

最新研究成果-高血糖負擔和血糖長期穩定的關係

李氏聯合診所 新陳代謝科 溫緯倫醫師

糖尿病進展或惡化的其中一個主要原因是人體負責分泌胰島素的胰臟β細胞無法持續代償克服胰島素阻抗而導致血糖數值提高。輕中度的高血糖初期不會產生明顯的症狀，所以很大一部分的糖尿病病人得靠例行性的抽血健康檢查才能診斷糖尿病，而且也往往已經血糖異常提高好幾年了。可怕的是病人血液中的高血糖，早已對直接接觸的血管內皮細胞或其供應的組織內臟產生了不少傷害和病變：小血管病變包括眼睛、腎臟、神經損傷會比較快顯現出來；大血管病變雖然需時較久，但可能會導致致命的後果，例如心肌梗塞或腦中風。

值得注意的是這些高血糖負擔似乎有「新陳代謝記憶」的現象，也就是早期的高血糖危害會持續傷害身體，即使病患後期控制血糖，上述的糖尿病併發症仍會發生。病理機制可能是因為過多糖分會導致原本負責把血糖代謝成細胞可利用能量的粒線體一下子無法負荷，反而產生了對細胞有害的活性氧化物。可怕的是這個傷害會透過改變細胞的遺傳物質，持續對細胞分裂後的子細胞產生影響。

高血糖不只會傷害心、腦、腎等器官，也可能會傷害胰臟β細胞。不論是在細胞實驗或人體觀察研究都發現這個稱為「糖中毒」的現象，也就是β細胞快速分泌胰島素的功能被削弱(第一期胰島素分泌)。在高血糖急症的糖尿病病人這個現象更為明顯，過高的血糖無法刺激反而抑制病人分泌胰島素，而這個惡性循環通常要靠給予胰島素而不是口服降血糖藥物才能緩解。目前細胞研究發現β細胞快速反應分泌第一期胰島素的能力通常能在嚴重高血糖解除後回復。臨床上也可發現多數新診斷嚴重糖尿病病患在胰島素加強治

療一段時間後，可以順利停用胰島素或減少糖尿病用藥，間接反映貝他細胞功能回復一定程度。

然而令糖尿病病患和醫師困擾的是這個穩定狀況並不一定持久：有些病患在初期血糖控制後，隔幾年後又血糖惡化到必須要增加口服藥甚或加回胰島素控制；有些病患卻可以服用同一種血糖藥多年但血糖仍可以維持穩定。不少研究已發現一些保護因子會改善病患的長期血糖控制，包括一開始就使用複方血糖藥治療糖尿病、年紀較大才發病、以及初始診斷時的糖化血色素值較低。

承接前幾段所述，我們假設糖尿病初發時的高血糖負擔不只會對心血管細胞產生持續性的傷害，也會對胰臟貝他細胞造成「新陳代謝記憶」，也就是「糖中毒」其實沒有完全改善，而可能影響之後病患的長期血糖穩定度。如果我們能計算出精確的高血糖負擔，並證實初始血糖控制較差的病人，即使後續血糖終於控制達標，再次血糖控制惡化的機率仍比較高，也許能間接證實這個假設。

高血糖負擔的計算方式有很多，不論是一段時間糖化血色素的平均值、一段時間後糖化血色素數值是否達標、到最新科技 24 小時連續血糖監測的血糖在目標範圍內百分比都可以用來評估糖尿病控制的好壞。我們採用的是計算病患糖化血色素抽血數值間連線下到糖尿病診斷標準糖化血色素 6.5%之間的面積，簡稱「糖化血色素線下面積」。這個高血糖負擔計算方式在之前的一些研究已被使用過，而且和大小血管病變及因心血管疾病住院率都呈正相關。病患長期穩定度則是以病患治療達標到病患血糖惡化這段時間的長短來評估，前者的糖化血色素值為 7.0%，而後者的標準 8.0%。最後，為了區分高血糖負擔是否也有「新陳代謝記憶」，也就是要檢測初期的血糖控制不良比後期的高血糖對於貝他細胞傷害較大，我們把「糖化血色

素線下面積」依糖尿病治療達標的時間點分為「糖化血色素線下面積-達標前」和「糖化血色素線下面積-達標後」。

我們於是蒐集國內兩間醫院加入糖尿病照護網的新診斷第 2 型糖尿病病患，在排除掉一些不適合的個案後(例如收案期間血糖控制未能達標或在糖化血色素高於 8.0%前就提前增加降糖藥物種類)，總共收錄約 1000 名病人，其中 1/4 的病人在 2 年左右血糖惡化，剩下的病患則在 4 年多的觀察期間裡維持血糖穩定。經過多變數存活分析，我們除了再次證實初診斷時糖化血色素較高的病人和年紀輕輕就發病的病人比較容易長期血糖控制不穩之外，「糖化血色素線下面積-達標前」確實也會影響血糖的長期控制：初期血糖控制不良和之後血糖控制提早惡化是正相關的。另外，最高學歷在國小以下或初期不使用降糖藥物也是血糖惡化的危險因子。

綜觀國外和我們在台灣南部的研究：若糖尿病初期高血糖負擔越高，病患長期血糖越不穩定，間接暗示「糖中毒」可能也有「新陳代謝記憶」。雖然這是回溯性研究還無法確認兩者的因果關係，但積極地在糖尿病初期控制血糖，仍應是臨床醫療人員和初診斷病患的共同目標，因為可以減少之後產生的大小血管併發症甚至減少死亡率。另外，即使病患血糖已達標，如果病患高血糖負擔較大(例如達標需時較久或初始糖化血色素較高)，也要更積極地維持和監測血糖，因為他們是血糖再次惡化的高危險群。

Reference:

Wen WL, Huang HC, Lin HC, Lo WC, Chen SC, Lee MY. Greater Glycemic Burden Is Associated with Further Poorer Glycemic Control in Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Nutrients*. 2022 Jan 13;14(2):320. Impact Factor= 5.429.