

不同 降血糖藥物

對於運動表現的影響

新陳代謝科
醫師／莊立倫

台灣成年人口代謝症候群和三高的盛行率大約在25~35%左右。

2016年健保前10大用藥中，跟三高（高血壓、高血脂、高血糖）有關的藥物就佔了一半。現所有控制三高和代謝症候群相關的臨床指引中，不論學會哪一種版本，都強調三大支柱：飲食、藥物和運動。尤其近10年來，運動產業的推廣以及越來越多的醫學證據支持下，一般人以及三高族群參與運動的人口也逐年提升。我自己的糖尿病患者中就不乏有長期參與三鐵、馬拉松或者是健身房常客者。這類型的患者雖然屬於少數（應該是少數中的少數，一般糖尿病患者會規律運動的僅18%左右），通常三高的控制都相當良好，且對於自身的體能提升的積極度跟一般的運動員並無不同。然而跟一般人相比，同樣的訓練條件下，有在長期服用三高藥物的病友的運動表現還是會受到部分種類的藥物所影響。例如降血壓藥當中， β -blocker會減低心輸出量、肌力和VO₂max，且對於需要高度專注和細微控制的球類運動也會有不良的影響。利尿劑對於長時間高強度的運動，如足球、健力、長跑、三鐵…等等，容易加速運動員脫水和發生低血鉀，因而導致心肺耐力和肌力下降。另外降血脂藥物雖然不會顯著影響肌力或是有氧運動的表現，但的確會增加運動員運動後肌肉痠痛的程度和比例。因此在遇到糖尿病友有意從事體能訓練或者是本來就已經在規律訓練者，多少會被詢問有關的用藥問題。

目前台灣90%以上的第二型糖尿病患者是以口服藥為主要的治療方式，依照作用機轉的不同又可分為biguanide(metformin)、sulfonylurea/glinide、TZD、DPP-4抑制劑、AGI以及SGLT-2抑制劑。依據不同的藥物作用機制可簡單分為以下幾種：

sulfonylurea/glinide為胰島素刺激劑，主要直接作用在胰島 β 細胞使其分泌胰島素來降血糖；biguanide主要作用在肝臟來減少肝醣輸出，其也有調節脂肪和骨骼肌代謝的效果；TZD類藥物主要功用在調控脂肪的代謝，對於肝臟和肌肉的醣類代謝也有改善的效果；DPP-4抑制劑能改善胰島細胞的功能、降低食慾、減少發炎和抑制升糖素的上升；AGI主在小腸干擾醣類吸收；SGLT-2抑制劑主要是經由腎臟排出糖分和鈉，另外對於減重和降低體脂肪有額外的效用。



評估運動表現有很多方法，如心肺耐力、肌力、敏捷度、平衡感、柔軟度、手眼協調…等等。然而不同的運動性質差異甚多，且不同的個體能夠承受的測試方法不同。此外，測試工具繁多，不同的機構能夠執行的方法和操作成本亦有所不同。因此，大部分的相關研究只能採用幾種常用的方法來代表受試者的運動表現。例如心肺耐力或者是有氧運動的表現會用VO₂max（最大攝氧量）、VO₂peak（攝氧峰值）或是採用6分鐘行走測試來代表，至於跟肌力相關的測試則常用握力或是大腿伸展的力量來代表。大部分降血糖藥物對運動表現影響的研究都是以心肺耐力和肌力來代表受試者運動表現。以下為各類降血糖藥物的作用機轉對於運動表現的影響說明：

(一) SU/glinide類：

目前沒有發現對心肺耐力或者是肌力有顯著直接的助益或不良影響。然而在運動過程中，低血糖是最主要的安全疑慮。使用者要從事訓練前應該還是要測量血糖，並根據血糖適度補充碳水化合物，以避免運動過程中發生不適和意外。

(二) Metformin：

其主要的作用目標之一為AMPK和其下游的路徑。Metformin能減少游離脂肪酸產生以及肝醣的輸出，並改善胰島素阻抗。然而該路徑會抑制和肌肉增長有關的mTOR，因此有研究發現長時間使用metformin的老年人，即便在同樣強度的規律重量訓練下，其肌肉量增加量反倒不如沒有使用的對照組。對心肺功能的影響方面，健康族群從事中等以上的有氧運動合併metformin會增加脂質的氧化，但對於VO₂max影響甚微。至於糖尿病患者來說，6週以內短期使用會些微降低VO₂max，但若是長期使用不論是合併有氧還是合併重量訓練，對於心肺功能的影響其實不大。

(三) DPP-4抑制劑：

目前缺乏人類的研究，但在動物實驗中也沒有明顯發現使用DPP-4抑制劑能夠提升心肺耐力或是肌力。就算是GLP-1注射也僅在部分人類研究有發現能夠改善NYHA III/IV的糖尿病患者的左心室射血分數(LVEF)，但在沒有明顯心臟衰竭症狀的糖尿病患者則沒有觀察到對運動表現有顯著的提升。

(四) TZD類(Thiazolidinedione)：

能減少游離脂肪酸的產生並降低胰島素阻抗性。其作用目標PPAR γ 活化後會啟動PGC-1 α ，因此能改善粒線體的功能。因此在現有的研究中發現，不論是Rosiglitazone還是Pioglitazone，在沒有心臟衰竭的糖尿病患者，都能提升VO₂peak達將近2mL/kg/min。雖然TZD類藥物有囤積脂肪的特性，但是其改變的是脂肪囤積的方式：從內臟和肌肉移到皮下。有研究發現，長期使用Pioglitazone能降低肌肉內的脂肪達26%，且不影響整體肌肉的截面積。看來對提升心肺耐力來說是有正面的影響，但目前沒有相關研究有發現TZD藥物對於增肌有顯著的效果。

(五) SGLT-2抑制劑：

由於相對於其他的口服藥，這類藥物的相關研究數量和證據有限。SGLT-2抑制劑能降低血糖、改善胰島素阻抗性、改善心臟功能並且能減少體重。此外，在使用這類藥物時，glucagon（昇糖素）的隨之增加會促使人體增加脂質的代謝，並增加酮體的產生供心肌和一般的骨骼肌使用。在老鼠實驗中發現，在同樣運動模式和強度的情況下，能增加脂質的運用且比只有單純運動訓練的老鼠多出一倍的跑步距離。雖然對於運動表現提升的效果並沒有在一般的糖尿病患者上觀察到，但是在合併有症狀的心臟衰竭糖尿病患者，有研究指出SGLT-2抑制劑能提升VO₂peak約1.2mL/kg/min左右（增加11%）；改善6分鐘行走測試成績約8.67%。

(六) AGI(α -glucosidase inhibitor)：

目前缺乏相關研究和證據。

總結以上（見下表一），Metformin、TZD和SGLT-2抑制劑能夠透過改善胰島素阻抗性、增加脂肪的利用以及改善心臟功能等來間接提升糖尿病人的運動表現，但主要是心肺耐力的部分，肌力則沒有足夠顯著的證據。過去有不少研究對象為非糖尿病的健康患者或者是尚處在糖尿病前期的族群，上述這些藥物就對於運動表現沒有太大的影響。對所有正在從事運動訓練的糖尿病患者來說，把三高控制在正常範圍仍然是首要。要提升運動表現主要還是透過正確的訓練方式和足夠的運動量比較實際。當然，如果因為正在服用特定三高藥物導致影響到運動表現(如：阻斷劑)而需要調整藥物的話，則必須要經過專科醫師的審慎評估。

表一

藥物種類	運動表現影響	能量代謝影響
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> • <6週VO₂peak，長期不影響 • 抑制增肌 • ↑ 心律 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ 脂肪代謝 ↑ 脂肪代謝
TZD	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ VO₂peak • ↓ 心律 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ 肌肉內臟脂肪 ↑ 脂肪代謝
SGLT-2i	<ul style="list-style-type: none"> • 在心衰竭糖尿病人 ↑ VO₂peak • ↑ 行走距離 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ 脂肪代謝 ↑ 血中酮體
SU/glinide	沒有顯著影響	-
DPP-4i	沒有顯著影響	-
AGI	缺乏相關研究	-

參考文獻

1. Chu, C. H., Hsu, C. C., Lin, S. Y., Chuang, L. M., Liu, J. S., & Tu, S. T. (2019). Trends in antidiabetic medical treatment from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 118 Suppl 2, S74-S82. doi:10.1016/j.jfma.2019.06.001
2. Clarke, G. D., Solis-Herrera, C., Molina-Wilkins, M., Martinez, S., Merovci, A., Cersosimo, E., . . . DeFronzo, R. A. (2017). Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care*, 40(11), 1530-1536. doi:10.2337/dc17-0078
3. Eckstein, M. L., Williams, D. M., O'Neil, L. K., Hayes, J., Stephens, J. W., & Bracken, R. M. (2019). Physical exercise and non-insulin glucose-lowering therapies in the management of Type 2 diabetes mellitus: a clinical review. *Diabet Med*, 36(3), 349-358. doi:10.1111/dme.13865
4. Hamasaki, H. (2018). Effects of glucose-lowering agents on cardiorespiratory fitness. *World J Diabetes*, 9(12), 230-238. doi:10.4239/wjd.v9.i12.230
5. Linden, M. A., Ross, T. T., Beebe, D. A., Gorgoglione, M. F., Hamilton, K. L., Miller, B. F., . . . Esler, W. P. (2019). The combination of exercise training and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves glucose tolerance and exercise capacity in a rodent model of type 2 diabetes. *Metabolism*, 97, 68-80. doi:10.1016/j.metabol.2019.05.009
6. Loprinzi, P. D., & Loenneke, J. P. (2016). The effects of antihypertensive medications on physical function. *Prev Med Rep*, 3, 264-269. doi:10.1016/j.pmedr.2016.03.009
7. Nunez, J., Palau, P., Dominguez, E., Mollar, A., Nunez, E., Ramon, J. M., . . . Bayes-Genis, A. (2018). Early effects of empagliflozin on exercise tolerance in patients with heart failure: A pilot study. *Clin Cardiol*, 41(4), 476-480. doi:10.1002/clc.22899
8. Pelto, H. (2017). Hypertensive Medications in Competitive Athletes. *Curr Sports Med Rep*, 16(1), 45-49. doi:10.1249/JSR.0000000000000325
9. Scalzo, R. L., Moreau, K. L., Ozemek, C., Herlache, L., McMillin, S., Gilligan, S., . . . Regensteiner, J. G. (2017). Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 31(2), 449-455. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.10.003
10. Sokos, G. G., Nikolaidis, L. A., Mankad, S., Elahi, D., & Shannon, R. P. (2006). Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 12(9), 694-699. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.211
11. Wagner, A. M., Miranda-Calderin, G., Ugarte-Lopetegui, M. A., Marrero-Santiago, H., Suarez-Castellano, L., Lopez-Madrado, M. J., . . . Novoa-Mogollon, F. J. (2019). Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). *Diabetes Metab*, 45(3), 268-275. doi:10.1016/j.diabet.2018.08.010
12. Walton, R. G., Dungan, C. M., Long, D. E., Tuggle, S. C., Kosmac, K., Peck, B. D., . . . Peterson, C. A. (2019). Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging Cell*, 18(6), e13039. doi:10.1111/accel.13039
13. Yokota, T., Kinugawa, S., Hirabayashi, K., Suga, T., Takada, S., Omokawa, M., . . . Tsutsui, H. (2017). Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*, 8(4), 535-541. doi:10.1111/jdi.12606