

糖尿病醫學新知—期刊摘錄

陳敏玲內科診所 柯幸君醫師、陳敏玲醫師

題目：Milestones in diabetes (1)

回首糖尿病發展一百年歷史的重要里程碑(一)

作者：Greenhill C, Starling S, Kriebs A, et al.

出處：Nature Milestones in Diabetes, 17 June 2021

<https://www.nature.com/immersive/d42859-021-00002-5/index.html>

前言

Frederick Banting在1923年諾貝爾得獎感言中表示「胰島素無法治癒糖尿病，但可以治療糖尿病」。自發現胰島素至今已有100年歷史，從二十世紀初對於第1型及第2型糖尿病的致病機轉認識、胰島素的新發現及重組合成、糖尿病併發症的預防及照護，一直到現今二十一世紀科技的進步更發展出動態血糖監測結合胰島素幫浦的閉環系統、針對第1型糖尿病的免疫療法及第2型糖尿病各種不同的藥物治療選擇等，著實歷經跨時代的演進。此篇文章我們會聚焦於糖尿病進化史其中幾篇關鍵的研究里程碑，以展望未來期許達到治癒糖尿病的目標。

里程碑1：初始發現和運用胰島素於第1型糖尿病患者(1922)

於1921年，Frederick Banting和Charles Best設計一系列實驗證實胰臟的蘭式小島是身體醣類代謝的主要角色，且與第1型糖尿病的病生理機轉密切相關，進而辨認出胰島素。研究一開始與John Macleod合作，他們試著將狗的胰臟移除，發現狗開始出現糖尿病的徵兆，包含血糖及尿糖上升。接著於狗的體內注射不同的胰臟萃取物後，血糖及尿糖即下降回復正常。結論顯示胰臟的內分泌物質與

醣類代謝有極大相關性。此後，Bertram Collip更加入團隊協助萃取動物胰臟物質的純化工作，使胰島素可大量生產並安全注射入人體內。第一批人體臨床試驗在加拿大多倫多總醫院執行，注射於第1型糖尿病患者，其中有名的14歲少年Leonard Thompson即為第一位胰島素施打者。如同動物實驗的結果，純化的動物胰島素萃取物於糖尿病患者身上具有明確的降血糖效果，此項重大的新穎發現也發表於1922年加拿大醫學協會期刊，為後續四五十年糖尿病的研究發展奠定良好的根基。

里程碑2：糖尿病的胰島病理組織樣貌(1965)

1965年Willy Gepts提出第1型糖尿病的病理組織結果。他的研究比較56位早發型糖尿病(31歲前發病)患者及26位健康年輕人的死後病理解剖胰臟組織樣本，結果顯示隨著第1型糖尿病疾病進展，胰臟 β 細胞會逐漸被胰臟外致糖尿病因子(extrapankreatic diabetogenic factor)破壞，因此會出現三種型態的胰島：包含(1)胰島萎縮無 β 細胞、(2) β 細胞伴隨發炎性浸潤及、(3)正常 β 細胞。這與過去已知，晚發型糖尿病(第2型糖尿病)其胰島 β 細胞數目僅中度減少至正常人的40-

50%顯著不同。

尤有甚者，近代2003年於第2型糖尿病患者進行死後病理解剖研究，進一步發現，連第2型糖尿病患者之胰島組織也有明顯 β 細胞凋亡，導致胰島 β 細胞減少的現象。這些關於糖尿病病生理機轉研究，有助於日後瞭解患者的治療選擇與預後改善。

里程碑3：糖尿病併發症前驅研究(1978)及嚴格控糖可預防第1型糖尿病併發症(1993)

比利時醫師Jean Pirart自1947年起，追蹤4398位罹患糖尿病的病人，長達二十五年以上，每年幫病人作年度檢查，並於1978年發表開創性的縱向研究結果，精確指出糖尿病併發症與血糖控制的關聯性。Pirart醫師發現視網膜病變、神經病變和腎臟病變會同時出現，將之定義為「糖尿病三併發症(diabetic triopathy)」，與病患之糖尿病得病時間越長及血糖控制越差，有高度相關性，但對其他血管性併發症(例如冠狀動脈和周邊動脈血管硬化)，影響則相對較小。雖然此研究無法證實長期高血糖狀態與糖尿病三併發症的因果關係，但卻成為未來發展其他研究的重要礎石。

於1983年，美國著手進行大型多中心隨機臨床試驗Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)，來探討積極控制血糖是否會改善第1型糖尿病併發症的預後。他們收錄1441位13-39歲第1型糖尿病患者，依據基準期有無視網膜病變，分成兩族群，並隨機介入，一組嚴格控制血糖(一天三到四次胰島素注射或體外胰島素幫浦並根據頻繁自我血糖監測調整劑量)，另一組採標準控制(一天一到兩次胰島素注射)，兩組均完整追蹤6.5年，結果顯示嚴格控制組較標準控制組大幅減少35-70%以上視網膜病變、神經病變和腎臟病變。雖然嚴

格控制組發生嚴重低血糖導致昏迷或癲癇的機會是標準控制組的3倍，但整體好處遠大於風險，因此作者強烈建議大部份第1型糖尿病患者應嚴格控制血糖。此篇研究發表在1993年新英格蘭醫學期刊，為糖尿病治療劃下新的里程碑。

DCCT臨床試驗結束後，緊接著原本的標準控制組，開始改為嚴格控制，並進入Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)研究，再追蹤觀察十年。EDIC研究結果發現，一開始就是嚴格控制組的病人，與後來才轉嚴格控制者相比，持續有較低的小血管病變(新發生及惡化)風險，且心血管病變與死亡率也較少。雖然兩組在研究期間，血糖數值越趨接近，但預後指標卻持續分開，顯示越早進行嚴格控制血糖到接近正常值，對於未來改善第1型糖尿病患者的預後及預防併發症的好處，會愈明顯，也會持續更久。

里程碑4：「升級版」胰島素的出現(1979, 1980)

繼1921年發現動物(豬或牛)胰臟可萃取出胰島素後，成功控制糖尿病患者的血糖，也拯救不少生命，然而動物胰島素有一些缺點，包含控糖效果不穩定及可能發生過敏反應，推測是因為動物胰島素成分相對不純，或胺基酸結構與人類胰島素不同，因而誘發人體產生免疫反應，製造胰島素抗體。

1970年代開始發展基因合成及重組DNA技術，力求改善胰島素的作用。1979年Goeddel等人，利用DNA重組技術，以大腸桿菌質體與含有人類胰島素基因的DNA，進行基因重組，成功製造出第一批高純度的合成人類胰島素。他們更進一步發展出利用溴化氰在體外斷鍵，由結構相對較穩定不活化的前胰島素(proinsulin)，分離

出胰島素。於1980年Keen等人將合成人類胰島素透過皮下或靜脈注射，投予於17位健康男性身上，其降血糖效果及曲線，皆類似高度純化的動物胰島素，顯示合成人類胰島素之安全性和有效性，皆可取代動物胰島素。合成人類胰島素於1982年取得美國FDA認證，Fineberg等人陸續於1983年更提出新的合成人類胰島素與動物胰島素相比，有較少的胰島素抗體及免疫反應產生。合成人類胰島素的發明，讓糖尿病醫學生物技術的研究跨出嶄新的一步。

里程碑5：自體免疫抗體及細胞激素與第1型糖尿病的關聯(1982, 1986)

早在1974年英國研究團隊即發現，胰島細胞抗體(Islet cell antibodies, ICAs)與眾多內分泌或自體免疫疾病(包含第1型糖尿病)相關，且抗體通常在疾病發生前(prodrome period)，早已出現。但是抗體樣本的異質性大，加上測試方法敏感度低且困難標準化，無法普遍應用於臨床研究。1982年Baekkeskov等人，在新診斷第1型糖尿病兒童血中辨認出第一個胰島自體抗原GAD65(glutamic acid decarboxylase-65)，可做為自體抗體的標的物。隨著時代演進及標準化技術的進步，眾多胰島自體抗體包括anti-GAD65, anti-IA2(insulinoma-associated protein 2), anti-ZnT8(zinc transporter 8)和anti-insulin，皆被辨認出，以茲做為預測及診斷第1型糖尿病的工具。隨著胰島抗體檢測方式的普及，胰島自體抗體篩檢不只可讓抗體陽性的第一等親提早接受介入預防措施，也可普遍應用於年輕人或兒童的篩檢計畫中，減少後續併發症與死亡率。

至於免疫系統如何產生自體抗體去攻擊胰臟 β 細胞，學者起先提出「

後天免疫(adaptive immune)」假說：環境中外來物(病毒或細胞激素IFN γ)，進入體內後，損傷 β 細胞， β 細胞釋放蛋白質抗原，讓抗原呈現細胞(antigen-presenting cells)呈現，進而刺激T細胞和B細胞，製造自體免疫抗體、產生細胞激素、活化細胞毒性T細胞(cytotoxic T cells)，攻擊並浸潤胰島細胞。然而，1986年Bendtsen學者提出「先天免疫(innate immunity)」假說，認為不須經過辨識外來抗原的過程，體內先天免疫細胞(巨噬細胞或單核球)製造出細胞激素IL-1或TNF，直接活化T細胞和B細胞，對 β 細胞產生細胞毒性，進而刺激自體免疫反應，減少胰島素生成。針對上述假說，這幾十年也陸續研發免疫抑制劑，做為延緩發生第1型糖尿病之治療。但在第1型糖尿病人的臨床試驗，IL-1抑制藥品無法看到效果而宣告失敗，期待TNF抑制藥品效果較成功，希望有機會發展成為對抗第1型糖尿病的免疫療法。

里程碑6：腸泌素效應的啟發(1987)及腸泌素藥物控糖的新發展(2017)

早在1900年代，即有學者提出「腸道於進食後，會分泌某種因子，刺激胰臟分泌胰島素來調控血糖」的假說，於1932年學者Jean La Barre進而命名此種因子為「腸泌素(incretin)」。在1960年代，有學者透過實驗證明，口服葡萄糖比注射葡萄糖，更能刺激胰島素分泌，推測腸道激素與胰島素分泌相關，故稱此現象為「腸泌素效應(incretin effect)」，進而開啟後續許多關於腸泌素的研究。

1973年Dupre等人發現十二指腸會分泌GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)，他們將GIP與葡萄糖注射入健康人體內，造成胰島素分泌的增強效應，同時

也改善葡萄糖耐受度。1987年 Habener and Holst也發現另一種腸泌素GLP-1(glucagon-like peptides 1)是胰島素分泌的調節關鍵，其中GLP-1(7-37)比起GLP1(1-37)有更強的胰島素促進效應。後續眾多研究發展得知GLP-1在調節血糖恆定佔有極重要角色，不但可促進葡萄糖依賴性胰島素分泌，且可抑制胰臟 α 細胞分泌升糖素、藉由中樞神經抑制胃排空、減少食物攝取、及促進胰島 β 細胞生長分化等多重作用。第2型糖尿病患者因胰島素分泌及作用缺損，相對來說，腸泌素效應也較差(尤其是GIP)，但其GLP-1仍具有一定促胰島素分泌的效果，也啟發學者將GLP-1應用在治療第2型糖尿病患者，協助來控制血糖。

1993年Mentlein和1995年Kieffer等學者發現，內生性GLP-1作用在血中的半衰期非常短(小於5分鐘)，很快就會被蛋白酶dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)所分解，而失去活性。為了使GLP-1能在血中有較長的半衰期和作用時間，抵禦DPP IV分解，學者研發出兩種以腸泌素為基礎的第2型糖尿病降血糖藥物：DPP IV抑制劑(DPP IV inhibitors)和GLP1受體促效劑(GLP1 receptor agonists, GLP1RAs)。研究顯示兩者在已使用Metformin的第2型糖尿病病人，都可多降低糖化血色素0.5%以上，其中又以GLP1受體促效劑效果更好。

GLP1受體促效劑，又可再分成GLP-1 類似物(GLP-1 analogues)、

和合成exendin-4胜肽類藥物兩類。exendin-4是從北美鈍尾毒蜥(Gila monste)唾液分離出來的天然胜肽，和人類GLP-1有53%序列相似性，長效exenatide使用微球包覆技術，來延緩藥物釋放，增加作用時間。另一方面，其他研究團隊則試著藉由修飾GLP1結構，使獲得較長的半衰期，利用與血漿白蛋白或結晶化IgG碎片結合的方法，來延緩腎臟清除。短效GLP1受體促效劑，可抑制胃排空及延緩醣類吸收，降飯後血糖；長效GLP1受體促效劑，可降低空腹血糖，對減少糖化血色素效果較顯著。2017年一篇系統性回顧文章指出，GLP1受體促效劑與短效胰島素相比，較少引發低血糖事件且耐受性良好，其腸胃道副作用通常短暫，病人一般可以耐受。近年來許多臨床試驗更指出，GLP1受體促效劑可顯著減少動脈硬化心血管疾病(包含心血管和全死因死亡率)，及改善腎臟病的整體預後，也可改善肥胖及非酒精性脂肪肝炎等胰島素抵抗增加的情況，實為有多重好處的降血糖藥物。

閱讀心得

自1921年Banting等人發現胰島素後，至二十世紀底，糖尿病的病理機轉的瞭解和治療方式大致發展成熟，也為二十一世紀初，許多嶄新的糖尿病研究奠定重要的根基。回首許多糖尿病關鍵研究的過程，可以讓我們更熟悉此疾病，對於糖尿病照護，能有更周全性地評估與認識。