

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 (2)

回首糖尿病發展一百年歷史的重要里程碑(二)

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

至二十世紀底，眾多學者發表關鍵性研究，讓大眾對於第 1 型及第 2 型糖尿病的生理機轉、胰島素及腸泌素的合成有初步的認識，也為二十一世紀糖尿病治療的蓬勃發展奠定極重要的根基。此篇文章接續上期回顧百年來糖尿病學發展的里程碑，聚焦於介紹二十一世紀前後利用科技進步與對糖尿病病因的了解，進而開發出許多嶄新且有效的糖尿病治療選擇。

里程碑 7：第 2 型糖尿病的胰島發炎理論(1993, 2007)

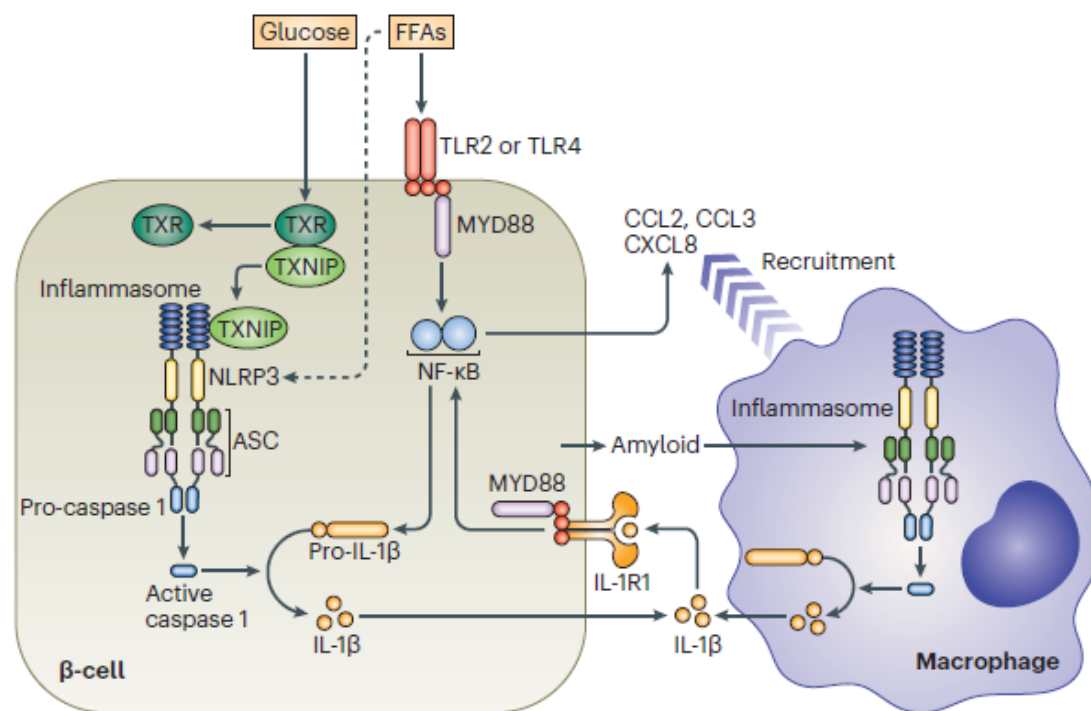
早在 1990 年代以前已知第 2 型糖尿病與胰島素阻抗增加有關，也發現胰島素阻抗會出現於其他疾病，包含慢性感染、癌症及肥胖症等，但其中的機轉仍未可知。直到 Gökhan Hotamisligil 及其研究團隊，於 1993 年和 1995 年分別發表兩篇突破性文章，顯示肥胖動物及人類的脂肪組織會增加促發炎細胞激素「腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)」的表現，進而抑制胰島素接受器下傳訊號，從而產生胰島素阻抗；另一方

面，若阻斷 TNF 後，則胰島素敏感度會明顯改善。後續於 1996 年，該團隊更辨認出此現象之分子機轉，確認了第 2 型糖尿病與肥胖皆是慢性發炎疾病，並非單純的代謝性疾病。

2002 年學者 Maedler 提出「葡萄糖會誘發第 2 型糖尿病病人的胰島 β -cell 產生 IL-1 β ，進而使 β 細胞凋亡」的理論。2007 年 Ehses 利用老鼠及第 2 型糖尿病人死後病理解剖的胰臟組織進行實驗，證實葡萄糖和棕櫚酸酯等循環營養物質，會誘發胰島細胞產生發炎物質(包含 IL-1 β 、G-CSF、KC 等)，進而讓胰島被巨噬細胞浸潤發炎，造成胰島 β 細胞凋亡現象(圖一)。因此他提出 IL-1 β 可能成為未來治療第 2 型糖尿病的治療標的。同年 Larsen 也發表一篇臨床試驗，收錄 70 位第 2 型糖尿病病人，其中 34 位接受皮下注射 IL-1 受體的拮抗劑 13 周，另一組作為對照，結果顯示注射組胰島 β 細胞分泌功能明顯增加同時改善血糖控制。2019 年 Kataria 學者發表統合分析研究，此分析收錄 2,921 位第 2 型糖尿病病人的數據，證實阻斷 IL-1 可顯著改善血糖控制。

未來需要更多研究進一步確認抗發炎治療運用在何種發病程度的第 2 型糖

尿病人可帶來最大利益。



圖一、葡萄糖和脂肪酸誘發第 2 型糖尿病病人的胰島 β -cell 產生發炎物質 IL-1 β ，進而讓胰島被巨噬細胞浸潤發炎造成 β 細胞凋亡的發炎理論。

里程碑 8：減重手術在第 2 型糖尿病的角色(1995)

1995 年學者 Pories 發表第一篇關於減重手術可能「治癒」第 2 型糖尿病的重大研究。該研究收錄 608 位身體質量指標(body mass index, BMI)超過 35 kg/m² 且合併併發症、或 BMI \geq 40 kg/m² 的單純肥胖病人，接受胃繞道手術(gastric bypass)，其中 330 位為第 2 型糖尿病或葡萄糖耐受不良病人，結果顯示所有病人明顯達到減重及控制血糖的效果，追蹤 14 年後，有高達 91% 病人繼續維持正常空腹血糖及糖化血色素。此研究顯示減重手術或許可做為第 2 型糖尿病病人飲食、運動及藥物控制以外，另一項有

效的治療選擇。後續也有多篇研究證實上述研究之發現，減重手術似乎具有長期控制血糖的療效，並可能讓第 2 型糖尿病緩解(remission)。2012 年 Schauer 及 Mingrone 等人比較各種減重手術和/或藥物治療於第 2 型糖尿病病人的療效。結果顯示追蹤病人 2 年時，減重手術相對於對照治療有較高機會(75-95% vs. 0%)達到糖尿病緩解；經過十年追蹤後，仍有 25-50% 手術病人維持長期血糖正常。學者推測手術造成血糖改善的可能機轉，包含腸道葡萄糖代謝正常化、整體卡路里攝取減少、飯後血中胰島素和 GLP-1 量增加、及腸道微生物菌叢改變等。代謝減重手術所提供的知識，將進一

步提供有效資訊，供未來發展糖尿病治癒方法作參考。

里程碑 9：不靠化學藥物獲得更好的生活(1997)

肥胖及過重是造成第 2 型糖尿病發展的重要因子，近半世紀第 2 型糖尿病人數隨著肥胖盛行率增加而劇增，隨著熱量攝取過多、身體活動過少等生活型態的改變，及都市致胖環境的包圍，預估在 2050 年前，全世界會有高達 7.5 億人口患有第 2 型糖尿病。為了減少全球醫療負擔，及早辨認出第 2 型糖尿病的高風險群並提早治療成為預防糖尿病的不二法門。

糖尿病前期(prediabetes)，一般定義為血糖上升但尚未達第 2 型糖尿病的診斷標準，為發展成糖尿病之前的一段可逆過渡階段。1986 年在中國大慶(Da Qing)首先展開的大型糖尿病預防、隨機對照、臨床試驗，收錄 577 位葡萄糖耐受不良(impaired Glucose Tolerance, IGT)的受試者，隨機分派到無介入的控制組，或有醫師介入生活型態調整並定期追蹤的試驗組(分成純飲食、純運動、飲食加運動三小組)。經過 6 年完整追蹤後，介入組明顯較控制組減少第 2 型糖尿病 20-25%的發生率(純飲食組 43.8%、純運動組 41.1%、飲食加運動組 46%、控制組 67.7%發生糖尿病)。後續又針對其中 540 位病人作長達 30 年的追蹤，介入組較控制組，平均延後四年發生第 2 型糖尿病，且之後心血管事件發生較少、小血管併發症發生率較低、及減少全死因及心血管死亡率。

與此同時，其他臨床試驗也在 IGT 者得到類似結果。美國糖尿病預防計劃(Diabetes Prevention Program,

DPP)，發現生活型態介入較藥物 metformin 治療，更能減少第 2 型糖尿病的發生率(58% vs. 31%)，且追蹤 15 年後，長期生活型態介入仍具有最佳的效果。DiRECT 臨床試驗 2018 年發表顯示，近 6 年內被診斷為第 2 型糖尿病的病人，有 46%可透過低卡路里飲食介入而緩解。DAIDEM-I 臨床試驗也證實，61%在中東及北非近 3 年內被診斷為第 2 型糖尿病的病人，透過低卡路里飲食介入，可達到明顯減重及糖尿病緩解的效果。這些證據都指出飲食及運動介入可有效預防及緩解第 2 型糖尿病。然而，未來需要更多研究以了解病患可接受之不復胖方法及找尋適合介入的生活環境。

里程碑 10：第 1 型糖尿病的 anti-CD3 免疫療法(2002)及幹細胞治療(2006)

自 1960 年代起，許多研究陸續證實第 1 型糖尿病為自體免疫疾病，學者針對此病因尋找治療方式，起初使用免疫抑制劑(如類固醇或 cyclosporine)治療，但其非選擇性的細胞毒性及必須長期使用的缺點，限制了免疫抑制劑療法的臨床應用。直到 1994 年，Lucienne Chatenoud 和 Jean-Francois Bach 等人發現，短期使用 anti-CD3 單株抗體免疫療法，選擇性瞄準致糖尿病 T 細胞上的 CD3 分子，可讓非肥胖糖尿病老鼠獲得疾病緩解，且不會產生有害的細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome)。接著，2002 年時學者 Kevan Herold 發表第一篇關於 anti-CD3 單株抗體，運用於近期被診斷為第 1 型糖尿病病人的臨床試驗，其中接受 2 周 teplizumab 治療的第 1 型糖尿病病人與

控制組相比，明顯延緩 β 細胞退化長達 12 個月，且並未出現嚴重系統性發炎反應，僅出現暫時性淋巴球減少、紅疹或低燒等副作用。於 2005 年 Lucienne Chatenoud 等人也證實，另一 anti-CD3 單株抗體 oteelixizumab，在大型第二期臨床試驗中，也改善並保留第 1 型糖尿病病人 β 細胞功能長達 18 個月。2019 年 Kevan Herold 更發現在第 1 型糖尿病的高風險族群使用單株抗體 teplizumab，可延緩第 1 型糖尿病的發病時間及胰島退化。未來研究希望朝向 anti-CD3 單株抗體合併其他免疫調節藥物，發展出更多保護 β 細胞功能和修復免疫耐受性之潛能。

此外，自 1998 年即有學者提出，可利用人類胚胎幹細胞(human embryonic stem cell)分化出胰臟 β 細胞，進而達到治癒第 1 型糖尿病的目標。2006 年 D'Amour 成功從含人類胚胎幹細胞的培養皿中，分化出胰臟內分泌細胞。分化流程包含五階段：(1)內胚層、(2)原始腸管、(3)後段前腸、(4)胰臟內胚層及內分泌前驅物、(5)胰臟內分泌細胞，以上雖然模仿人類胰臟胚胎發展過程，然而第五階段產生的胰臟內分泌細胞所產生的 C-peptide 量，卻較真正人類胰島細胞少，原因為前胰島素(proinsulin)切割過程缺乏效率，且對葡萄糖缺乏反應。經過改良後，2008 年同團隊終於成功研發出在活體內對葡萄糖有反應的內分泌細胞。他們將人類胚胎幹細胞分化出的第四階段胰臟內胚層移植到老鼠體內，這些細胞會表現出關鍵 β 細胞轉錄因子，能夠有效率切割前胰島素，且包含成

熟的分泌顆粒，進而使老鼠可對抗高血糖。2014 年 Pagliuca 利用人類多能幹細胞(human pluripotent stem cells)，於體外分化出對葡萄糖有反應且可分泌胰島素的 β 細胞，其基因表現和超微結構與人類 β 細胞非常類似。2020 年 Hogrebe 更發現肌動蛋白聚合作用(actin polymerization)會干擾體外的胰臟分化作用，因此在人類多能幹細胞分化過程中，若定時提供肌動蛋白解聚作用，可幫助患有糖尿病老鼠立即緩解疾病並維持正常血糖長達 9 個月。至今雖然仍未發展出 β 細胞的幹細胞替代療法，但也因為這 15 年的研究成果，讓我們更靠近目標，也期許未來關於優化製造成熟 β 細胞及保護幹細胞分化而成的 β 細胞移植後不被免疫排斥的問題能逐步被解決。

里程碑 11：科技發展使糖尿病控制更輕鬆(2014~迄今)

第 1 型糖尿病病人為達血糖正常及避免嚴重低血糖，必須每天密切監測血糖、控制飲食運動及精確調整胰島素劑量，為生活帶來非常大的負擔。繼 1908 年學者 Stanley Benedict 發明尿糖測試法，Helen Free 進一步改良成精簡版尿糖試紙，再到 1970 年代第一台血糖機 Ames reflectance meter 的上市，直到現今血糖機不斷改善準確性，並進化成小型可攜式儀器，血糖檢測有了跨時代的進步。接著 1990 年代晚期，發展出連續血糖監測儀(continuous glucose monitors, CGMs)，利用感應器執行每幾分鐘皮下測量葡萄糖濃度，並連接血糖過高或過低的警示系統，科技進步也讓胰

島素輸注系統(包含智慧筆型胰島素及胰島素幫浦)，更有效率及彈性地運用在病人生活中。

過去二十年更發展出第一個攜帶式人工胰臟—混合閉環胰島素輸送系統(hybrid closed-loop insulin-delivery systems)，結合胰島素幫浦和連續血糖監測儀，加上回饋控制系統，根據血糖監測儀感應的血糖值，利用運算法自動計算出需要的基礎胰島素劑量，由胰島素幫浦進行注射，同時也可由病人自行輸入用餐碳水化合物攝取量，來調整速效胰島素的給藥量，模擬胰島細胞感應血糖而調整胰島素的分泌方式來維持病人血糖正常。2014年 Russell 發現雙激素(胰島素及升糖素)的閉環輸送系統，較一般胰島素幫浦，可減少第 1 型糖尿病門診病人的平均血糖及低血糖比例。2015 年學者 Thabit 發表一篇為期 12 周的隨機交叉試驗，比較第 1 型糖尿病病人，接受閉環胰島素輸送系統或感應增強型胰島素幫浦治療(sensor-augmented pump therapy)的血糖控制效果，結果顯示使用閉環胰島素輸送系統者，將血糖控制在目標範圍之時間(time in range, TIR)較長。隨著越多大型長期臨床試驗出現，也陸續證實閉環胰島素輸送系統的實用性、安全性和有效性，甚至可用於特殊族群，例如第 1 型糖尿病的懷孕婦女、或第 2 型糖尿病的住院非緊急病人身上。期許未來能有更多大型研究讓更多閉環胰島素輸送系統，獲得美國及歐洲認可上市，提供病人更性化的治療選擇。

里程碑 12：心血管事件的革命(2015~迄今)

美國食品藥物管理局及歐洲藥品管理局自 2008 年開始，極重視製藥產業在發展糖尿病藥物時是否更全面地評估心血管安全性，他們建議未來發展糖尿病藥物的臨床試驗，應呈現至少不會增加心血管事件發生的結果。預後指標除了血糖控制的黃金標準「降低糖化血色素」之外，也應將獨立的「心血管事件預後」納入，並應設計大型臨床試驗，來進行分析比較該藥物對心血管事件的影響。

初期評估心血管預後的降血糖藥物臨床試驗，針對 DPP IV 抑制劑，結果顯示與安慰劑比較，其心血管事件風險並未增高(non-inferiority)，但卻也沒有證據顯示具心血管益處。

EMPA-REG 研究於 2015 年發表，分析追蹤 3.1 年 SGLT2 抑制劑 empagliflozin，在 60 歲以上同時有心血管疾病的第 2 型糖尿病病人的治療效果，結果顯示 empagliflozin 顯著減少心血管事件(包含致命及非致命心肌梗塞和中風)、心衰竭及慢性腎臟病風險。2019 年 Zelniker 等學者，發表比較三種 SGLT2 抑制劑的統合分析研究，共收錄 34,322 位第 2 型糖尿病病人，其中 60%已同時罹患粥狀動脈硬化心血管疾病，研究結果顯示 SGLT2 抑制劑可顯著減少 11%主要心血管不良事件(Major adverse cardiovascular events, MACE)，但心血管保護好處僅限於已知粥狀動脈硬化心血管疾病病人。此研究更發現不管過去有無心衰竭或粥狀動脈硬化心血管疾病病史，SGLT2 抑制劑皆可顯著減少心血管死亡及心衰竭住院風險，其他次級預後指標(包含慢性腎臟病)，也有額外的保護效果。後續幾年的臨床試驗，更

顯示不管本身有無第 2 型糖尿病病史，SGLT2 抑制劑都能帶來減少心衰竭及慢性腎臟病風險的臨床益處。

此外，2019 年學者 Kristensen 也進一步針對 GLP1 受體促效劑，針對 56,004 位第 2 型糖尿病病人的心血管預後，發表統合分析研究，結果指出 GLP1 受體促效劑顯著減少 12% 主要心血管不良事件，也減少全因死亡率、心衰竭住院及腎臟病風險。

目前仍在持續研究這些糖尿病藥物對於心血管及腎臟病的好處，是因為改善血糖控制還是其他獨立機轉造成。然而，上述結果延伸到非糖尿病病人也有相同效益，暗示這些器官保

護成效，似非單純由於改善血糖控制所造成。新一代降血糖藥物具有額外器官保護的好處，為第 2 型糖尿病治療帶來革命性進步，也讓減少慢性併發症負擔多了更多治療選擇。

閱讀心得

回首自胰島素發現至今已有 100 年歷史，從一開始對於糖尿病的陌生到現今越趨瞭解，應該歸功於所有學者在不同時期發表的關鍵重要里程碑研究。糖尿病治療目標，現今也越趨向於延緩發病及器官保護，期許未來能繼續朝向「治癒糖尿病」的目標前進。

