

治療第二型糖尿病藥物簡介

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 李建瑩、施宏哲、蔡敏鈴、羅美婷

壹、前言

第2型糖尿病是最常見的代謝疾病。隨著肥胖人口增加，年齡老化，以及飲食西化，第2型糖尿病患者更是呈現世界性成長：估計到2010年第2型糖尿病患者更會超過二億二千萬人。

口服降血糖新藥DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素(incretin)增強劑類的藥物，透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高兩種活性腸泌素激素的濃度，即GLP-1與GIP，做為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病患的血糖控制效果，提供了口服降血糖藥新的選擇。

注射降血糖藥，除胰島素(insulin)可使用外，Pramlintid為人工合成之胰臟荷爾蒙amylin類似物，與amylin相比其功效更強且更易容於水中，可減緩胃排空的速度，降低飯後高血糖及減少食物攝取，因此可以改善血糖和體重的控制；而Exenatide是首個合成之GLP-1類似物，為以口服藥物無法達到血糖控制目標的第2型糖尿病病患之輔助治療，除可降血糖外，體重亦可降低，具有GLP-1接受器促進劑的作用，其結構有53%與人類GLP-1

相似但卻能抵抗DPP-4的分解作用，提供了注射降血糖藥另一種選擇。

貳、糖尿病之控制

糖尿病治療之目標，在於預防及延遲急性及慢性併發症之產生。由「糖尿病控制及併發症臨床試驗」(Diabetes Control and Complication Trail; DCCT)及「英國前瞻性糖尿病研究」(United Kingdom Prospective Diabetes Study; UKPDS)的研究發現，透過嚴格控制血糖可有效降低預防或延緩糖尿病併發症之發生。

診斷出之糖尿病患者，須先經三到六個月的飲食、運動、控制體重等生活方式的調整，若仍無法將血糖值控制於合理的範圍內，才會考慮使用藥物治療。而同時也必須處理其他與糖尿病息息相關之健康問題，如肥胖、高血壓、血脂異常等。

雖然糖尿病發生原因是多重性的，據DCCT的報告，第一型糖尿病人若能有效控制血糖與糖化血色素(HbA1c)的濃度，糖尿病人的微小血管(microvascular)併發症如，眼睛視網膜病變、腎臟病變能有效的降低達63%。英國前瞻性糖尿病研究UKPDS的報告，第二型糖尿病人有效控制血糖濃度，同時有效控制血壓

(140/80mmHg以下)及改善血脂異常，對大血管事故(macrovascular events如，心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病、心衰竭、深層血管栓塞及皮膚壞疽等)有初發性預防效果。

美國心肺暨血液研究中心(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)於2008年2月6日發表在ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)試驗指出共計收集10,251位有第2型糖尿病的成人病患，平均年紀約62歲；研究的設計將病人分成兩組，其中一組的血糖控制目標為糖化血紅素(HbA1c)介於7-7.9%之間，另一組積極控制糖化血紅素(HbA1c)要小於6%。監測病人的血糖、血壓與血脂的變化，每6個月會定期將資料彙整分析，在最近一次的分析報告中發現，為期約4年的治療期間，在積極治療組(HbA1c<6%)有257位病人死亡，另一組有203位病人死亡，因此，NHIBI決定暫時停止積極控制血糖組的觀察研究。研究中心並未明確說明此現象的原因¹。

表一 糖尿病人之血糖、血脂、血壓之控制目標^{2,3}

測量項目	建議目標
血糖	
飯前血糖	低於110mg/dl(最好低於100)
飯後2小時血糖	低於180mg/dl(最好低於140)
糖化血紅素 (HbA1c)	低於7%(最好低於6.5%)
血脂	
總膽固醇(Total cholesterol)	低於200mg/dl
低密度脂蛋白(LDL)	低於100mg/dl(最好低於75)
高密度脂蛋白(HDL)	男性高於40mg/dl，女性高於50mg/dl
三酸甘油脂(Triglycerides)	低於150mg/dl
血壓	低於130/80mmHg

參、糖尿病合併高血壓及血脂異常之治療

糖尿病人較非糖尿病人有較高的心血管疾病罹病率及死亡率，尤其是併有高血壓或/及血脂異常(三酸甘油脂過高、低密度膽固醇過高、高密度膽固醇過低)者為甚。糖尿病人之血糖、血脂、血壓之控制目標如表一。

肆、口服降血糖藥物

一、胰島素分泌促進劑(insulin secretagogues)

Sulfonylureas、Meglitinides類似物。

(一)、Sulfonylureas

第一代的sulfonylureas包括：Tolbutamide、Chlorpropamide、Acetohexamide、Tolazamide。第二代的sulfonylureas包括：Glibenclamide (Euglucon[®])、Glipizide(Glidiab[®])、Gliclazide (Diamicron[®])、Glimepiride (Amaryl[®])。

其常見的副作用為：低血糖及體重增加。年紀大者及腎功能不足者，宜盡量少用Glibenclamide類，因常引起低血糖。近年來新發展的磺胺尿素劑有glimepiride (Amaryl[®])，不僅可改善第二型糖尿病的血糖控制，更可增加組織對胰島素的敏感性，改善高胰島素血症。另外它的副作用也較能為病人所忍受，低血糖的發生率也遠比glibenclamide (Euglucon[®]) 低⁴。

(二)、Meglitinide類似物

分為repaglinide(Novonorm[®])及nateglinide (Starlix[®]) 兩種。為非Sulfonylurea類促胰島素分泌藥物，其作用快速、藥效較短，可適用於隨餐服用，其對Sulfadruugs過敏而不能用Sulfonylurea者，是很好的取代藥物，可單獨使用或與Metformin合用。

主要之作用機轉為刺激 β 細胞之醯尿素接受器，藉以促進胰島素分泌；吸收快且作用時間短。Repaglinide (Novonorm[®])隨膽汁排出，nateglinide (Starlix[®])由腎臟排出。其副作用為低血糖、體重增加、腸胃不適，發生低血糖的機會較Sulfonylurea低⁵。

二、Biguanide

主要作用為減少肝臟之葡萄糖新生作用，但不會增加胰島素之分泌。可單獨使用或與其他口服降血糖藥併用，單獨使用時並不會造成低血糖。

此類的代表性藥物為Metformin。Metformin 通常與食物一起或餐後服用，以便減少消化道副作用。

在嚴重疾病者身上，如嚴重肝功能異常、低血氧、酗酒者，使用Metformin可能會加重乳酸中毒 (lactic acidosis)⁶。

三、 α -Glucosidase inhibitor

主要之作用機轉為抑制澱粉及雙糖類之分解，延緩葡萄糖的吸收。可降低飯後血糖、胰島素濃度，甚至空腹血糖。服用 α -glucosidase inhibitor的病人如果出現低血糖，治療時必須使用葡萄糖或牛奶，但不能使用蔗糖(因lactase不受抑制，但sucrase會受抑制)。

主要作用於小腸brush border，使小腸前半段糖類吸收減少，然代償作用使小腸後半段的酵素活性增強，增加糖類的吸收，所以碳水化合物的總吸收量並未改變。

34%於腸道吸收後由尿液排出，而約50%未被吸收而於糞便中排出。在老年人，其濃度高於年青受試者1.5倍，而在嚴重腎功能障礙之病人(Ccr <25ml/min)，血中濃度高達5倍。

最主要為胃腸副作用，這是因未被吸收的糖類在大腸由腸內菌發酵，此不良反應包括脹氣、腹脹、腹痛、腹瀉及腹鳴。因延緩碳水化合物之消化及吸收，可促進sulfonylureas及insulin之降血糖作用，而造成低血糖之危險，必須降低其他降血糖藥物之使用劑量。延緩metformin之吸收但未降低其身體可用率，若併用會加重胃腸道之副作用。

Acarbose之使用禁忌為對acarbose或其賦形劑成份過敏者；肝硬化、腸潰

瘍、腸阻塞、慢性胃腸道不適伴隨明顯消化或吸收障礙者；不可使用於嚴重腎功能衰退之病患($Ccr < 25ml/min$)⁷。

四、Thiazolidinedione(TZD)

Thiazolidinediones (或稱glitazones) 族員包括：troglitazone、rosiglitazone 與pioglitazone。為胰島素增敏劑(insulin sensitizers)，作用機轉為活化細胞核表面接受器peroxisome proliferative-activated receptor- γ (PPAR- γ)，增加脂肪細胞攝取游離脂肪酸及增加骨骼肌攝取葡萄糖，會增加胰島素之敏感度，降低空腹血糖及血中胰島素濃度⁸。副作用為水腫、體重增加。

第一代的Thiazolidinedione因會引起肝衰竭，已經停用；而第二代的Thiazolidinedione (Rosiglitazone與Pioglitazone) 則其肝毒性(hepatotoxicity)雖然極低，但仍出現少數肝中毒的症例報告。

心臟衰竭者不宜使用TZD。NYHA (New York Heart Association) 將Class III 及IV之心臟衰竭患者列為使用TZD之禁忌。

FDA於2007年討論thiazolidinedione (TZD) 類藥物之風險與臨床效益問題，其討論結果建議該藥品之臨床效益仍高於風險，應可繼續供病患治療用，惟需加註警語提醒rosiglitazone (Avandia[®]) 有引發缺血性心臟病發作之風險。

Rosiglitazone可能減少血液流回心臟而增加心臟風險，進而引起胸痛或心肌梗塞等其他心臟問題，因此正服用糖尿病治

療藥物的病患應監測病人心臟衰竭的徵兆或症狀，例如過度、快速的體重增加，呼吸困難，常常感覺疲倦及水腫、胸痛或胸部壓力增加，一但發現上述徵兆或症狀，應考慮停用並應儘速回原醫師就診。

Rosiglitazone (Avandia[®])是所有目前上市的thiazolidinediones中對PPAR- γ 的親和力最強的成份，pioglitazone (Actos[®]) 居中，troglitazone最差。這種與PPAR- γ 結合的親和力大小也可解釋為藥效的強弱⁸。

五、Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4 inhibitor)

進食後會促使腸道所分泌的腸泌素(incretin)濃度增高，當血糖濃度上升時，升高的incretin會促使胰島素分泌增加，並抑制升糖素的分泌，身體整天都會分泌incretin，但很快就會被DPP-4酵素分解⁹，而在第二型糖尿病患，儘管體內血糖濃度升高，其incretin作用卻減弱，incretin作用減弱會導致 β -細胞分泌胰島素減少、 α -細胞分泌升糖素未受到抑制，無法調解血糖濃度。Januvia[®] (sitagliptin phosphate)為新一類的抗糖尿病新藥，具高度選擇性的口服用強效dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)抑制劑，適用於治療第二型糖尿病。DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素增強劑類的藥物。透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高兩種已知的活性腸泌素激素的濃度，即glucagonlike peptide-1 (GLP-1) 與 glucose-dependent insulinotropic

polypeptide (GIP)。Incretins乃是葡萄糖體內平衡生理調節機轉之內因系統的一部份。當血糖濃度正常或升高時，GLP-1與GIP會提高胰臟細胞合成及釋出insulin的作用。GLP-1也會降低胰臟細胞的昇糖素(glucagon)分泌作用，進而降低肝臟的葡萄糖生成作用。Sitagliptin常見的副作用包括：鼻咽炎、上呼吸道感染、腹部疼痛、頭痛¹⁰。

目前另一種DPP-4抑制劑 vildagliptin也正申請美國FDA審核中，預計將於近期上市。一個為期52週，收納57位受試者，發現HbA1c在vildagliptin/metformin治療組降低，但在安慰劑/metformin則升高；在vildagliptin/metformin治療組其空腹血糖值則顯著降低，在安慰劑/metformin這一組則升高；胰島素分泌在vildagliptin/metformin治療組增加，在安慰劑/metformin這一組則降低；進食中胰島素敏感性在vildagliptin/metformin治療組增加，但在安慰劑/metformin則無改變。此一研究顯示：在第二型糖尿病患者，vildagliptin加入metformin經過52週治療後，其 β -細胞功能增加，同時飯後胰島素敏感性也改善¹¹。

一個為時12週Vildagliptin一天二次，每次25mg(n=70)單獨治療第2型糖尿病人的雙盲隨機對照試驗：整體來算Vildagliptin組與基礎值(平均HbA1c 8.0%)比較HbA1c減少 $-0.6 \pm 0.2\%$ 。若是就基礎值HbA1c 8.0-9.5%的病人，HbA1c減少可達 -1.2% 。Vildagliptin有效地降低空腹血糖 $20 \pm 7\text{mg/dL}$ ($p= 0.0043$)與

餐後血糖 $34 \pm 9\text{mg/dL}$ ($p< 0.0001$)。Vildagliptin治療對體重變化與空腹血脂肪變化算是中性。藥物不良反應與安慰劑並無差異¹²。口服降血糖藥物整理如表二。

伍、注射降血糖藥物

一、胰島素(Insulin)

目前研發新的長效胰島素製劑有以下二種。

(一)、Insulin Glargine(Lantus[®]) Injection

新的長效型胰島素(insulin glargine)，利用胰島素在等電點有結晶沉澱析出的特性，將正電荷加入胰島素製劑中使呈偏酸性(pH3~4)，皮下注射後會沉澱於皮下組織，緩慢(約24小時)而平穩釋出。Insulin glargine為一種源自基因重組的長效型人體胰島素類似物，藉由在人類胰島素分子A鏈第21位置以glycine取代，並在B鏈C端加上二個arginine分子的改變，使其經注射入人體皮下組織後，形成微細結晶沉澱，而在注射部位維持平穩的吸收速率，作用時間可持續24小時，因此可符合人體基礎胰島素之需求。Insulin glargine注射後不會產生明顯之吸收高峰，且在注射部位可持續平穩地吸收，作用時間長達24小時，本藥只能經由皮下注射方式給藥。

(二)、Insulin detemir (Levemir[®])

為胰島素與水溶性脂肪酸結合之可溶性長效型胰島素製劑，皮下注射後，在體內與血漿白蛋白結合，緩慢而平穩的釋出

表二 口服降血糖藥物⁴⁻¹²

分類	藥物	平均降低HbA1c作用	作用機轉	副作用
Sulfonylurea	Glimepiride, Glipizide, Glyburide, 和第一代的Sulfonylureas	↓ 0.8-2.0%	直接刺激胰島分泌胰島素	低血糖及體重增加
Meglitinide	Repaglinide, Nateglinide	↓ 0.5-2.0%	直接刺激胰島分泌胰島素	低血糖及體重增加，但其發生機會較Sulfonylurea低
Biguanide	Metformin	↓ 1.0-2.0%	減少肝臟之葡萄糖新生作用	一開始使用會發生胃腸不適情形，乳酸中毒罕見
α -Glucosidase inhibitor	Acarbose	↓ 0.5-1.0%	抑制澱粉及雙醣類之分解，延緩葡萄糖的吸收	最主要為胃腸副作用，包括脹氣、腹脹、腹痛、腹瀉及腹鳴。
Thiazolidinedione	Pioglitazone, Rosiglitazone	↓ 1.0-2.0%	作用機轉為活化PPAR- γ ，增加脂肪細胞攝取游離脂肪酸及增加骨骼肌攝取葡萄糖	體重增加及水腫，心衰竭患者
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DDP-4 inhibitor)	Sitagliptin, Vildagliptin (FDA審查中)	↓ 0.7-1.4%	提高兩種的活性腸泌素激素(incretin)的濃度，即GLP-1與GIP，增加胰島素分泌，降低昇糖素分泌，減少肝臟之葡萄糖新生作用	Sitagliptin常見的副作用包括：鼻咽炎、上呼吸道感染、腹部疼痛、頭痛。

胰島素，作用時間可達24小時以上。是一種澄清無色的中性溶液。一種可溶性基礎胰島素類似物，具有平穩可預期的作用特質，並有較長之作用時間。根據病人的需求，Levemir[®]可一天投予一到二次。其他胰島素比較，由於Levemir[®]產生夜間低血糖的風險性可能較低，因此允許更密集性的調整劑量以期達到目標血糖值¹³。

二、Incretin mimetic

Exenatide是首個合成之GLP-1類似物，於2005年通過美國FDA核准作為以口服藥物無法達到血糖控制目標的第2型糖尿病病患之輔助治療，除可降血糖外，體重亦可降低。具有GLP-1接受器促進劑的作用，其結構有53%與人類GLP-1相似但卻能抵抗DPP-4的分解作用。

除了降血糖外，相對於胰島素或口服降血糖藥物，Exenatide還可降低體重。此作用來自於GLP-1接受器促進劑對食

物攝取的中樞抑制作用。exenatide核准併用於第二型糖尿使用sulfonylurea，metformin或同時使用這二種藥物的病患¹⁴。

三、Amylin analogue

Amylin為胰臟荷爾蒙一種，在1800年末期，由Mering和Minkowski發現，在動物的胰臟有一降血糖之因子，經多年研究發現為此物質為胰臟多胜肽 - amylin，此物質很難分離出來，由胰臟 β -細胞所分泌產生，在進食時與胰島素(insulin)在不同時間分泌，第一型糖尿病患及第二型晚期的病人常造成amylin與insulin的缺乏。Amylin的藥理機轉是作用在大腦，因神經傳導的抑制，而降低食物的攝取、延緩胃排空及抑制glucagon的分泌，抑制胃酸分泌及胰臟分泌消化酵素。臨床試驗顯示它可明顯降低飯後血糖值及糖化血色素。除皮下給藥外，亦可由靜脈投與，但副作用較多，易造成心悸、頭痛、頭昏眼花等。人體的amylin因太濃稠無法注射，在溶液中易凝結不穩定，故取代分子中的3個氨基酸(25、28、29位置)製成Pramlintide。

Pramlintid、為人工合成之胰臟荷爾

蒙amylin類似物，與amylin相比其功效更強且更易容於水中，經皮下注射，可減緩胃排空的速度及降低飯後高血糖，減少食物攝取，因此可以改善血糖和體重的控制。由於有這樣的效果，pramlintide可以當成胰島素的輔助療法，來治療糖胖症患者。是改善血糖控制、不增加insulin劑量、避免insulin造成的體重增加等的另一選擇用藥。Pramlintide核准用於第一型糖尿或第二型糖尿併用insulin的病患。懷孕分級為C級¹⁵。Exenatide與Pramlintide降血糖藥物比較整理如表三。

陸、結論

口服降血糖藥的正確給藥時機應在患者接受飲食、運動等非藥物療法後，仍無法控制血糖或解除症狀時，才開始投藥。對於肥胖型的第二型糖尿病患，metformin不失為一良好的選擇。 α -glucosidase抑制劑可有效改善來自醣類食物對飯後血糖的影響；胰島素增敏劑則可提高insulin的敏感性，降低胰島素抗性，Class III及IV之心臟衰竭患者不可使用使用TZD。DPP-4抑制劑乃是一種腸泌素 (incretin) 增強劑類的藥物。透過抑制DPP-4酵素的作用，sitagliptin可提高

表三 Exenatide與Pramlintide降血糖藥物比較¹³⁻¹⁵

分類	藥物	平均降低HbA1c作用	作用機轉	副作用
Incretin mimetic	Exenatide	↓0.4-0.9%	與人類GLP-1相似，能抵抗DPP-4的分解作用	噁心、嘔吐、腹瀉、低血糖
Amylin analogue	Pramlintide	↓0.4-0.7%	可減緩胃排空的速度及降低飯後高血糖，減少食物攝取	噁心、嘔吐、頭痛、食慾不振、腹痛、體重減輕

兩種活性腸泌素激素的濃度，即GLP-1與GIP，做為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病患的血糖控制效果。多種藥物療法的使用更提供第二型糖尿病患全方位治療，減少續發性失效的發生；並進而減少併發症的產生，提供長期的治療效益。

注射降血糖藥，除insulin可使用外，Pramlintid為人工合成之胰臟荷爾蒙amylin類似物，與amylin相比其功效更強且更易容於水中，經皮下注射，可減緩胃排空的速度及降低飯後高血糖，減少食物攝取，因此可以改善血糖和體重的控制。Exenatide是首個合成之GLP-1類似物，為以口服藥物無法達到血糖控制目標的第二型糖尿病病患之輔助治療，除可降血糖外，體重亦可降低，具有GLP-1接受器促進劑的作用，其結構有53%與人類GLP-1相似但卻能抵抗DPP-4的分解作用，提供了治療糖尿病另一種選擇。

參考資料：

1. ACCORD Diabetes Trial – Intensive Glucose Arm Halted. National Heart, Lung, and Blood Institute ACCORD News Conference: 6 February 2008.
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Guideline 2004.
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure JNC VII.
4. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes- scientific review. JAMA 2002; 287: 360-72.
5. Szoke E, Gerich JE. Role of impaired insulin secretion and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Compr Ther 2005; 31: 106-12.
6. Hannele Y J. Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: S77-81.
7. Yee HS, Fong NT. A preview of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus. Pharmacotherapy 1996; 16: 792-805.
8. Shaya FT, Shin JY, Mullins D, et al: Medicaid managed care: disparities in the use of thiazolidinediones compared with metformin. J Natl Med Assoc 2005; 97: 493-497.
9. Webber AE. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor for the treatment of diabetes. J Med Chem 2004; 47: 4135-4141.
10. Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. Horm Metab Res 2004; 36: 775-781.
11. Ahren B, Giovanni P, James EF, et al. Improved meal-related β -cell and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2

- diabetes over one Year Diabetes Care 2005; 28: 1936-1940.
12. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, et al. Twelve week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 423-428.
13. Jennifer D, Goldman-Levine, Karen WL. Insulin Detemir-A New Basal Insulin Analog. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 502-507.
14. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082-3089.
15. Kleppinger EL, Vivian EM. Pramlintide for the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1082-1089.

