

# 我的糖尿病有可能好嗎？認識糖尿病緩解

新陳代謝科

陳亭竹 醫師

超級大富翁現在  進入最後一題！



根據美國糖尿病學會的建議，下列何者是指糖尿病控制良好可以暫停用藥的狀態？

1

Re...Re...太難了吧~ 我要使用觀眾call in 求救!



1. Remission 2. Resolution  
3. Cure 4. Reversal

2

 觀眾call in投票中...



那我選1  
Remission



3

DM Remission  
糖尿病緩解~ 恭喜答對!



一百萬  
獎金!

\$1,000,000

4

第二型糖尿病的兩大致病原因為「胰島素阻抗」及「胰島素分泌減少」。過去的研究告訴我們，第二型糖尿病的病人若需要多種降血糖藥來控制血糖，病人的胰島β細胞分泌胰島素的功能也會逐漸退化，約莫在診斷糖尿病十年後，有一大部分的人會需要注射胰島素來幫助控制血糖。不過，也有一群糖友在飲食控制、運動及藥物治療後血糖獲得改善，日後甚至能夠暫停降血糖藥物的使用。這種在飲食控制及運動下，血糖改善、可以暫停降血糖藥物的狀態，顛覆了我們過去對糖尿病不可逆的認知，美國糖尿病學會在 2009 年就將它提出來討論，並且給予三個分類：糖尿病部分緩解、完全緩解及長期緩解。隨著糖尿病治療方式及藥物的發展進步，糖尿病緩解的議題也越來越受到重視，為了方便討論及溝通，美國糖尿病學會在 2021 的共識會議上將第二型糖尿病緩解（remission of type 2 diabetes mellitus）定義為：「停止使用降血糖藥物至少三個月後，糖化血色素仍小於 6.5%」的狀態。

## 「糖尿病緩解」用字遣詞的意涵

「緩解」這個名詞大家可能比較常在癌症的治療中聽到，指的是經過治療之後，血中腫瘤指標顯著改善、影像檢查的結果明顯進步、以及病友的症狀完全消失或部分減少，這代表癌症獲得控制。而糖尿病緩解，則意味著糖友的血糖獲得良好控制、可以暫時停止藥物使用，只要持續追蹤的狀態。會使用「緩解」這個用詞其實也是專家學者們

經過審慎討論後的決定。當初有人曾建議不妨使用治癒 (cure)、解除 (resolution) 或是逆轉 (reversal)，不過專家們經過討論覺得還是「緩解」比較能夠貼近血糖接近正常但仍需要持續追蹤、而非完全治癒的狀態。

## 在真實世界中，什麼樣的人較能夠達到「糖尿病緩解」呢？

2022 年英國一個國家級 200 多萬人的大型研究顯示，在常規醫療照護及藥物使用下，每年每 1000 位第二型糖尿病病人中僅有 10 人能達到糖尿病緩解（~ 9.7/1000 persons-year）。在剛被診斷糖尿病一年內的病人中，糖尿病緩解的比率則稍提高，變成每年每一千人中 45 人。看起來，在診斷之初好好控制血糖的人，確實更有機會和藥物 say goodbye。而若是再將條件限縮到患病兩年內、僅使用 metformin 或未使用藥物、糖化血色素 6.5-7.0%、減重達到原體重 10% 的族群，糖尿病緩解的比率又提高到了每年每一千人中 83 人。這個研究後續的分析也告訴我們，患病時間短、原本使用降血糖藥物種類較少、原先糖化血色素不高、體重及身體質量指數 BMI 較低、體重過重或肥胖的糖友順利減輕體重、以及女性，都是糖尿病較可能緩解的影響因子。

### 第二型糖尿病緩解定義為：

- ▶ 「停止使用降血糖藥物至少三個月後，糖化血色素仍小於 6.5%」的狀態。

## 生活型態介入與糖尿病緩解

大家在門診一定常常聽到醫師說：「除了藥物治療，飲食和運動等生活型態的調整對於血糖控制同樣重要」。2012年發表在美國醫學會雜誌 (JAMA) 的知名研究 Look AHEAD study 即是希望了解，積極的生活型態介入及體重控制對於糖尿病緩解是否有好處。研究者找了 5,000 名平均年齡為 59 歲、平均 BMI 落在 36 的第二型糖尿病患者，將受試者分成「介入組」與「衛教組」兩組，其中介入組的人除了接受每月數次的團體衛教及個別諮詢外，會以研究團隊提供的代餐取代部分日常飲食，將每日熱量根據個人需求控制在 1200 到 1800 大卡，此外也要維持每周 175 分鐘的中等強度運動。衛教組則在原本醫療照護下，每年參加三次的糖尿病衛教課程。研究運行了四年後進行分析，發現受試者在第一至四年達到糖尿病緩解的比率在介入組依序為 11.5%、10.4%、8.7%、7.3%；在衛教組為 2.0%、2.3%、2.2%、2.0%。介入組在糖尿病緩解的比率上明顯高於衛教組。同時，介入組的受試者也比衛教組減去更多體重（-4.7% 與 -0.8% 體重）。值得注意的是，介入組達到糖尿病緩解的受試者，在下一年度有三分之一的人又回到了糖尿病需要用藥的狀態。看起來積極的飲食、運動及體重控制對於糖尿病緩解確實是有好處的！不過糖尿病緩解也並非天長地久，日後還是有可能回到需要用藥的狀態，仍舊需要密切追蹤。

## 積極減重與糖尿病緩解

減重與糖尿病緩解有很大的關係！2018年刊登在刺絡針 (The Lancet) 上知名的臨床試驗 DiRECT study 即證實了積極控制體重和糖尿病緩解的關係。在 DiRECT 試驗中，研究者找來了一群被診斷第二型糖尿病六年內的成年人，實驗組和對照組每組各有 149 人。受試者平均的糖化血色素為 7.5% 上下、體重平均為 100 公斤、BMI 平均為 35。實驗組的受試者在前三個月以每日約 800 大卡極低熱量飲食 (very low calorie diet, VLCD) 的代餐取代日常飲食，之後在營養師或護理師的衛教下在二到八周內逐步恢復日常飲食，並於每月定期回診追蹤體重變化。對照組則沒有極低熱量飲食的介入，維持日常糖尿病的藥物治療。經過一年發現，成功減重超過 15 公斤者在實驗組有 36 人（24%），對照組為 0 人。達到糖尿病緩解的在實驗組有 68 人（46%），對照組為 6 人（4%）。而在減重超過 15 公斤的受試者中，糖尿病緩解的比率為 86%，減少體重越多者就越有機會糖尿病緩解。

現今糖尿病的藥物除了調控血糖外，有些藥物還能減少體重。較明顯會減少體重的藥物有二，分別為口服的鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 (SGLT2 inhibitor) 及口服或皮下注射的昇糖素類似肽受體促效劑 (GLP-1 receptor agonist)。透過這些不同機轉的藥物互相搭配使用，可以更積極的控制血糖及管理體重，讓糖友更有機會達到

糖尿病緩解的狀態。值得注意的是，已上市的注射型腸泌素藥物胰妥善 (liraglutide) 及胰妥讚 (semaglutide) 除了能調控血糖，在體重控制上也有出色的表現，特別是胰妥讚用在肥胖及過重的受試者上，經過 68 周受試者平均減少 14.9% 的體重。而尚未上市的 tirzepatide 為昇糖素類似胜肽 / 胃抑制胜肽雙重受體促效劑 (GLP-1/GIP dual agonist)，在體重下降上則有更優異的表現，使用在肥胖的受試者，在每週 15 毫克相對較高的藥物劑量下體重減少甚至可以達到 20.9%。可惜的是，這類藥物一旦停止使用，若沒有長期的飲食控制及運動習慣，復胖的機會非常高。一旦復胖，血糖、血壓和膽固醇一樣會跟著變差。目前，仍需更多研究和觀察來佐證這些藥物在糖尿病緩解上，是否有長期的好處。

## 代謝手術與糖尿病緩解

代謝手術 (metabolic surgery) 在過去被稱作減重手術，是藉由改變腸胃道解剖構造的方式，減少我們對所攝取食物熱量的吸收，以此達到減重的目的。近十多年來發現，減重手術除了能減輕體重外，還能顯著改善肥胖相關的疾病，例如第二型糖尿病、高血脂、高血壓、呼吸中止等等，因此近年來將減重手術改稱為代謝手術。據多個研究統計顯示，接受代謝手術的第二型糖尿病病人中，有高達 80-90% 的人術後達到了糖尿病緩解！代謝手術亦能大幅降低糖尿病患心血管意外及死亡率。

代謝手術有幾種手術方式，目前在台灣比較常見的有可調節束胃帶手術 (adjustable gastric band, AGB)、袖狀胃切除術 (sleeve gastrectomy) 及胃繞道手術 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)。牽涉到腸胃繞道分流的手術除了能有效幫助減重，還會影響腸泌素 (incretin) 的分泌，對血糖控制可說是錦上添花。據統合分析顯示，第二型糖尿病術後緩解率由高至低依序為胃繞道手術 (80.3%)、袖狀胃切除術 (79.7%)、可調節束胃帶手術 (56.7%)。

美國糖尿病學會建議下列身體質量指數 (BMI) 超標的第二型糖尿病病友可考慮接受代謝手術，同時達到減重及血糖控制 (以下為亞洲人建議標準)：

1. BMI 超過 37.5 的糖友
2. BMI 32.5-37.4 且血糖控制未能達標的糖友
3. BMI 27.5-32.4、血糖控制未能達標且糖尿病併發症未有改善的糖友

► 身體質量指數 (BMI) =  
體重 (公斤) ÷ 身高<sup>2</sup> (公尺<sup>2</sup>)

在台灣，健保署於 2020 年核可給付減重手術的條件主要包含年齡 20-65 歲、BMI 大於 37.5 或是 BMI 大於 32.5 且合併高危險併發症者 (例如：第二型糖尿病糖化血色素經治療後仍大於 7.5%、高血壓、睡眠呼吸中止症候群)。要注意的是，代謝手術會影響病人的飲食，因此需特別注意長期營養不足

的問題。手術前與術後建議應做營養評估，術後注意水分補充，預防蛋白質與微量營養素缺乏，術後應長期使用維生素與礦物質補充劑。每個人的狀況不同，接受手術的風險和受益程度有所差異。且代謝手術術後並非一勞永逸，須長期使用營養補充劑，也有案例遭遇復胖的問題，可與熟悉治療的醫師多多討論，尋求最適合自身的治療方式。

## 診斷早期使用強化胰島素治療 (intensive insulin therapy)

一些研究告訴我們，第二型糖尿病診斷初期且合併高血糖的病人，若接受二至三周緊密的強化胰島素治療，有機會達到糖尿病緩解。在上述的研究中，有超過四成的人在強化胰島素治療後胰島β細胞功能獲得改善、在後續追蹤的兩年內不需使用降血糖藥物或胰島素。所謂的「強化胰島素治療」到底有多強化呢？在上述的幾個研究中，胰島素治療是受試者在住院密集監測血糖下，以連續皮下注射胰島素 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 的方式，將血糖在約莫一周的時間內降至正常範圍。

我們台灣台北榮民總醫院的研究團隊則發現，初診斷第二型糖尿病的病人在接受半年的胰島素治療後，比使用口服藥者，其血糖控制得更好且β細胞功能改善更明顯。在北榮的研究中，研究者找來50位初診斷糖尿病合併高血糖的患者，所有人皆住院兩周並使用一日多次胰島素注射 (multiple daily injection,

MDI) 讓血糖降至目標範圍。受試者在兩周強化胰島素治療後出院，並被隨機分為「胰島素組」及「口服藥組」。胰島素組的30位受試者在出院後繼續使用一日兩次胰島素注射控制血糖，六個月後才轉為口服藥；口服藥組則在出院後即停止胰島素注射，改用口服藥控制血糖。出院六個月後兩組受試者接受抽血及口服葡萄糖水耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT) 發現，胰島素組受試者的糖化血色素不但比口服藥組的更低 (糖化血色素 6.33% vs. 7.50%)，其β細胞分泌胰島素的功能也有更顯著的上升。追蹤長達一年發現，即使大家都已經改用口服藥控制血糖，當初持續使用胰島素六個月的受試者其糖化血色素仍控制得更好 (糖化血色素 6.78% vs. 7.84%)。

目前相關研究證實，第二型糖尿病的成因可能與胰島β細胞去分化 (dedifferentiation) 有關。而病人若在診斷早期使用胰島素，或許有機會讓原本去分化的胰島β細胞再分化，改善胰臟製造、分泌胰島素的功能。雖然強力的胰島素治療並不是我們在臨床醫療上可以普遍推展的治療方式，但從這裡我們還是可以知道，糖尿病在早期使用胰島素下是可逆的、β細胞的功能也是有機會恢復的。



## 結語

糖尿病緩解代表糖尿病獲得良好控制、可以暫時停止藥物使用，只要持續追蹤血糖的狀態。目前的實證告訴我們，積極生活型態介入（飲食、運動及體重控制）、代謝手術、診斷早期的強化胰島素治療是對糖尿病緩解有實際助益的。然而，目前看來糖尿病緩解並非能持續永久，日後還是有一定的機會會需要用藥物控制，因此，達到糖尿病緩解的糖友，還是需要規律的追蹤。

## 參考資料

1. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care* 2009;32(11):2133-2135.
2. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107(1):1-9.
3. Holman N, Wild SH, Khunti K, et al. Incidence and characteristics of remission of type 2 diabetes in England: a cohort study using the National Diabetes Audit. *Diabetes Care* 2022;45(5):1151-1161.
4. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2018;391(10120):541-551.
5. Srivastava G, Kumar RB. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England journal of medicine* 2021;385(1):e4-e4.
6. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine* 2022;387(3):205-216.
7. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 2009;122(3):248-256. e5.
8. Kim J, Kwon H-S. Not control but conquest: strategies for the remission of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal* 2022;46(2):165-180.
9. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10271):293-304.
10. Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes & metabolism* 2009;35(6):513-517.
11. Novaes FS, Vasques AC, Pareja JC, et al. Recovery of the incretin effect in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100(5):1984-1988.
12. Argyrakopoulou G, Konstantinidou SK, Dalamaga M, Kokkinos A. Nutritional deficiencies before and after bariatric surgery: prevention and treatment. *Current Nutrition Reports* 2022;11(2):95-101.
13. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013;1(1):28-34.
14. Chen H-S, Wu T-E, Jap T-S, Hsiao L-C, Lee S-H, Lin H-D. Beneficial effects of insulin on glycemic control and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes care* 2008;31(10):1927-1932.
15. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure. *Cell* 2012;150(6):1223-1234.