

糖尿病新藥簡介

糖尿病簡介^[1]

糖尿病是一種葡萄糖代謝異常引起的慢性疾病，主要特徵是血液中葡萄糖濃度的升高。當血糖濃度超過一定範圍時，糖分就會從尿液中排泄出來，因此而被稱為糖尿病。糖尿病的診斷標準，包括以下 4 項，只要符合其中 1 項即可診斷為糖尿病（其中前三項需重複驗證 2 次以上）

1. 糖化血色素(HbA1c) $\geq 6.5\%$
2. 空腹血漿血糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$
3. 口服葡萄糖耐受試驗第 2 小時血漿血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$
4. 典型的高血糖症狀(多吃、多喝、多尿與體重減輕) 且隨機血漿血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$

糖尿病的主要致病原因是胰島素分泌量不足或胰島素的作用不良（或稱為胰島素抵抗性）引起，但兩種情況也可同時存在。

糖尿病發病典型症狀為「三多一少」：「三多」是指吃多、喝多、尿多；「一少」是指體重減輕。但並不是所有病人於發病時都有這些的臨床表現，嚴重的高血糖才有這些症狀。

控制血糖的重要性^[2]

控制血糖最主要的目的為預防糖尿病的急性與慢性併發症，血糖急性升高可能引起酮酸血症或高血糖高滲透壓非酮酸症候群。而長期的血糖升高則可引起血管病變，

導致許多器官的破壞與衰竭，包括眼睛、腎臟、神經系統、腦血管、心臟血管、及週邊血管等。

因此，糖尿病病人需進行生活型態及飲食上的調整、遵照醫囑服用藥物、按時測量並記錄血糖數值，與醫護人員互相合作以達成控制血糖及預防併發症的目標。

糖尿病新藥介紹

目前針對糖尿病的治療藥品中，已經有許多不同機轉的藥品被研發出來供臨床使用，包括：胰島素(Insulin)、雙胍類(Biguanides)、磺醯尿素類(Sulfonylureas)、Meglitinide 異構物類(Glinides)、噻唑烷二酮類(Thiazolidinediones, TZD)、葡萄糖苷酶抑制劑(Glucosidase inhibitors)、二肽基酶-4 抑制劑(Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i)、類昇糖素胜肽-1 受體促效劑(Glucagon-like peptide-1 agonists, GLP-1 agonists)。

儘管如此，在臨床上使用降血糖藥仍遇到許多瓶頸，像是胰島素施打頻率太頻繁；磺醯尿素類、Meglitinide 異構物類容易造成低血糖^[3]；某些噻唑烷二酮類或二肽基酶-4 抑制劑可能會增加心衰竭住院率^[4-7]，因此，研發新的降血糖藥仍有臨床上迫切的需求。下列介紹 GLP-1 agonists 後續研發出一週打一次的兩種藥品，及新機轉的降血糖藥鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑(SGLT2 Inhibitors)。

1. 類昇糖素胜肽-1 受體促效劑(GLP-1 agonists)^[8,9,11]

早在 2009 年臺灣已上市 exenatide (Byetta[®])，一天需要注射兩次，後續研發的 liraglutide(Victoza[®])一天注射一次，而後為了提高病人施打順從性，dulaglutide (Trulicity[®])、semaglutide (Ozempic[®])陸續問世，兩種藥都是一週只需要注射

一次。

GLP-1 agonists 主要為刺激 β 細胞分泌胰島素，抑制 α 細胞分泌昇糖素，延遲胃的排空速率，促進腦部的飽足中心。目前的臨床試驗當中，顯示此類藥品可有效降低血糖、降低糖化血色素 (HbA1c)、降低體重，發生低血糖風險較低，但只有 dulaglutide 與 semaglutide 證實可以降低心血管疾病風險。這類藥品常見的副作用為腹痛、食慾下降、噁心、嘔吐等。

2. 鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑 (SGLT2 Inhibitors)^[10,11]

此類藥為新機轉之降血糖藥品，canagliflozin (Canaglu[®]) 為 2013 年 3 月第一個被美國 FDA 核准的 SGLT2 inhibitors，接著 dapagliflozin (Forxiga[®])、empagliflozin (Jardiance[®]) 陸續上市，而臺灣也在 2014 年陸續核准此類藥品上市。

SGLT2 inhibitors 主要為抑制近端腎小管的第二型鈉-葡萄糖共同運輸蛋白 (Sodium-Glucose Co-transporter 2 , SGLT2)，藉此抑制葡萄糖再吸收，而增加葡萄糖從腎臟排除，進而達到降血糖目的。在許多臨床研究中，證實此類藥品可以有效控制血糖、降低糖化血色素 (HbA1c)、降低體重、降低心血管疾病風險，並且發生低血糖的風險較低，因此此類藥品也成為近年來備受注目的降血糖藥品。

某些特定族群在使用此類藥品時需非常小心，例如：中度到重度腎功能不全病人，並不建議使用此類藥品；小於 18 歲病人也不建議使用。常見副作用為生殖

泌尿道感染、滲透性利尿等。因此，在使用此類藥品有任何疑慮，或者疑似發生藥品副作用時，都應該諮詢或告知醫師藥師等醫事人員。

用藥注意事項

1. 應按時測定血糖並紀錄，於就診時提供醫師參考。
2. 如有發生低血糖情形，應於回診時告知醫師以利調整用藥劑量。
3. 若忘記服藥，應盡快在點心時間補服忘記的劑量，但若很接近下次服藥時間，則不必補服忘記的劑量，切勿一次服用 2 倍劑量。
4. 請隨身攜帶糖尿病衛教手冊或護照，註明服用藥品名稱與劑量，並隨身攜帶葡萄糖片，一旦出現低血糖症狀（冒冷汗、發抖、四肢軟弱、臉色蒼白、心跳加快、飢餓），應立即服入糖片，若症狀仍未緩解，應立即就醫。

結語

血糖控制不佳可能導致許多急性與慢性併發症，嚴重可能導致失明、洗腎等，應遵照醫囑使用降血糖藥，若有任何用藥問題請諮詢醫師與藥師等專業醫療人員，勿取信沒有醫學實證的網路文章、聽信偏方或服用來路不明的中西藥。除了服用藥品外，運動與飲食控制也是控制血糖的重要方法，透過與醫療人員密切合作，就能穩定血糖並且預防相關之併發症。

參考資料：

1. Lori L, Britta S. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes

- mellitus in children and adolescents In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 1, 2019.)
2. Deborah JW. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 1, 2019.)
 3. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L, et al. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl. 1): S1–S135.
 4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *NEJM*. 2007; 357: 28-38.
 5. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007; 298: 2634-43.
 6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2013; 369: 1317-26.
 7. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2013; 369: 1327-35.
 8. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 2: S279-84.
 9. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. *Hellenic J Cardiol*. 2018; pii: S1109-9666(18)30408-1.
 10. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 99.
 11. Micromedex[®]2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>