

以病人為中心2型糖尿病的血糖控制

高市三泰醫院內科，神經科 劉水壽醫師

台灣的糖尿病人口在近幾年，隨著飲食與運動習慣的改變而快速成長，已達一百四十萬以上，大部份是2型糖尿病。2型糖尿病的血糖治療在藥物方面已增加其複雜性，甚至到了有爭議的程度，尤其特別注重於藥物可能產生的副作用，對於已經有心血管疾病併發症時，積極治療血糖是否有好處，產生了新的不確定性，許多臨床醫師對他們的病人，如何採取適當的治療策略產生困惑，因此筆者站在一個基層醫師的立場，綜合一些新的論文提出一些意見，僅供基層醫療人員參考，並給予筆者指正。

2型糖尿病病理生理學

第2型糖尿病屬於多重病因的複雜性疾病，一般認為基因遺傳與外在環境皆扮演重要角色。病理生理學上的特色，著名糖尿病專家，Dr.Fronzo由以前的三項，胰島素抵抗、胰島素分

泌缺乏、肝臟葡萄糖製造過多。到目前再增加五項，腸促胰素(Incretin)下降或功能異常，胰臟 α 細胞分泌昇糖素(Glucagon)增加，脂肪溶解增加，腎臟對葡萄糖再吸收增加，腦部的胰島素抵抗共八項因素引起高血糖。

2型糖尿病的治療

(I) 生活型態的改善

減重與運動是改善血糖控制很重要非藥物的手段。美國糖尿病醫學會推薦一個均衡的飲食，含有豐富的纖維，全穀，豆類，少於7%的飽和脂肪酸，降低反式脂肪，限制熱量及高升糖指數的食物。為了血糖控制，運動加上熱量限制有加成作用。應該鼓勵每星期至少有150分鐘中度至強度有氧運動。

(II) 藥物治療

使用於2型糖尿病藥物，他們對於

糖化血色素值通常的影響及他們的優缺點都摘要於表1。在過去20年來，藥物的選擇有很多變化，可用的藥物常經由各種機轉來降低血糖(圖1)。

1.改善胰島素敏感的藥物

Metformin(雙胍類)是治療2型糖尿病的基石，藉由刺激已活化腺苷-磷酸蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)；Metformin可減少肝臟製造葡萄糖，它不會引起體重增加，有可能輕微的體重減輕，極少發生低血糖，可能引起腸胃道作用，尤其在開始給藥時就用高劑量。

2.胰島素增敏劑

其作用機轉為活化PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ activators)增加末梢組織胰島素的敏感度，減少肝臟製造葡萄糖。雖然有隨機試驗指出，rosiglitazone與metformin或磺醯脲類(sulfonylurea)作為單一治療的比較時，它可維持較長時間的血糖控制。Rosiglitazone在美國被非常嚴格限制地使用(在歐洲已停用)，因為關係到心肌梗塞的風險，這種關係，是基於大部份統合分析(meta-analysis)而觀察到的。在一隨機研究pioglitazone可減少心血管疾病的次組合指標(the secondary composite cardiovascular

disease outcome)，但是也增加了水腫及心衰竭的風險。

3.增加血中胰島素濃度的藥物

(1) 胰島素是降血糖最強的藥物。由於活化漿膜受體(plasma-membrane receptors)使得反應的組織刺激葡萄糖之吸收及減少肝臟產生葡萄糖。但使用胰島素會引起體重增加，也可能引起嚴重低血糖。長效型(基礎型)，短效型及速效型的製劑及合併的製劑都可使用。

(2) 磺醯脲類(Sulfonylureas，如glipizide)，藉由關閉 β 細胞的特殊鉀離子通道，刺激胰島素的釋出，但會造成一定程度的體重增加及低血糖。

(3) 非磺醯脲類(Meglitinides 如repaglinide)與磺醯脲類作用類似，但是作用時間較短，飯前使用最有效。

(4) 增加血中類升糖素肽-1的活性及濃度而刺激胰島素分泌(葡萄糖依賴的狀態)同時抑制升糖素的藥物。(a)類升糖素肽-1受體的作動劑(如exenatide 和liraglutide)是注射劑，構造上與內源性升糖素肽-1類似可活化許多組織上的類升糖素-1受體。其他的作用包括延遲胃排空，抑制食慾，大概會使體重減少約2至4公斤。(b)二肽基酶-4抑制劑(如sitagliptin)是口服製劑，能抑制類升糖素肽-1被分解而使得血中類升糖素肽-1的

表1：2型糖尿病者血糖控制的藥物

種類、製劑(商品名)	1. 預期糖化血色素降低的水平%、2. 藥物的優點、 3. 藥物的缺點、4. 藥價
口服	
雙胍類 Biguanide Metformin (Glucophage)	<ol style="list-style-type: none"> 1.0-2.0 廣泛的臨床經驗、很少低血糖、改善血脂肪、減少心血管疾病、大部分病人體重會減輕 腸胃道無法忍受、乳酸中毒(很少，避免使用在此類高風險的病人，如男性病人血清肌酸酐 $\geq 1.5\text{mg/dL}$、女性病人血清肌酸酐 $\geq 1.4\text{mg/dL}$)、維他命B12缺乏 低(學名藥)
磺醯尿素類 Sulfonylurea Glyburide(Diabetin), Glipizide(Glucotrol), Gliclazide(Diamicon), Glimepiride(Amaryl)	<ol style="list-style-type: none"> 1.0-1.5 廣泛的臨床經驗 低血糖、低持效性(less durability)、體重增加 低(學名藥)
非磺醯尿素類 Meglitinide Nateglinide(Starlix), Repaglinide(Prandin)	<ol style="list-style-type: none"> 0.5-1.0 藥效較短、由肝臟排除、依賴葡萄糖的飯後作用 低效、在某些病人會有低血糖、體重增加 高
胰島素增敏劑 Thiazolidinedione Rosiglitazone(Avandia), Pioglitazone(Actos)	<ol style="list-style-type: none"> 0.5-1.4 很少低血糖、比雙胍類或磺醯尿素類持效性長、改善血脂肪、有些證據指出有改善冠狀動脈硬化的益處(使用pioglitazone) 水腫、心衰竭、體重增加、增加長骨骨折的風險、膀胱癌的風險、心血管疾病的風險(使用rosiglitazone) 高

種類、製劑(商品名)	1. 預期糖化血色素降低的水平%、2. 藥物的優點、 3. 藥物的缺點、4. 藥價
二肽基酶-4抑制劑 DPP-IV inhibitor Saxagliptin(Onglyza), Linagliptin(Tradjenta), Vildagliptin(Galvus), Sitagliptin(Januvia)	1. 0.5-0.8 2. 很少低血糖、副作用少 3. 比類升糖素肽-1受體的作用劑效果差、血管性水腫、長效安全性未知、胰臟炎的風險 4. 高
阿爾發葡萄糖甘酶抑制劑 Alpha-glucosidase inhibitor Miglitol (Glycet), Voglibose (Volix), Acarbose (Precose)	1. 0.5-0.9 2. 減少飯後血糖、很少低血糖、可能會減少心血管疾病的風險 3. 腸胃氣脹、腹瀉 4. 中等
注射	
類升糖素肽-1受體的作用劑 GLP-1-receptor agonist Exenatide (Byetta), Exenatide once weekly (Bydureon), Liraglutide (Victoza)	1. 0.5-1.5 2. 很少低血糖、大部分病人會減重、可能有保護心血管的作用 3. 噁心及嘔吐、胰臟炎、甲狀腺C細胞增生及腫瘤(使用liraglutide及一週使用一次的exenatide)的風險、長期安全性未知 4. 高
胰島素 Insulin Short-acting: human insulin (Novolin R or Humulin R), aspart (Novolog), glulisine (Apidra), lispro (Humalog); Long-acting: neutral protamine Hagedorn (Novolin N or Humulin N), detemir (Levemir), glargine (Lantus); Mixed insulin preparations	1. 1.0-2.5 2. 大部分病人效果明顯 3. 低血糖、體重增加 4. 中等至高

濃度適度地提高。這類藥物不影響體重。類升糖肽-1受體的促效劑與二基肽

酶-4抑制劑，兩者之任何一種如與胰島素或磺醯尿素類併用都有可能引起低

血糖。它們長期安全性(包括造成胰臟炎的可能性)及對心血管疾病的風險目前未知。

(5) 減少碳水化合物的吸收，阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑，可阻礙葡萄糖聚合物(glucose polymers)的消化。

(III) 臨床上應用的策略

在血糖控制的各種策略中，生活型態的改善及metformin是首選且符合經濟效益。但長期慢性高糖化血色素(約9%)的病人，不可能只靠metformin即可控制好血糖，而臨床上嚴重高血糖(血糖>300mg/dL，糖化血色素>10%)的病人，應考慮胰島素作為第一線藥物來治療。如果metformin無法作為單一療法(monotherapy)，可使用其他口服藥物如磺醯尿素類，二肽基酶-4抑制劑或胰島素增敏劑(pioglitazone)或注射劑型的類升糖素肽-1受體的作動劑。經過一段時間控制血糖後有時須要追加其他藥物。一個理想的策略是須考慮到各種藥物互補的作用機轉(圖1)，藥物的合併使用(combinations)包括metformin加上其他口服藥物，類升糖素肽-1受體的作動劑或長效型胰島素，對於降低血糖有效。但是沒有很強的證據顯示任何一種第二線藥物，優於另一種。

或許由於病人及醫師不願意在醫療上已有適應症須用胰島素時不使用

或延遲使用。最近推出拋棄式的筆型裝置的胰島素使得病人較易接受。開始使用胰島素時儘可能在睡前使用單一劑量基礎(長效)型胰島素，其起始劑量為10單位，每幾天增加2至3單位，可降低糖化血色素1.5至2.0%或更多。假如血糖控制不好，可在最大餐(the largest meal)的時候，追加一劑速效型胰島素。預先混合型(premix “biphasic insulin”)(雙相型)胰島素製劑一般在早、晚飯前使用。或者可考慮使用基礎胰島素加上一餐前一劑速效胰島素(basal-bolus，基礎一單劑)療法。使用雙相或基礎一單劑的方法均可降低糖化血色素，但是可能要付出低血糖及體重增加的代價。

(IV) 減重手術控制血糖

長時間的觀察研究，肥胖的病人實施減重手術(bariatric surgery)(胃束帶手術及Roux-en-Y胃繞道手術)者，與沒有實施減重手術者比較起來，血糖控制得到相當大的改善，而且改善心血管危險因素及減少心血管疾病的風險。尤其在非常肥胖且罹患2型糖尿病時間較短的病人，其效果更加。近年來減重手術愈來愈多用於未達病態性肥胖的2型糖尿病病人，唯目前仍缺乏這種方法長期效果的資料。

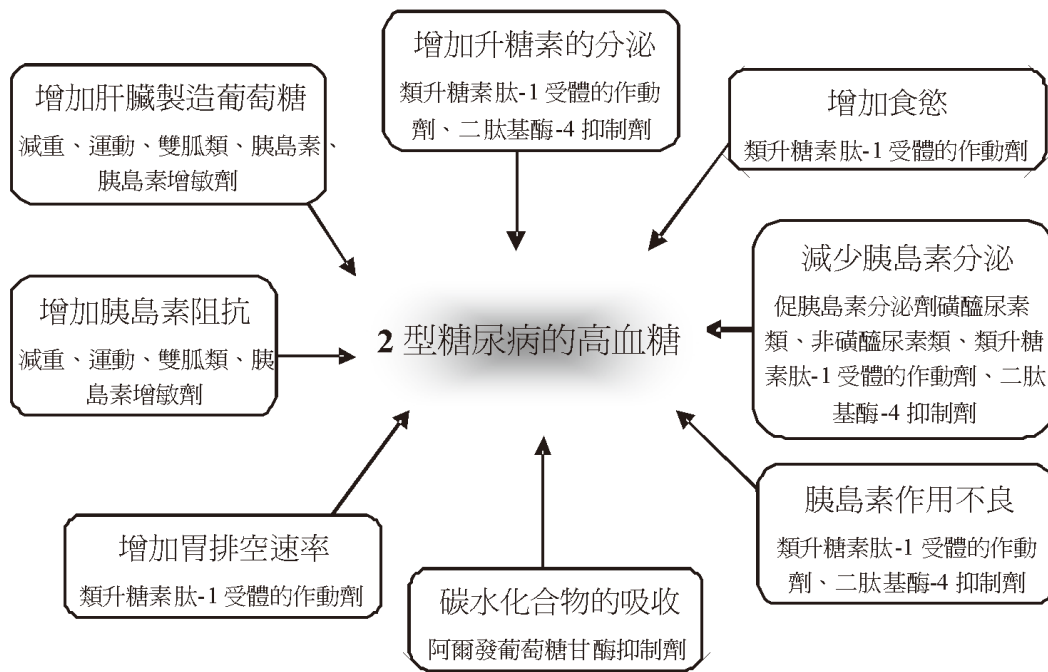


圖1、2型糖尿病造成高血糖病理生理的改變及特殊治療方式

血糖控制的目標及糖化血色素達標範圍

血糖治療的所有目的，就是盡量減少長期的併發症，同時避免發生低血糖事件。控制血糖可使小血管併發症延遲發作及減慢此併發症的進展，包括腎病變、視網膜病變、神經病變。長期追蹤新診斷2型糖尿病收案於英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)，在這試驗停止後10年，最初隨機分配到密集血糖治療組與傳統治療組比較(平均糖化血色素7%比7.9%)，會減少心血

管疾病的風險。有三個試驗(ACCORD, ADVANCE, VADT)的結果包括納入已有2型糖尿病的年老病人，有心血管病的病史或危險因素，使用多種藥物，密集地降低血糖至幾乎或正常範圍，控制組並沒有減低所有的死亡率(total mortality)或心血管疾病相關的死亡率，甚至在密集的治療組更增加其死亡率。此外強化密集血糖的控制與較高的低血糖發生率與體重增加有關。因此密集血糖控制其小血管的益處與這種風險須取得平衡。

血糖治療的第一目標是為每一個

人個別設定適當的血糖目標，目前的治療照護指引，詳細記載糖化血色素少於7%或少於6.5%，無論如何這些目標需依臨床特徵及社會精神因素作適當的調整。這些因素包括病人自我照顧的能力及家人支持系統，密集血糖的控制需要較多且較大劑量的藥物，因此會造成費用的增加。圖2顯示各種

不同特殊情況的病人，選用糖化血色素不同目標時的影響。一般來說，新診斷2型糖尿病病人，很少或沒有併發症(尤其是年輕病人)，建議其幾乎接近正常血糖的目標，目的是使以後幾年生活上阻止併發症的發生。在已有心血管疾病或多重因素的年老病人較高的血糖目標比較合適。

糖化血色素範圍



最高的密集治療水平約 6.0%	因素	最少密集治療水平約8.0%
高治療動機、遵囑性、知識豐富、自我照顧能力強	社會心理考量	低治療動機、遵囑性不好、知識不足、自我照顧能力差
足夠	支持系統來源	不夠
低	低血糖風險	高
短	罹患2型糖尿病時間	長
長	預期壽命	短
無	小血管疾病	嚴重
無	大血管疾病	已存在
無	併有其他疾病	多、嚴重、或兩者兼具

圖2、2型糖尿病人血糖控制的建議指標