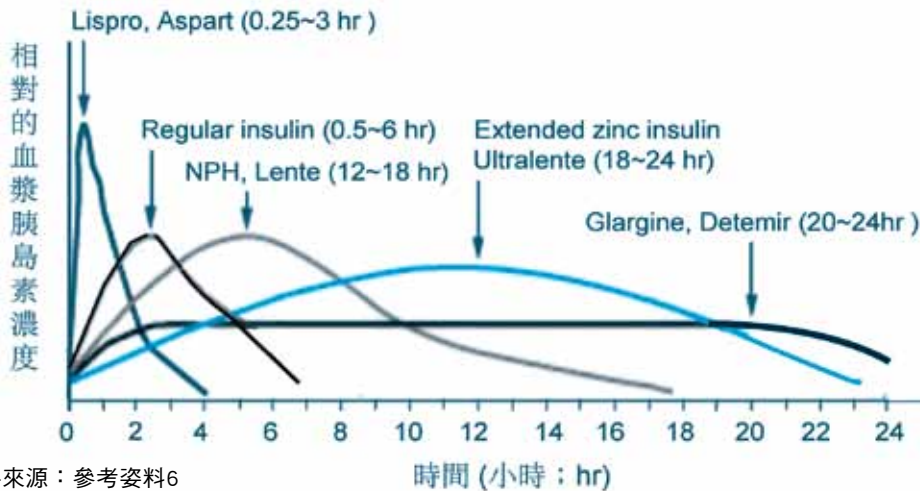
近年來，新上市的胰島素製劑，包括速效型insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisine；及長效型胰島素insulin detemir, insulin glargine等。

傳統的短效型胰島素(regular insulin, RI)，經注入體內後，約半小時才會由所凝聚的六聚體(hexamer)或四聚體(tetramer)，解離為具有藥效的單體胰島素，與正常人用餐後血中胰島素急升遽降的模式不同。速效型胰島素(insulin lispro/aspart)為單體胰島素，具有不凝聚、藥效快速(起始作用時間約15分，最大作用時間<1小時)、作用期短(半衰期約1小時)等不同藥理學特性。(圖1)

新的長效型胰島素，例如insulin glargine，利用胰島素在等電點(isoelectric point)結晶沉澱析出的特性，將正電荷加



圖1 各種胰島素製劑的作用時間



資料來源：參考資料6

入使呈偏酸性(pH3~4)，皮下注射後沉澱於皮下組織，緩慢而平穩釋出胰島素。Insulin detemir為可溶性長效基礎型製劑，注射後與血漿白蛋白結合，緩慢而平穩的釋出胰島素，兩者作用時間約24小時。

經鼻吸入的噴霧劑、經口腔黏膜吸收的噴劑、口服劑型(經小腸黏膜胞飲吸收)與經皮吸收系統(transdermal patches)等胰島素製劑，業已在臨床試驗中，希望日後能成功造福糖尿病患者。

#### B. 腸促胰素調節劑

第1型類升糖素胜肽(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)及葡萄糖依賴性胰島素刺激胜肽，或稱胃抑素(glucose-dependent insulinotropic peptide, or gastric inhibitory polypeptide, GIP)均屬於腸促胰素。進食後，經腸道吸收之葡萄糖會刺激腸道釋放腸促胰素，促進 $\beta$ -細胞分泌胰島素；GLP-1更具有抑制 $\alpha$ -細胞釋出升

糖素、減低胃排空及抑制食慾的作用。在細胞及動物實驗發現，GLP-1能減緩 $\beta$ -細胞凋亡(apoptosis)及誘導 $\beta$ -細胞增生與胰管組織分化為分泌細胞的作用。然而腸促胰素卻很快地被存於淋巴球、巨噬細胞、內皮細胞及組織(例如肝、胰、腎與肺)之二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase 4, DDP-4)分解而失效。人體藉由腸促胰素所分泌之胰島素，約佔餐後胰島素分泌總量的一半；但是第2型糖尿病患者之腸促胰素卻無法隨進食後葡萄糖濃度而增加分泌，因而調控血糖濃度的功能減低。

Exenatide是從墨西哥希拉毒蜥蜴(Gila monster)唾液分離出而合成的exendin-4片段，其胺基酸排序類似人的GLP-1，具刺激胰島素分泌、抑制肝醣分解以及延緩胃排空與降低食慾的作用；為GLP-1受體作用劑。適用於第2型糖尿病人已接受metformin，或任一種SU，或任一種TZD或其複方製劑治療後，且血糖控



制不佳時的輔助治療；或對於有適當飲食及運動的第2型糖尿病人作為血糖控制之輔助治療。

Exenatide口服無效，建議每天早、晚各一次(或兩次主餐)，餐前60分鐘內(切勿於餐後)皮下注射，惟需間隔至少6小時。常見的藥品不良反應，包括胃脹氣、噁心、嘔吐、腹瀉等；或可能發生嚴重併發症，例如急性胰臟炎、急性腎衰竭或腎功能不全等。肌酸酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 或晚期腎病患者忌用。

### C. 胰澱粉胜肽類似物

Amylin是由 $\beta$ -細胞分泌，進食時，與胰島素分別在不同時程分泌，共同調節餐後血糖值；第1型糖尿病及第2型糖尿病晚期的病人常有amylin缺乏。Amylin能抑制大腦的神經傳導，因而抑制食慾、延緩胃排空及抑制升糖素分泌，亦會抑制胃酸及胰臟消化酶的分泌。

Pramlintide為合成之水溶性amylin類似物，皮下注射或靜脈投予；能抑制食慾、減緩胃排空及降低餐後血糖，具改善血糖與控制體重的作用。Pramlintide與insulin併用於肥胖第2型糖尿病病人的治療，為胰島素的輔助療法，唯不建議用於兒童。常見的副作用有心悸、頭痛、頭昏、視覺異常等；靜脈投予較皮下注射更容易發生副作用。

### 口服降血糖藥

口服降血糖藥依其主要作用機轉

，可分為五類，A.胰島素分泌劑(insulin secretagogues)，刺激 $\beta$ -細胞分泌更多胰島素，例如磺醯尿素類(SU)、meglitinide與D-phenylalanine；B.抑制肝臟糖質新生及改善胰島素敏感度，例如biguanide；C.延緩多醣類的消化與葡萄糖吸收，例如甲型醣苷酶抑制劑( $\alpha$ -glucosidase)；D.胰島素增敏劑(insulin sensitizer)，改善脂肪組織胰島素敏感度，例如thiazolidinedione (TZD)衍生物；及E.增加胰島素分泌，抑制升糖素釋出，例如腸促胰素調節劑(DDP-4抑制劑)等。(表2)

### A. 胰島素分泌劑

磺醯尿素，例如glibenclamide, gliclazide, glipizide, glimepiride以及Meglitinide衍生物，例如nateglinide, repaglinide均屬之；藉由關閉 $\beta$ -細胞膜上ATP-感受性鉀離子通道，引起 $\beta$ -細胞去極化，打開鈣離子通道，增加鈣離子流入，經由胞泄作用(exocytosis)釋出胰島素。胰島素分泌劑適合 $\beta$ -細胞尚具功能的病人服用。

Repaglinide, nateglinide屬短效胰島素分泌劑，能快速而短暫的刺激 $\beta$ -細胞分泌胰島素。口服後0.5~1小時達最高血中濃度，血中排除半衰期約1小時；建議於每餐(主餐)前5~30分鐘服用。

胰島素分泌劑常見的副作用，包括低血糖症、視覺障礙、胃腸不適(腹痛、腹瀉、噁心等)、肝臟酵素增加、皮膚過敏反應(搔癢、紅斑等)、發燒及感染等。



表2 降血糖藥品

A. 增加胰島素濃度	
磺醯尿素類	
第一代磺醯尿素	carbutamide, tolazamide, tolbutamide, chlorpropamide
第二代磺醯尿素	glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride
Meglitinide	repaglinide
D-phenylalanine	nateglinide
胰島素	
速效型胰島素	Insulin lispro, insulin aspart
短效型胰島素	regular insulin(RI 或 insulin actrapid)
混合型胰島素	Mixtard 30HM, Novomix 30
中效型胰島素	NPH, Lente
長效型胰島素	Ultralente, insulin glargine, insulin detemir
B. 抑制肝醣分解及增進組織細胞之胰島素敏感度	
雙胍類	metformin, buformin
C. 抑制多醣分解與延緩葡萄糖吸收	
甲型醣苷酶抑制劑	acarbose, miglitol, voglibose
D. 降低肌肉與脂肪組織之胰島素阻抗	
TZD衍生物	rosiglitazone*, pioglitazone
E. 促進胰島素分泌及抑制升糖素釋出	
腸促胰島素調節劑	exenatide, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin
胰澱粉胍肽類似物	pramlintide
*歐盟已建議停用	

### B. 雙胍類(Biguanide, BG)

Metformin為第2型糖尿病病人的首選藥品；藉由抑制肝臟糖質分解、促進週邊組織對葡萄糖的利用及提高胰島素敏感度，能降低病人的血糖值。

常見副作用有腸胃不適(嘔吐、噁心、腹瀉、腹脹、喪失食慾)、乳酸中毒等。急性/功能性腎臟衰竭者[男性血清肌酸酐(Scr)  $\geq 1.5\text{mg/dL}$ ；女性Scr  $\geq 1.4\text{mg/dL}$ ]

dL]忌用；酗酒、肝功能異常，或心肺功能不全者，需謹慎使用。

### C. 甲型醣苷酶抑制劑( $\alpha$ -glucosidase inhibitor, AGI)

Acarbose, miglitol與voglibose均屬之，三者均具可逆性競爭抑制小腸之甲型醣苷酶與水解酶(hydrolase)的作用，延緩碳水化合物之消化及葡萄糖的吸收。由於未消化的碳水化合物被大腸細菌發酵、產氣



，因此易造成脹氣、腹瀉、腹痛等；腸胃道的副作用與投予劑量有關，且在治療初期較為明顯。

Acarbose是由大麥穀經Actinoplanes utahensis菌發酵製成之醣衍生物；miglitol則是類似葡萄糖的偽單糖(pseudo-monosaccharide)結構。Acarbose生體可用率約2%，絕大部份未被吸收而於糞便排泄；miglitol生體可用率約100%，約95%以原型藥於尿液排泄，腎功能不佳者應調低劑量。當併用其他降血糖藥品而發生低血糖時，不可口服蔗糖、糖果或果汁取代葡萄糖，因AGI會延緩多糖類轉化為葡萄糖。

#### D. Thiazolidinedione (TZD)衍生物

Rosiglitazone, pioglitazone屬之，TZD能作用於脂肪組織與肌肉之PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator- activated receptor gamma)核受體(nuclear receptor)，降低肌肉與脂肪組織對胰島素阻抗。

TZD的副作用，除了肝功能異常外，主要有血漿體積擴散(expansion)引起的末梢水腫與貧血及脂肪組織增加等，也會導致體重增加，鬱血性心臟疾病患者更應謹慎；依紐約心臟學會(NYHA)分類第III級及第IV級的心臟衰竭病人，應禁忌使用。愈來愈多的證據指出，T2DM病人服用rosiglitazone會增加心臟病發作風險。2010年9月美國食品藥物管理局(FDA)提醒醫師與病人，對使用rosiglitazone及其複方製劑引發的心血管風險，應進行充分的風險/效益評估；歐盟歐洲藥品管理

局(EMA)則建議全面禁用。

#### E. 腸促胰素調節劑

Sitagliptin, vildagliptin與saxagliptin均屬DDP-4抑制劑；藉由抑制DPP-4活性，敏銳地(acutely)增加GIP及GLP-1之生物活性(bioactive)的累積程度，改善 $\beta$ 細胞的葡萄糖反應以及改善葡萄糖耐受度(tolerance)與第2型糖尿病病人對胰島素的敏感度。

DDP-4抑制劑也影響體內經DDP-4代謝的荷爾蒙，或與DDP-4結構類似之酶的作用；可能造成免疫異常反應、T細胞的活化及增生等問題。除了常見的不良反應，例如鼻塞、頭痛、眩暈及上呼吸道感染外；美國FDA提醒用藥的相關醫療人員與病人，應注意可能引起之胸腺腫瘤與急性胰臟炎，包括嚴重的出血性/壞死性胰臟炎的風險。

Sitagliptin口服吸收良好，不受食物影響，生體可用率約87%；1~4小時達血中最高濃度，血中半衰期約12.5小時。約79%以原型藥經由尿液排泄，部份藥品(約13.5%)可被血液透析移除。建議劑量為每日一次，每次100mg；腎功能不全者應調整劑量。可單獨使用或與metformin, SUs, TZDs合併使用。

Vildagliptin口服後，生體可用率約85%，血漿蛋白結合率約9.5%，血中半衰期2~3小時；絕大部份藥品在體內水解為不活性代謝物，經由尿液排泄。給藥劑量則依所併用降血糖藥的不同，建議每日1~2次，每次25mg~50mg。除了上述的藥



品不良反應外，歐盟EMA要求vildagliptin加註肝毒性的警語；美國FDA要求提供更多安全性證明，發生在動物實驗中的皮膚病變與腎臟損傷，並不會發生在人身上。

### 結語

近年來，糖尿病治療藥品的發展，依據其藥理作用的不同，可提供病人用藥上多樣性選擇。雖然良好血糖控制的期許，往往與現實存在些許的落差，到底何種治療方式能提供糖尿病病人更安全、方便與有效的治療選擇，目前尚無共識，仍有待更深入研究與進一步確認。

### 參考資料

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes care* 2011;34(suppl):S11-61.
2. 中華民國糖尿病學會。2010糖尿病臨床照護指引。臺北市。
3. 唐正乾，周昌樺，徐維信，蔡東榮：糖尿病照護藥物的新發展。《內科學誌》。2003；14：215-23。
4. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA: Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899-4.
5. Hirsch IB: Insulin analogues. *NEJM* 2005; 352:174-83.
6. Palalau AI, Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH: DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Postgrad Med.* 2009; 121:70-100.
7. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, et. Al: Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes.* 1999; 48: 2270-6.
8. Buse JB, Weyer C, Maggs DG: Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clinical Diabetes.* 2002; 20:137-44.
9. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D: Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006; 38: 423-8.