

第十二章 糖尿病的治療

1、第 1 型糖尿病的胰島素治療

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 1 型糖尿病人，長期積極控制血糖，能降低日後小血管、心血管併發症和死亡率。	高	強烈建議	
每日多次注射胰島素 (multiple daily injections, MDI)，有助糖化血色素的改善。	高	強烈建議	
使用胰島素幫浦，比起每日多次注射胰島素，可達到較佳的血糖控制。	高	強烈建議	有 [196, 197]
依血糖值、進食量和預期運動量來調整胰島素劑量，有助血糖的穩定和糖化血色素的改善。	高	強烈建議	

在第 1 型糖尿病人，胰島素治療是胰臟、胰島移植、或人工胰臟外唯一的選擇。第 1 型糖尿病的治療，包含三要素：胰島素注射、飲食計畫和血糖監測 [198]。

第 1 型糖尿病人採用胰島素治療的原則，是儘量模擬生理性的胰島素分泌曲線；包含基礎胰島素和餐前短（速）效胰島素。前者持續分泌的微小劑量，在未進食時，維持血糖正常。基礎胰島素除了控制血糖外，也提供了維持生命的元素。後者為餐後即時分泌的劑量，使胰島素的高峰與血糖的高峰相互吻合，以達到最佳的生理療效。

治療目標是儘可能維持病人原有的作息和飲食習慣，來設計胰

島素治療的方式，使每日 24 小時的血糖穩定和接近正常值。讓病人能有正常的生長和發育，並維持身心健康和良好的生活品質。

第 1 型糖尿病人，長期積極控制好血糖，能降低日後小血管、心血管併發症和死亡率。依據美國糖尿病控制及併發症試驗（Diabetes Control and Complications Trial, DCCT）的研究，在第 1 型糖尿病人，每日皮下注射 3 或 3 次以上的胰島素（包含 3 次餐前短（速）效胰島素，與一次或一次以上的睡前中（長）效胰島素），或使用連續性皮下胰島素輸注者，與一日皮下注射 2 次胰島素者比較，前者較可有效預防或延緩小血管併發症的發生和進展，另外，也可減少心血管疾病的發生率與總死亡率 [199]。使用連續性皮下胰島素輸注較每日多次皮下注射胰島素，糖化血色素下降的效果更佳，並且能減少低血糖發生的次數與機會 [200]。若以胰島素類似物取代人類胰島素，來執行每日多次注射，目前也有明顯證據顯示胰島素類似物，控制糖化血色素成效類似且能更有效降低糖化血色素 [201, 202]。

積極胰島素治療可減少血管和神經病變

1993 年針對第 1 型糖尿病人，美國所設計的糖尿病控制及併發症試驗發表後，確認了積極胰島素治療可降低糖化血色素約 2.0%，且有效降低小血管和神經病變 39-76% 後，臨床治療指引都建議，積極胰島素治療為第 1 型糖尿病病人的首選治療方式 [203]。2005 年後針對同一群受試者一系列長期追蹤報告（Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)）確立了積極胰島素治療可以降低大血管病變的風險 [199, 204, 205]。新診斷的糖尿病人，儘早開始積極胰島素治療，還能延緩殘存胰島素分泌能力的喪失。

兒童視個別情況適用於積極血糖控制

要特別注意的是，積極血糖控制，雖降低了糖化血色素，但嚴重低血糖的發生率卻增達 3 倍；且美國糖尿病控制及併發症試驗研

究對象的年齡為 13-39 歲，因此積極血糖控制，並不建議使用於 12 歲以下的第 1 型糖尿病童。6 歲以下的嬰幼兒對胰島素非常敏感，發生低血糖時可能不會表達，腦部又易受傷害，故建議細心觀察他們的反應、頻繁監測血糖和放寬血糖控制的目標。但基於低血糖對長期神經認知影響證據不明確、而高血糖與血糖變異度的負面影響證據明確、新的積極治療策略與指標與 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 建議一致，美國糖尿病學會於 2018 發佈的第 1 型糖尿病立場聲明中，建議 18 歲以下第 1 型糖尿病童的血糖建議控制目標為空腹血糖 90-130 mg/dl，睡前血糖 90-150 mg/dl，HbA1c < 7.5%，並再次強調指標需個別化調整 [198, 206]。

胰島素劑型、劑量和注射方式

胰島素的需求量，取決於病人的胰島素敏感度、飲食、活動和本身尚存的胰島素分泌能力。胰島素敏感度隨年齡、體重、運動量、胖瘦、疾病、服用藥物、精神壓力、青春期和生理時鐘的變化而異。

基礎胰島素的最佳選擇是每日 1 次到 2 次長效胰島素。餐前胰島素，則可選擇速效或短效胰島素。

皮下注射胰島素的起始劑量，建議兒童為 0.5-1.0 U/kg/day，青少年為 1.0-1.5 U/kg/day。注射的方式建議要個人化，包括胰島素劑型、劑量和注射次數的選擇。胰島素劑型和劑量要與飲食內容、進食速度和活動量互相配合；注射次數，依年齡、照護者或病人的配合度等因素來決定。常用的注射方式如下：

(1) 1 日注射 2 次

- 1 日 2 次（早餐前、晚餐前）注射速效（或短效）和中效的胰島素，此種治療方式，較不合乎正常胰臟分泌的生理功能，因此只用於無法每日多次注射者，或 1 日注射 2 次，即可維持良好血糖控制者。起始劑量是早餐前占全日總劑量的 2/3（自行混合速效或短效與中效比為 1：2），晚餐前占全日總

劑量的 1/3（速效或短效與中效比為 1：1）；再根據血糖監測結果，來調整劑量。

- 為減少餐前的等待，可將短效胰島素改為速效胰島素。使用預混型胰島素對遵從醫囑較差的青少年來說雖可免除自行混合兩種胰島素的麻煩，但效果不確定不建議使用。

（2）每日多次注射胰島素，有助糖化血色素的控制

- 1 日注射 3 次以上，臨床上有很多組合可以使用（表一），原則上都可以達到積極胰島素治療的目的。不過要配合 1 日至少 4 次的血糖自我監測，才能調整至最佳劑量，並隨時做必要的介入與處理。
- 1 日注射 3 次，是一實用且不錯的注射方式，可由照護者於家中注射，再根據血糖監測結果，來調整劑量。若習慣吃宵夜，睡前注射中效時，可酌量加上速（短）效胰島素。
- 1 日注射 4 次（表一），以全日總劑量的 40-50% 作為中效或長效胰島素的起始劑量（在幼童為 25-30%）[196-198]，剩餘的劑量，約平均、或依照進餐醣類食物的比率分配，做為 3 餐前速效或短效胰島素的起始劑量。不過總劑量和如何分配 1 日的注射量，建議依臨床的狀況與血糖監測的結果來調整。為了維持更平穩的血糖控制，可以把睡前長效胰島素分成兩半，一半在早上給予，另一半則在晚上睡前給予 [207]。唯目前可以使用的長效胰島素如 Glargine, Toujeo, Detemir 或 Degludec，不建議和其它的胰島素混合注射，故需 1 日多注射 1 次，成為 1 日注射 4~5 次胰島素（表一：1 日注射 5 次）。

表一：每日多次注射方式舉例

注射方式	早餐	中餐	晚餐	睡前
1日注射2次	速(短)效胰島素 + 中效胰島素		速(短)效胰島素 + 中效胰島素	
1日注射3次	速(短)效胰島素 + 中效胰島素		速(短)效胰島素	中效胰島素, 或速(短)效胰島素 + 中效胰島素
1日注射4次(1)	速(短)效胰島素, 或速(短)效胰島素 + 中效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	中效胰島素
1日注射4次(2)	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	長效胰島素
1日注射5次(3)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素
1日注射5次(1)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	
1日注射5次(2)	速(短)效胰島素 + 長效胰島素	速(短)效胰島素	速(短)效胰島素	長效胰島素

(3) 使用胰島素幫浦，比起每日多次注射胰島素，可達到較佳的血糖控制

- 使用胰島素幫浦，因為可以設定於固定時間，自動皮下注射小劑量的胰島素，並可隨時添加餐前胰島素和矯正劑量（correction bolus），所以不需要長效胰島素作為基礎胰島素，只要一種速（或短）效胰島素裝置在幫浦內即可。進食前，利用醣類計算，可推算出每餐前要注射的胰島素劑量，和經由餐前血糖的測量，計算出所需的矯正劑量，同時考量活性胰島素，來決定總共要注射多少劑量。幫浦的缺點是價格較高，目前在台灣無健保給付；幫浦是利用每一段時間來給予基礎胰島素，所以不能離身超過 2 小時，否則體內胰島素會不足；不過只要經過完整的教育和訓練，使用幫浦是安全的。幫浦的優點，不僅是在基礎胰島素的調控較為精細，更可以減少低血糖的發生；在餐前注射劑量的彈性，能使第 1 型糖尿病人，得到更佳的血糖控制和生活品質 [196, 197]。統合分析的研究顯示，胰島素幫浦較每日多次注射更能降低約 0.5% 的糖化血色素 [208]。

(4) 吸入型胰島素

- FDA 於 2014 年 6 月核可新的吸入型胰島素 Afrezza (Technosphere insulin) 上市，可使用於提供餐前速效胰島素，使用時仍需搭配皮下注射基礎胰島素。在 2015 年的研究已證實有和皮下注射 Aspart insulin 類似的血糖控制效果 [209]，但會有較高比例會引起咳嗽。使用前需做肺功能檢查，避免使用在有肺部疾病的患者身上。

(5) 特別提醒

- 嬰幼兒的胰島素給予，若餵食頻繁，可於每次進食時，給予傳統 1 日注射 2 次、或只給予中效（長效）每日注射 2-3 次。總劑量和調整的劑量，有時為 0.25 U，很難準確；此時可用 0.5 U 一格的筆針或空針。發病於出生後 6 個月內的糖尿病可能是 KCNJ11 或 ABCC8 基因突變所致，建議檢測是否有此突變。若是，則建議使用磺醯脲類口服治療，以達到更好且安全的療效 [210-214]。
- 嬰幼兒和學齡前兒童常有突發性的運動和不規則的飲食，常易發生低血糖，可考慮進餐後，再依進食量注射速效胰島素。
- 學齡兒童常常仍不會也不願意中餐在學校注射胰島素。因此，選用胰島素治療時，建議考慮中餐注射的可行與否。低血糖的預防和緊急處理，建議由家長向學校請求適當人員的協助，建議可由校護或導師經訓練後來負責。鼓勵學童正常參與活動，體育課前補充點心，以預防低血糖的發生。
- 青少年常會有違規行為和飲食問題，如違規駕車、未婚懷孕、藥物濫用等，在投與胰島素時，皆建議列入考慮。建議維持良好的親子溝通和醫病關係，給與正向的心理建設和鼓勵。

結論

第 1 型糖尿病人從開始發病，即需要接受胰島素的長期治療，建議醫療團隊協助家長共同照護病童的成長和發展。隨著病童年齡、體重、飲食、運動量和生活環境的改變，要隨時調整血糖的控制標準，並協助病人提升生活品質和維護身心健康。

2、胰臟 / 胰島細胞移植

以胰臟和胰島移植是目前最符合第 1 型糖尿病人生理需求的一種治療方式。近年來，由於移植成績的改善，胰臟和胰島移植已可使病人不需注射胰島素而維持正常的血糖，因而避免糖尿病慢性併發症和嚴重低血糖的發生，同時病人也可以擁有彈性的飲食，又不必每日注射，這也大大的提高了病人的生活品質。

一、胰臟移植

近年來，國內胰臟移植的病例逐漸增加，成績相當優異 [215]。大部份的胰臟移植與腎臟移植同時進行（Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation, SPK），少數病例是先移植腎臟再移植胰臟（Pancreas After Kidney Transplantation, PAK）或單獨胰臟移植（Pancreas Transplantation Alone, PTA）[215-217]。胰臟移植與腎臟移植同時進行，和先移植腎臟再移植胰臟的對象為糖尿病病人合併有末期腎病變而須換腎者，而單獨胰臟移植則是針對尚未有末期腎病變，但血糖控制不穩定，或發生低血糖不自覺的病人 [215-217]。手術的方法，是將正常的胰臟移植至骨盆腔右側，其動、靜脈，分別接上髂動脈（iliac artery）和髂靜脈（iliac vein），而與胰臟相連的一段十二指腸，則接至膀胱或小腸，以利消化酵素的引流 [215, 216]。

胰臟移植的代謝效應包括使病人血糖恢復正常、血中胰島素濃度上升、改善血脂異常，和使腎上腺素和升糖素等拮抗荷爾蒙功能恢復正常 [216]。至於糖尿病慢性併發症，胰臟移植可改善腎臟、神經病變和生活品質，並使視網膜病變不再惡化 [215-217]。雖然胰臟移植的成功率頗高，但卻有一些術後的併發症，例如：腹內出血、感染、滲尿、胰臟炎和重碳酸鹽流失等 [215]。此外，移植後的病人需長期服用免疫抑制劑，也會產生許多的副作用 [215, 216]。因此手術前，建議仔細評估病人接受移植的必要性和危險性。

二、胰島移植

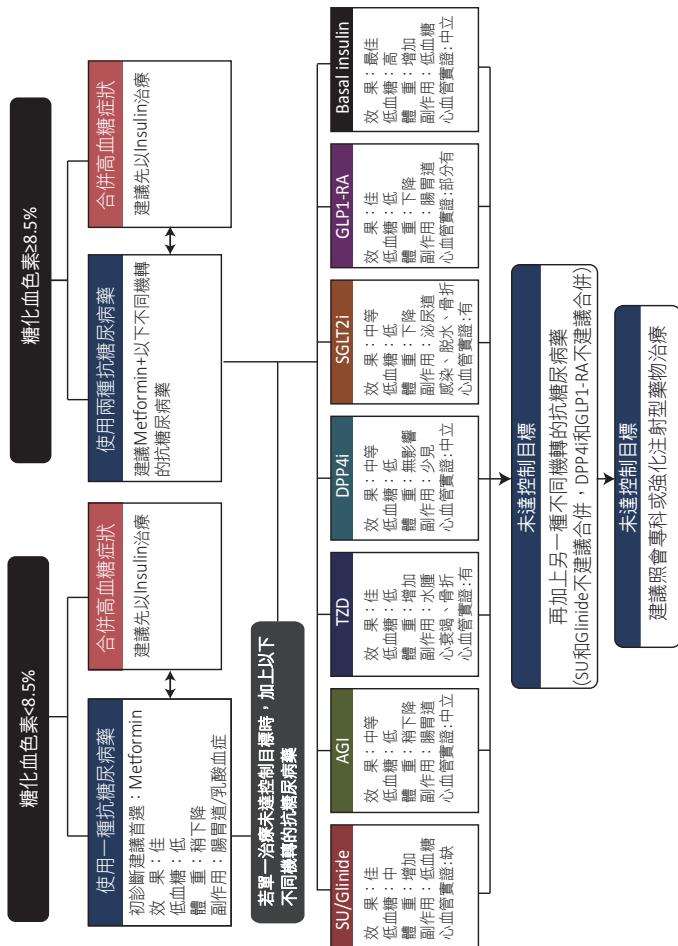
目前國內尚無人體胰島移植的病例。其方法是摘取腦死病人或死屍的胰臟，以膠原蛋白酶（collagenase）消化後，再藉由比重離心，來分離和純化胰島細胞，最後將其注入肝門靜脈而至肝臟 [218-220]。雖然胰島移植手術併發症較胰臟移植少，但移植後病人仍需長期服用免疫抑制劑，來避免排斥和自體免疫反應。因此單獨胰島移植，一般是針對血糖控制不穩定，或發生低血糖不自覺的病人 [218-220]。

近年來，人體胰島細胞移植雖已可使糖尿病人不需注射胰島素而維持血糖正常，但大部份的病人需接受 2 次或 2 次以上的移植 [218-222]。移植後不需依賴胰島素注射的比率最近已有大幅進步 [222, 223]。成功的胰島移植，可改善糖尿病人升糖素對低血糖的反應 [224]、神經病變 [225] 與腎臟移植的存活率與功能 [226]、心血管與內皮細胞功能 [227]、病人存活率和生活品質 [228]，而視網膜病變則維持 [225]。

總之，胰臟和胰島移植是目前能治癒第 1 型糖尿病的療法，胰臟移植已有不錯的成績，而胰島移植的成績最近也有大幅進步。雖然它們目前不是臨床例行療法，但將來卻可能成為第 1 型糖尿病治療的選項。

3. 第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程

第2型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程之說明

- 健康之生活型態是治療高血糖的基本。
- 糖胖症患者建議同時考慮體重的控制。
- 糖化血色素控制目標為 <7%，但有些病人需要較寬鬆的目標。
- 選擇抗糖尿病藥，建議考量藥物效能及副作用，依照病人個別情況而定，並注意年齡及共病症，減少低血糖的發生。
- 如無副作用或不能忍受，口服抗糖尿病藥宜以雙胍類為優先。
- 一種抗糖尿病藥服用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第二種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 罹患動脈硬化性心血管疾病者，第二種抗糖尿病藥的選擇，建議選擇可降低心血管疾病發生率或死亡率的藥物。
- 糖化血色素 $\geq 8.5\%$ 時，宜併用二種抗糖尿病藥。
- 二種抗糖尿病藥使用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第三種不同機轉的抗糖尿病藥。
- 有典型高血糖症狀時，宜注射胰島素，血糖穩定後，可繼續或停止注射。
- 三種抗糖尿病藥服用三個月以上，糖化血色素未達目標，宜考慮使用強化胰島素治療，包括基礎長效胰島素併用一次或二次或三次餐前速效胰島素；及二次或三次預混胰島素。
- 同時併用胰島素和 thiazolidinedione，可能會增加水腫和心臟衰竭的機會，建議隨時注意病人心臟功能的變化。
- 適時調整抗糖尿病藥，希望糖化血色素能在 3-12 個月內達到治療目標，若未達到目標，宜轉診至專科醫師。
- 代謝性手術對第 2 型糖尿病併有中度或重度肥胖（身體質量指數 $\geq 32.5 \text{ kg/m}^2$ ）的病人，是治療的選擇之一。

4. 抗糖尿病藥物

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 2 型糖尿病人，若無 contraindication，建議以 metformin 作為首選藥物。	中	中等建議	
當患者有肝、腎或心臟功能不全時，不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m ² 時，禁用 metformin；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m ² 時，metformin 應減量使用。80 歲以上的第 2 型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。	低	中等建議	有 [229]
使用 thiazolidinedione，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險。	高	中等建議	
患者肝功能不全（血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍），或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟學會（New York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級時。不建議使用 thiazolidinedione。	中	強烈建議	
鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。	中	強烈建議	
及早合併使用較低劑量的多種口服抗糖尿病藥物，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用。	中	強烈建議	

第 2 型糖尿病的治療包括飲食控制、運動、藥物和衛教。飲食控制與運動為基本步驟。血糖較高者，則視病情不同而給予不同的藥物治療。抗糖尿病的藥物治療，包括口服抗糖尿病藥、注射胰島素或類升糖素肽 -1 受體的促效劑 (GLP-1 receptor agonist)。症狀較嚴重者，可考慮使用胰島素控制，否則可先行使用口服抗糖尿病藥。口服抗糖尿病藥的使用，需要依據患者的病情，包括：血糖的高低、肝、腎、心臟功能，藥物的療效和副作用等因素而定。當然需要同時接受飲食控制與運動治療。如果未能達到治療目標，則可單獨使用一種或同時使用多種口服抗糖尿病藥，和（或）注射胰島素或類升糖素肽 -1 受體的促效劑。目前口服抗糖尿病藥，依其作用機轉，可分為下列六大類：

(1) 雙胍類 (Biguanide)：主要作用是減少肝臟葡萄糖的輸出和降低空腹血糖，但不會刺激胰島素的分泌。目前最常使用的雙胍類製劑是二甲雙胍 (dimethyl biguanide, metformin)，它不會增加體重，但大約 15~20% 的病人服用 metformin 後，會有食慾不振、腹部不適、甚至腹瀉等副作用，這些症狀往往是暫時的；若從低劑量開始，並隨餐或餐後服用，可降低其發生的機率。Metformin 雖會影響維生素 B12 的吸收，但很少會造成貧血 [230]。Metformin 不會增加體重，且單獨服用時較少發生低血糖。為了避免發生乳酸中毒 [231]，在有 心、腎 [229, 232]、肝功能不全、併發感染症和接受顯影劑檢查的病人，都不建議使用。根據台灣健保資料庫的研究 [229]，腎功能不全 (血清肌酸酐大於 6 mg/dl) 的糖尿病人使用 metformin，有較高的酸中毒 (adjusted hazard ratio 1.30 [95% CI 0.88~1.93], $p=0.19$) 及死亡 (adjusted hazard ratio 1.35 [95% CI 1.20~1.51], $p<0.0001$) 的風險。腎功能不全對於 metformin 使用的限制，於民國 103 年 11 月 28 日有所修改，根據衛生福利部部授食字第 1031412405A 號公告，metformin 在腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73 m² 者禁用，在腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30-45 ml/min/1.73 m² 者應減量使用，不再依以往血清肌酸酐的定

義。此外，也將每日最大劑量修訂為「速效劑型：3000 mg；緩釋劑型：2000 mg」。而依據衛生福利部衛署藥字第 0980325034 號公告，80 歲以上老年病人，若以前未曾使用過 metformin，也不建議使用 metformin 治療。

(2) 促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues)：目前此類藥物有兩大類：(a) 磺醯脲類 (sulfonylureas)：主要作用是與胰臟 β 細胞的磺醯脲類受體結合，刺激胰島素分泌。磺醯脲類大部份在肝臟代謝，其代謝產物活性因而大為減弱，和其它未經代謝的原型藥物，一起由腎臟和 / 或膽道排出。磺醯脲類的不良反應以體重增加和低血糖最為常見，低血糖的發生可能持續數日，老年人、腎功能不全或食無定時者，風險更高。為了避免磺醯脲類所造成的嚴重低血糖，使用時建議確認患者進食狀況，並且最好由低劑量開始，然後根據血糖控制的狀況，慢慢往上調整劑量。肝、腎功能不全的病人，使用磺醯脲類時，容易出現磺醯脲類作用增強、時效延長的現象。此時要特別小心發生低血糖的副作用。腎功能不全時，建議儘量避免使用經由腎臟排泄的磺醯脲類 (例如：chlorpropamide)。如果必須使用這類藥物，建議減少其劑量，並定期自我血糖監測，以減少低血糖的副作用發生。一個納入以 metformin 單方治療的台灣第 2 型糖尿病人的研究 [233] 發現，血糖波動 (以 24 小時連續血糖監測評估) 與以磺醯脲類強化治療後，出現無症狀低血糖之時間呈顯著正相關。因此，適當的自我血糖監測，發現有較大血糖波動的患者，可考慮避免以磺醯脲類藥物治療，以減少低血糖的風險。University Group Diabetes Program (UGDP) 的研究 [234] 發現，第 2 型糖尿病人使用磺醯脲類，會增加心血管疾病的死亡率。但在英國前瞻性糖尿病研究 [235] 和 Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) 的研究 [236] 中，則無此發現。對磺胺製劑過敏、懷孕和手術後尚未能正常進食者，不建議使用磺醯脲類。(b) 非磺醯脲類 (meglitinides 或 glinides)：現有 repaglinide、nateglinide 和

mitiglinide 三種。主要的作用機轉是與胰臟 β 細胞上磺醯脲類受體內的不同部位結合後，刺激胰島素的分泌。和磺醯脲類相較，其吸收速率較快且作用時間較短，因此建議隨餐服用。服藥後 10-15 分鐘開始作用，在 1 小時內達到最高濃度，適合用來治療餐後高血糖。Repaglinide 由膽汁排出，nateglinide 則由腎臟排出。而 mitiglinide 則 93% 經由腎臟排出，6% 由糞便排出。與磺醯脲類相似，非磺醯脲類的不良反應以體重增加較為常見，但出現嚴重低血糖的現象，則較磺醯脲類為少。非磺醯脲類不宜與磺醯脲類合併使用。

(3) 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase inhibitors)：主要作用是在近端小腸抑制澱粉和雙醣類的分解，進而延緩其吸收。此藥不被腸胃道吸收，可降低餐後血糖和胰島素濃度；但降糖化血色素的效果，一般而言不如磺醯脲類和 metformin，單獨使用並不會發生低血糖。使用本藥後，醣類大多在遠側端腸道吸收，因此會產生脹氣和其它腸胃道的副作用。根據國外的研究報告，約有 25~45% 的患者因為腸胃道副作用，而停止服用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 [237, 238]。如果使用較低的起始劑量，逐步增加劑量的方式，可能將腸胃道的副作用降低至 17% 以下 [239, 240]。在葡萄糖失耐的人，阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑可預防他們進展至糖尿病，並可減少心血管事件的發生 [238]，然而，在同時有心血管疾病與葡萄糖失耐的病人，the acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial 則顯示阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑無法減少心血管事件的發生 [241]。值得注意的是，病人服用阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑如果出現低血糖之症狀，治療時建議使用單醣（例如：葡萄糖或牛奶），而不建議使用雙醣或多醣，例如：蔗糖（因乳糖之分解吸收不受本藥抑制，但蔗糖之分解吸收需要阿爾發葡萄糖苷酶）。

(4) Thiazolidinedione：作用機轉為活化 PPAR- γ (peroxisome proliferative-activated receptor- γ)，增加肌肉、脂肪和肝臟對內生性或是外源性胰島素的敏感度，及降低空腹血糖與血中胰島素濃度 [242]，亦即降低胰島素阻抗。現有 pioglitazone 和 rosiglitazone

二種，常見的副作用有體重增加、體液滯留、周邊水腫和心臟衰竭等 [243, 244]。過去的研究顯示，thiazolidinedione 相較於磺醯脲類與雙胍類藥物，可維持較長期穩定的血糖控制 [245]。對糖尿病前期的患者，可降低其進展至第 2 型糖尿病的風險 [111, 113]。在 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) 研究中 [246]，對於有胰島素阻抗 (homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index > 3.0) 合併半年內有缺血性中風 (ischemic stroke) 或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack) 的非糖尿病人，以 pioglitazone 治療 4.8 年，相較於安慰劑，可顯著減少 24% (hazard ratio 0.76, 95%CI 0.62~0.93, $p=0.007$) 中風或心肌梗塞的風險。開始用藥前，建議先檢查患者的肝功能（例如：血清轉胺酶，ALT），若超過正常值上限的 2.5 倍，則不建議使用。開始用藥後宜定期檢測肝功能。使用中若血清轉胺酶超過正常值上限的 3 倍，則建議考慮停藥。此外，不可使用本類藥物於紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 功能分類第 III 級和第 IV 級心臟衰竭的患者。Thiazolidinedione 可和雙胍類、促胰島素分泌劑、胰島素和類升糖素肽 -1 受體的促效劑合併使用，但在某些國家如加拿大，不建議胰島素和 thiazolidinedione 合併使用。

(5) 二肽基酶 -4 抑制劑 (Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP 4 inhibitors)：腸泌素 (incretin) 可調節體內葡萄糖代謝，包括類升糖素肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 兩種。在生理情況下，類升糖素肽 -1 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽會被二肽基酶 -4 迅速水解成不具活性的產物。二肽基酶 -4 是位於細胞膜上的蛋白質，能夠在許多的組織中表現，包括免疫細胞 [247]。二肽基酶 -4 抑制劑是一小分子，可藉由對二肽基酶 -4 的抑制，提高活性腸泌素的濃度，促進胰島素的釋出和抑制升糖素的分泌，達到降低血糖的作用 [248, 249]。目前國內有五種二肽基酶 -4 抑制劑上市，包括 sitagliptin、saxagliptin、

vildagliptin、linagliptin 與 alogliptin，此類藥物對體重較無影響，服用後可能產生鼻咽炎和泌尿道感染等副作用 [250]。研究顯示此類藥物會增加急性胰臟炎的風險 [251]，相對於其他的藥物治療，絕對風險的增加約 0.13%[251]。對於腎功能不全的患者，除了 linagliptin 外，均需根據腎功能減少劑量。使用 vildagliptin 需注意肝功能的變化。二肽基酶 -4 抑制劑可和雙胍類、磺醯脲類和 thiazolidinedione 等藥物合併使用。對於心血管疾病的影響，目前證據顯示並不會增加發生率 [252-254]，但個別藥物對心臟衰竭風險的影響，例如 saxagliptin，仍待後續研究釐清 [252, 255, 256]。

(6) 鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors):SGLT 主要分為 SGLT-1 與 SGLT-2 二種型態，正常成年人每天腎絲球約過濾 180 公克葡萄糖至腎小管，其中 90% 由近曲腎小管 SGLT-2 重吸收至血液中。鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑主要作用於近端曲腎小管，藉由抑制腎絲球過濾的葡萄糖之再吸收，促進尿液中糖份的排泄 (glycosuria)。目前美國食品藥物管理局核准的此類藥物包括 canagliflozin、dapagliflozin 及 empagliflozin，其中 dapagliflozin 與 empagliflozin 已於台灣臨床使用於第 2 型糖尿病的治療，而 canagliflozin 於 2017 年 3 月也取得台灣衛生福利部的藥品許可證。這類藥物可單一或併用其他口服抗糖尿病藥物或胰島素，HbA1c 約可降低 0.7% [257]，其優點為較少發生低血糖、降低體重、降低血壓等，主要的副作用為增加泌尿道及生殖器感染的風險 [257]。對於心血管疾病的影響，一個大型的隨機分組研究顯示 [258]，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病人 3.1 年，相較於安慰劑，可顯著減少 14%(hazard ratio 0.86, 95%CI 0.74~0.99, p=0.04)「心血管事件（包括因心血管疾病死亡、發生非致死性心肌梗塞或中風）」的風險。其中心血管疾病死亡風險減少 38%(hazard ratio 0.62, 95%CI 0.49~0.77, p<0.001)，因心臟衰竭住院之風險減少 35%(hazard ratio 0.65, 95%CI 0.50~0.85, p=0.002)。在同一個研

究中 [259]，研究者發現，以 empagliflozin 治療有心血管疾病史的第 2 型糖尿病人 3.1 年，相較於安慰劑，可顯著減少 39%(hazard ratio 0.61, 95%CI 0.53~0.70, $p < 0.001$) 糖尿病腎病變惡化的風險。另一個最近發表的大型隨機分組研究 [260]，以 canagliflozin 治療有心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病人 3~4 年，相較於安慰劑，可顯著減少 14%(hazard ratio 0.86, 95%CI 0.75~0.97, $p = 0.02$) 「心血管事件（包括因心血管疾病死亡、發生非致死性心肌梗塞或中風）」的風險。因心血管疾病死亡之風險並無顯著減少 (hazard ratio 0.87, 95%CI 0.72~1.06)，而因心臟衰竭住院之風險顯著減少 33%(hazard ratio 0.67, 95%CI 0.52~0.87)。腎功能惡化 (eGFR 下降 40% 或需要 renal replacement therapy) 或因腎臟疾病死亡的風險減少 40%(hazard ratio 0.60, 95%CI 0.47~0.77) [260]。另一個多國多中心的資料庫研究 [261]，也看到鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑可以減少第 2 型糖尿病人死亡與心臟衰竭住院的風險。然而在 canagliflozin 的大型研究 [260] 中，觀察到以 canagliflozin 治療的患者有較高的骨折 (hazard ratio 1.26, 95%CI 1.04~1.52, $p = 0.02$) 與下肢截肢 (hazard ratio 1.97, 95%CI 1.41~2.75, $p < 0.001$) 的風險；而在 empagliflozin 的大型研究 [258] 中，並未觀察到此類不良反應事件風險上升的情況。因此，鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑是否會增加骨折與下肢截肢的風險，仍待更進一步的研究。

一般認為第 2 型糖尿病是由於胰島素阻抗和胰島 β 細胞功能逐漸衰退所致，而治療大多是在飲食控制配合運動，仍無法達到血糖控制目標後，才開始使用口服抗糖尿病藥物。目前建議在治療第 2 型糖尿病時，依照個別患者的特性，採用不同的治療方式。對大多數患者的治療原則，儘可能地將血糖控制達標（例如，糖化血色素小於 7% 或 6.5%）。及早使用多種低至中劑量的口服抗糖尿病藥物合併治療第 2 型糖尿病，是一種不錯的選擇，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用 [262]。選擇口服抗糖尿病藥物，可以依照患者不同的特性

和因素來決定（表一）[263]，之後再適度調整使用藥物的種類和劑量，使患者的糖化血色素於 3-12 個月內達到治療的目標。

表一：口服抗糖尿病藥物

種類	治療的建議與考量
雙胍類 Metformin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人合併肝、腎、心臟功能不全，低血氧時，不建議使用。 2. 腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m² 時，禁止使用；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m² 時，建議減量使用。 3. 80 歲以上的第 2 型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。 4. 不會增加體重，單獨使用時，較少發生低血糖。 5. 可能有腸胃道的副作用。
促胰島素分泌劑 磺醯脲類 Gliclazide Glimepiride Glipizide Glibenclamide 非磺醯脲類 Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	<ol style="list-style-type: none"> 1. 所有促胰島素分泌劑在降低血糖的效果上，大致相似。 2. 促胰島素分泌劑都可能引起低血糖或體重增加。 3. 對於低血糖風險較高的族群（例如：老年患者，肝、腎功能不全，或血糖波動較大的患者），考慮使用較短效的促胰島素分泌劑（例如：非磺醯脲類）。 4. 非磺醯脲類 (Repaglinide、Nateglinide 和 Mitiglinide) 主要用於降低餐後血糖波動。
阿爾發葡萄糖苷酶 抑制劑 Acarbose Miglitol	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可降低餐後血糖波動。 2. 可能有腸胃道的副作用。 3. 不會增加體重，單獨使用時不會發生低血糖。 4. 發生低血糖時，建議使用單醣（例如：葡萄糖或牛奶）來治療。

（接續下一頁）

種類	治療的建議與考量
Thiazolidinedione Pioglitazone*	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人肝功能不全（血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍），或紐約心臟學會（New York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級心臟衰竭時。不建議使用。 2. 約需 6-12 週才達到最大療效。 3. 可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象。 4. 若與胰島素合併使用，可能會增加水腫和鬱血性心衰竭的風險。
二肽基酶 -4 抑制劑 Sitagliptin Saxagliptin Vildagliptin Linagliptin Alogliptin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可能有鼻咽炎、泌尿道感染與急性胰臟炎等副作用。 2. 不會增加體重，單獨使用時，較少發生低血糖。 3. 除了 linagliptin 外，均需根據腎功能減少劑量。
鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 較少發生低血糖，使用後通常可降低體重與血壓。 2. 會增加泌尿道與生殖器感染的風險。 3. 可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。

*pioglitazone 相關的藥物安全性，請參考衛生福利部公告 [264]

註：

1. 不建議合併使用磺醯脲類與非磺醯脲類之促胰島素分泌劑。
2. 某些國家（例如：加拿大）不建議合併使用胰島素和 thiazolidinedione。
3. 嚴重心臟衰竭（紐約心臟學會 New York Heart Association，NYHA，功能分類第 III 級和第 IV 級）和急性心臟衰竭的病人，不建議使用 thiazolidinedione。
4. 二肽基酶 -4 抑制劑和類升糖素肽 -1 受體促效劑，對 18 歲以下的病人和孕婦的安全性和有效性尚未確定，因此目前不建議使用。

5. 使用複方的口服抗糖尿病藥物時，需注意複方藥物間彼此的交互作用。
6. 類升糖素肽 -1 受體促效劑單獨使用時，不會發生低血糖；但若和促胰島素分泌劑同時使用，則需注意發生低血糖的風險。

5、第 2 型糖尿病的注射藥物

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
新診斷的第 2 型糖尿病人，具有明顯的症狀，且 / 或 HbA1c \geq 10%，且 / 或血糖 \geq 300mg/dL，宜以胰島素為起始治療。	低	中等建議	無
若單一非胰島素藥物在使用最大忍受劑量三個月後，HbA1c 仍無法達標，建議加上第二種口服藥，類升糖素肽 -1 受體的促效劑或基礎胰島素。	高	中等建議	無
第 2 型糖尿病人的血糖無法達標時，不應該延遲胰島素治療。	中	中等建議	無
長期控制不好及已經有動脈硬化心血管疾病之第 2 型糖尿病人，建議考慮使用可以降低心血管風險以及死亡率的 liraglutide。	中	中等建議	無

注射藥物：

當使用三種口服藥物三個月後，HbA1c 仍未達標時，建議合併胰島素注射治療。

(1) · 胰島素

胰島素是人體中調節葡萄糖代謝重要的荷爾蒙之一。如果體內

胰島素的分泌不足或作用產生障礙時，將會導致血糖上升與糖尿病的發生。許多第 2 型糖尿病人都有使用胰島素的時機，若合併肝、腎功能不良、高血糖急症、感染症、住院期間或懷孕、或高血糖控制不佳時，此時建議接受胰島素的治療，以使上升的血糖，儘速恢復到控制目標。值得注意的是，醫療人員在說明上，要避免將注射胰島素作為一個威脅病人的方式，將它解釋為控制失敗或是一種處罰。此外，飲食，自我監測血糖，調整胰島素的技能以及低血糖之處置，都是病人接受胰島素治療前應該給予的衛教 [265]。傳統的胰島素為人類胰島素，可依其皮下注射後發揮作用時間的快慢與長短，可分為短效、中效及預混型胰島素 [266]。近年來發展出來的胰島素類似物，改變了胰島素的蛋白結構，可使其於皮下注射後作用時間更為迅速（速效胰島素類似物），或作用持續時間更久（長效胰島素類似物或基礎胰島素），也有預混型的劑型 [266]。胰島素投予路徑，除了皮下注射外，也有連續性皮下胰島素輸注的方式 [267]。

糖尿病罹病時間越長，胰島細胞功能也會逐漸衰退，此時病人就會面臨使用胰島素的問題 [268]。胰島素治療最重要的目標是使血糖儘量接近正常，並減少體重的增加與低血糖的發生 [269]。新診斷的第 2 型糖尿病人，如血糖太高（例如高於 300-350 mg/dL 或是糖化血色素高於 10%），且同時合併有症狀，例如：體重減輕、全身倦怠等，可先考慮使用胰島素來迅速矯正病人的高血糖與臨床症狀 [270]。合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，是臨床常見的起始注射做法，基礎胰島素的功效主要是可以抑制肝糖輸出，因而可降低空腹血糖，但對於餐後血糖的控制則不佳，往往需要藉助口服抗糖尿病藥的效果。當合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，HbA1c 仍未達標時，就要考慮加上速效或短效的餐前胰島素治療，或加上類升糖素肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)，或轉換成二次餐前的預混胰島素。當使用二次注射治療，HbA1c 仍未達標時，建議基礎胰島素加上速效或短效的最大餐前胰島素治療，亦即轉換成使用 "basal-bolus" 注射治療，或二次餐前的預混胰島素轉換成

三次餐前的預混胰島素 [271]。

（一）基礎胰島素

合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，是臨床常見的起始注射做法，基礎胰島素的劑量可由 0.1-0.2 U/kg/day 開始。此時，建議每日監測血糖，直到血糖控制穩定下來之後，再適度減少驗血糖的次數。當病人熟悉胰島素治療之後，醫師或衛教師可以教導病人如何由血糖機的數值，來調整胰島素的劑量。

（二）基礎胰島素加上速效或短效的餐前胰島素

一個做法是由每天三餐中，吃碳水化合物最多的那一餐開始使用餐前胰島素；需要時，也可三餐都使用餐前胰島素 [272]。開始使用時，可將起始劑量的 50% 做為基礎胰島素，另 50% 的劑量，則均分為三次，作為三餐前速效或短效胰島素的劑量，合適的比例則視個人飲食、運動、血糖監測結果與胰島素需求而定。在第 2 型糖尿病人，使用胰島素類似物或人類胰島素，都可有效降低糖化血色素 [273]，但胰島素類似物可減少餐後或半夜低血糖發生的機會，並能較有效的控制餐後高血糖。研究指出，單獨使用胰島素治療所導致的體重增加，較使用磺醯脲類的病人為多 [235]，因此使用時要注意體重增加的問題。

（三）預混型的胰島素

預混型的胰島素在臨床使用上較為方便，但還是要考慮個人飲食形態、低血糖與對體重的影響 [274]。因為預混型胰島素其速效（或短效）與中效的胰島素混合的比例是固定的，因此當病人飲食習慣改變時，就要注意是否要調整胰島素的劑型（例如由 3:7 的預混型胰島素改為 5:5 的預混型胰島素，或是不使用預混型胰島素，改為 basal-bolus 注射方式等），或是調整胰島素的劑量。此外，使用胰島素時，要注意低血糖的衛教，讓病人能知道低血糖的症狀與處理方式，特別是第 1 型糖尿病人。

幾個重要的比較胰島素的研究中，可以獲得的結論：

1. 任何一種胰島素皆可以下降血糖及糖化血色素。
2. 所有的胰島素都有體重上升及低血糖的危險性。
3. 劑量愈大及調整劑量愈積極的病人，發生副作用的機會就愈高。

開始使用胰島素後，metformin 可以繼續使用 [275]。但是促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues) 在開始使用 1 次以上餐前短 / 速效胰島素或預混型胰島素時，就建議停用。Thiazolidinedione 類藥物則建議減藥或停藥，以避免水腫及體重上升。當病人使用高劑量胰島素時，如果合併使用 Thiazolidinedione 或鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors) 可能會改善血糖而需要調降胰島素的劑量。

各種的胰島素劑型 (表二)、注射方式、和其劑量調整的方法，各有其優缺點，建議視糖尿病人的情況、醫護人員的熟悉度、和病人的接受度，來選擇最恰當的治療方式，才能達到最佳的療效。胰島素治療的過程，病人要定時執行血糖自我監測，而醫師與衛教人員，則需定時檢視這些資料，作為胰島素調整的依據。此外也要注意病人，是否因積極的血糖控制，而增加其低血糖發生的機會。

(2) · 類升糖素肽 -1 受體促效劑治療 (glucagon-likepeptide-1, GLP-1)

腸泌素 (incretin) 可調節體內葡萄糖代謝，包括類升糖素肽 -1 (glucagon-likepeptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (gastric inhibitory polypeptide or glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 二種。第 2 型糖尿病病人其葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽促進胰島素分泌的功能降低 [276]，而類升糖素肽 -1 促進胰島素分泌的功能雖在生理濃度之下也降低，但給予超過生理濃度的類升糖素肽 -1 仍可發揮其促進胰島素分泌的功能 [276, 277]。

類升糖素肽 -1 受體的促效劑在血液中的半衰期較長，可促進胰島素的釋出和抑制升糖素的分泌，達到降低血糖的作用 [278]。此外，它可以減緩胃的排空，因此可以減少餐後血糖的上升，並減

少飢餓感、增加飽足感覺，因此，具有減重的效果。這類藥物目前有二種製劑，（一）短效型 GLP-1R 製劑：利用自然界的希拉毒蜥 (*Heloderma suspectum*) 唾液取得 exendin-4 再行修飾；目前台灣本類藥物有：exenatide，作用時間短，需一日注射二次。（二）長效型 GLP-1R 製劑：將人體存在的 GLP-1 的少數胺基酸修飾，能減少 DPP-4 快速代謝，延長作用時間；台灣本類藥物有：liraglutide 及 dulaglutide。

Exenatide 是第一個類升糖素肽 -1 受體的促效劑，半衰期為 2.4 小時，使用的方法是以筆針，每天皮下注射 5 μ g 或 10 μ g 二次。注射後，可能會產生噁心、嘔吐、腹脹、腹瀉、頭暈和頭痛等副作用 [278, 279]，並要注意可能發生急性胰臟炎 [278]。不建議用於重度腎功能不全（肌酸酐清除率 < 30 ml/min）或晚期腎臟疾病的病人。於中度腎功能不全的病人（肌酸酐清除率 30-50 ml/min）建議謹慎使用。另一個類升糖素肽 -1 受體的促效劑是 liraglutide，半衰期為 13 小時，使用方法是以前述筆針皮下注射，由每天 0.6 mg 開始，再依血糖控制狀況調整至每天 1.2 mg 或每天 1.8 mg，一天任何時間每日投予一次，建議睡前投予減低副作用 [280]。其副作用與 exenatide 類似，但是大部分的患者會隨著時間減緩 [281]。針對腎功能不全患者建議無需調整劑量 [282, 283]。長效型的製劑有二種，Exenatide 的長效懸液注射劑 bydureon[®]，使用時要在注射前將藥粉與溶劑混合至針筒內後，每 7 天皮下注射 2 mg 一次。接受治療者 17.1% 在注射部位會有 0.5-1 公分結節，約會維持 4-8 週。第二種長效藥物為 Dulaglutide，皮下注射後的最高血中濃度在 24 至 72 小時達到，建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次，最大的建議劑量是 1.5 mg 每週一次。針對肝腎功能不全患者，需謹慎使用。

基礎胰島素治療後，HbA1c 仍未達標時，類升糖素肽 -1 受體的促效劑可考慮第二針注射藥物，基礎胰島素合併類升糖素肽 -1 治療較少發生低血糖，並且體重會減少，但是病人忍受度較

差 [284, 285]。類升糖素肽 -1 受體的促效劑在心血管疾病的預後研究 (cardiovascular outcome trials, CVOTs) 中, liraglutide (LEADER) 及 semaglutide(SUSTAIN-6) 可以降低心血管併發症之風險 [286, 287], 並可減少糖尿病腎病變的發生 [288]。2016 年 8 月 1 日健保修正 liraglutide 可與基礎胰島素併用。

表二：各種胰島素製劑

胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
速效胰島素			
Insulin lispro	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin aspart	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin glulisine	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
短效胰島素			
Regular insulin	30-60 分	2-3 小時	5-8 小時
中效胰島素			
NPH insulin	2-4 小時	4-10 小時	10-16 小時
長效胰島素			
Insulin glargine (U-100)	2-4 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin detemir (U-100)	1-3 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin glargine (U-300)	6 小時	無明顯高峰	24 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態至少需要 5 天)
Insulin degludec (U-100)	1 小時	無明顯高峰	25 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態需要 3-4 天)
預混型胰島素			
70/30 human insulin	30-60 分	2-8 小時	10-16 小時
70/30 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
75/25 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時

6、代謝性手術

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有重度肥胖者 ($BMI \geq 37.5 \text{ kg/m}^2$)，建議接受代謝手術	高	強烈建議	有 [289, 290]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有中度肥胖者 ($BMI 32.5-37.4 \text{ kg/m}^2$)，經良好的生活型態及藥物治療後，血糖控制不良者，建議接受代謝手術；血糖控制良好者，也可以考慮接受代謝手術	中	中等建議	有 [290, 291]
對於亞洲族群，第 2 型糖尿病病人併有輕度肥胖者 ($BMI 27.5-32.4 \text{ kg/m}^2$)，經良好的生活型態及藥物治療 (含注射型之藥物及胰島素) 後，血糖控制不良者，可以考慮接受代謝手術	中	中等建議	有 [292, 293]

1995 年 Dr. Pories 在 *Annals of Surgery* 發表了有關胃繞道手術，使 146 位第 2 型糖尿病人中之 121 位 (82.9%) 脫離了糖尿病 [294]，開啟了醫界有關糖尿病減重手術的相關研究。根據 Dr. Buchwald 於 2004 年發表在 *JAMA* 的統合分析，減重手術可以使糖尿病的緩解率達到 76.8%，同時血壓及血脂也得到大幅的改善 [295]。在 *Swedish Obese Subjects* 的研究中，更進一步顯示減重手術能減少肥胖病人長期的死亡率 [296]。而且一些研究也顯示，減重手術治療糖尿病是符合成本效益的 [297]。因此，近年來有關減重手術治療糖尿病成為醫界的熱門話題。而台灣本土的資料也顯示，減重手術對糖尿病的緩解率也有六到九成 [293, 298]。近年來糖尿病減重手術也常被稱為代謝性手術。

減重手術的術式

可分為非侵襲性與侵襲性兩類。其中非侵襲性的手術方式有胃內水球、十二指腸及空腸袖狀管等。侵襲性的手術方式則又分為限制型（restrictive type）、吸收不良型（malabsorptive type）及混合型（mixed type）。限制型的術式如：胃隔間手術、胃束帶手術、胃袖狀切除（胃縮小）手術和胃摺疊手術等。吸收不良型的術式如：膽胰分流併十二指腸轉位手術。混合型的術式如：胃繞道手術及十二指腸空腸繞道加袖狀胃切除等 [299]。目前以胃繞道及胃袖狀切除手術為糖尿病減重手術之主流。不同的術式對緩解糖尿病的成功率不同，而手術的風險及術後所衍生的健康問題也有所不同。胃繞道手術比胃束帶手術及胃縮小手術對緩解糖尿病的成功率較高 [300, 301]，但是術後營養素之缺乏（如：鐵、鈣及多種維他命等）也較明顯，因此長期的追蹤和足夠的營養補充是很重要的 [302]。

糖尿病緩解的機轉及影響的因素

糖尿病的緩解率與病人的肥胖程度、糖尿病史的長短、 β 細胞分泌胰島素的殘存功能等因素有關。通常身體質量指數較高者，糖尿病史較短者，以及殘存胰島素分泌功能較佳者，其效果較好 [293, 303, 304]。根據本土的資料所作之研究報告顯示糖尿病病史少於四年，身體質量指數 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 及空腹 C- 肽 $> 2.9 \text{ ng/mL}$ ，是預測減重手術後糖尿病是否能緩解的預測因子 [305]。另外也可以利用年齡、身體質量指數、空腹 C- 肽及糖尿病病史計算出糖尿病手術量表（Diabetes surgery score）以推估其治療糖尿病之成功率 [306]。使糖尿病緩解的確切機轉目前仍不清楚。以胃繞道手術而言，目前認為可能的機轉包括下列四項：第一是 Ghrelin 減少的效果。第二是飲食限制，伴隨體重下降的效果。第三是十二指腸（上腸道）隔絕的效果。第四是下腸道荷爾蒙（如：類升糖素肽 -1，peptide YY 等）上升的效果，再由上述四個因素來改善胰島素阻抗，和增加胰島細胞分泌胰島素的能力 [307, 308]。近年來許多研究發現膽酸、FGF-19 以及人體消化道微生物相（Microbiota）在代謝手術後血糖之改善也發揮了重要的影響 [309]。

哪些糖尿病人適合採取手術治療？

傳統上是依據美國 NIH 的建議，針對身體質量指數 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 的第 2 型糖尿病人可考慮手術 [310]。但一些研究發現對身體質量指數 $< 35 \text{ kg/m}^2$ 的第 2 型糖尿病人，手術治療也能獲得某種程度的效果 [290, 291, 293]。而 2011 年國際糖尿病聯盟提出對身體質量指數介於 $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ 之間的第 2 型糖尿病人，經藥物治療仍無法達到治療目標時，減重手術可以是一個替代的治療方式。甚至在亞洲族群可能可以把身體質量指數標準再降低 2.5 kg/m^2 [311]。2016 年由美國糖尿病學會及國際糖尿病聯盟等 45 個相關的組織，參與了第二次糖尿病手術高峰會，並發表了有關第 2 型糖尿病代謝手術的治療建議之共同聲明 [312]（圖一），主要的內容與 2011 年國際糖尿病聯盟的建議類似。

除了身體質量指數之外，還需要考量病人的年齡及其身體健康狀況（與手術風險有關），病人糖尿病史的長短及殘存 β 細胞功能，病人對手術的期待和意願，以及手術後病人是否能遵從醫囑，執行長期的追蹤和營養素的補充等。

手術的風險與併發症

根據國外之報告，與減重手術相關之 30 天內死亡率為 0.1-0.3%，其中胃繞道手術之死亡率約 0.5%，胃束帶手術約為 0.1% [313]。其他的併發症，包括：縫合處之滲漏、傷口感染、出血、急性阻塞、潰瘍、傾倒症候群（dumping syndrome）、低血糖，以及心臟和肺部疾患等。另外，長期營養素的缺乏（如：鐵、葉酸、鈣和多種維他命等）可能引起貧血、骨質疏鬆及神經病變等併發症 [311]。

糖尿病減重手術的照顧

可以預期的是糖尿病人接受減重手術治療的個案會越來越多，對這些病人手術前的評估、手術期間的照顧及術後的長期追蹤是很重要的健康問題，建議要有跨領域的團隊，彼此合作來完成 [302]。

一般來說，術前的評估包括：先排除一些內分泌疾病引起之肥胖（如：甲狀腺功能低下，庫欣氏症候群及多發性囊泡卵巢症候群等）。由外科醫師、新陳代謝科醫師與精神科醫師評估該病人是否適合手術治療，由心臟科醫師、胸腔科醫師及麻醉科醫師評估手術風險，個案管理師向病人說明手術相關的問題、手術前後的注意事項與長期照顧的細節。手術期間的照顧除了一般減重手術須注意的事項外，還需要特別注重的是監測血糖、足夠的輸液補充和使用適量的胰島素等。術後要注意可能的併發症，例如：出血、急性阻塞、或縫合處滲漏等引起之症狀；專門的營養師給予病人飲食的指導，一般都需從使用流質食物開始，並注意“少量多餐，細嚼慢嚥”的原則；術後病人遵從長期的鐵、鈣、葉酸和多種維他命等的補充是很重要的 [311]。美國與減重手術相關的三大醫學會於 2013 年發表了更新版的臨床照顧指引，對減重手術前後之評估與照顧有很多重要的建議，可供我們作參考 [314]。

糖尿病減重手術後血糖的控制與追蹤

（一）緩解之定義：

目前對糖尿病緩解（remission）的定義仍各說紛紜，比較常被引用的是由 Buse 等人提出的定義 [315]：

1. 部分緩解（partial remission）：血糖值低於糖尿病的診斷標準（空腹血糖：100~125 mg/dl，糖化血色素 < 6.5%），持續時間達一年以上，並且沒有使用抗糖尿病藥物治療。
2. 完全緩解（complete remission）：血糖值正常（空腹血糖：< 100 mg/dl，糖化血色素在正常範圍內），持續時間達一年以上，並且沒有使用抗糖尿病藥物治療。
3. 持續緩解（prolonged remission）：完全緩解達五年以上。但許多研究所指的緩解（remission）、解除（resolution）及痊癒（cure）都有不同的意義，要仔細辨別。

（二）緩解率及復發率：

根據上述的緩解之定義，一個針對 1006 個接受減重手術的病人之回溯性研究顯示在術後 23 個月時糖尿病達到完全緩解的比率為 34.4% [315]。另外一個針對 177 個嚴重肥胖的糖尿病人之分析，顯示其中 43% 的人術後初期達到緩解，但後來又再復發 [316]。在 Swedish Obesity Subjects 研究中，追蹤兩年時糖尿病的緩解率為 72%，但追蹤十年時糖尿病的緩解率下降為 36% [115]。另外還有一些研究的緩解率及復發率有所不同，目前沒有一致的結果，仍須等待大型而長期的統合分析之結果。

（三）不緩解的因素：

根據一些觀察性的研究發現有些因素與減重手術後糖尿病的不緩解（non-remission）或再浮現（re-emergence）有關：年齡較大、男性、術前身體質量指數（BMI）較低、糖尿病罹病時間大於十年、術前已使用胰島素、術後體重減輕較少或有復胖、手術方式（吸收不良型優於限制型）、術前 β 細胞失能的嚴重度以及術後腸泌素（incretin）的刺激效果不足等 [317]。

（四）減重手術後血糖之追蹤：

減重手術後之糖尿病病人仍須定期追蹤血糖及糖化血色素，若術後仍有殘餘糖尿病或者如果糖尿病復發，則依照一般糖尿病病人之追蹤方式。如果糖尿病達到部分緩解或完全緩解，則可參考美國內分泌學會的追蹤建議，即術後第一個月、第三個月、第六個月、第十二個月、第十八個月、第二十四個月及之後每年追蹤 [318]。

（五）殘餘糖尿病的治療：

關於減重手術後之殘餘糖尿病一般是指糖化血色素 $> 7\%$ ，因此需要抗糖尿病藥物之治療。對於這些病人的藥物選擇還是以病人個別化考量為原則，而且目前仍無公認的指引可以參照。

在美國糖尿病學會的建議中，有改善胰島素阻抗效果的 metformin 是治療糖尿病的第一線用藥 [319]。對於糖尿病減重手

術後殘餘之糖尿病或復發之糖尿病，一般認為，若沒有禁忌症的話，metformin 是優先選擇的藥物。尤其是手術後初期病人飲食量減少，使用 metformin 較不易產生低血糖。但有研究指出在胃繞道手術後的病人，其對 metformin 之吸收及生體可用率提高，因此可能需要減少劑量 [320]。至於 thiazolidinediones 雖然也可以改善胰島素阻抗而降低血糖，但因可能會增加體重，因此可能會不利於減重之效果。而 sulphonylureas 因有發生低血糖及惡化傾倒症候群（dumping syndrome）的風險，在手術後初期使用要很小心 [321]。新一代的抗糖尿病藥如：GLP-1 agonists 及 DPP-4 inhibitors，有增加腸泌素之作用，但在糖尿病減重手術後之使用仍經驗較少。至於近兩年來新上市之 SGLT-2 inhibitors，因同時具有降血糖、降血壓及減輕體重之效果，對於減重手術後殘餘之糖尿病或復發之糖尿病，是一個不錯的選擇，但因為手術後初期，水分攝取量可能不足，因此需要謹慎使用，同時也要注意生殖器黴菌感染及糖尿病酮酸血症之可能。對於非胰島素之抗糖尿病藥控制不佳者，胰島素是治療的選擇 [322]。

另外，我們應向病人說明術後需要持續的飲食控制及適當的運動，才能減少復胖及糖尿病復發的機率。

結語

減重手術治療糖尿病有不錯的效果，但也有其風險和併發症，要能為病人帶來最大的益處，必需要有專業且有經驗的外科醫師，加上多科合作團隊的協助，在手術前後為病人提供仔細的評估和適切的照顧，並執行長期的追蹤，而病人本身也需要對此有清楚的認知和良好的配合。減重手術對糖尿病之緩解或改善有非常顯著的效果，但是仍有一部分人無法緩解。也有一部分人術後緩解，但若干年後糖尿病又“復發”。因此糖尿病病人在接受減重手術後仍然需要定期追蹤血糖。若血糖超過目標，則建議給予適當的處置。

圖一：第二次糖尿病手術高峰會對第 2 型糖尿病代謝手術的治療建議（在非亞洲族群，BMI 之標準需增加 2.5 Kg/m²）

