

# 以實證醫學觀點探討，糖尿病合併慢性腎臟病患者使用 Metformin 成分藥品之治療爭議

王治元 醫師

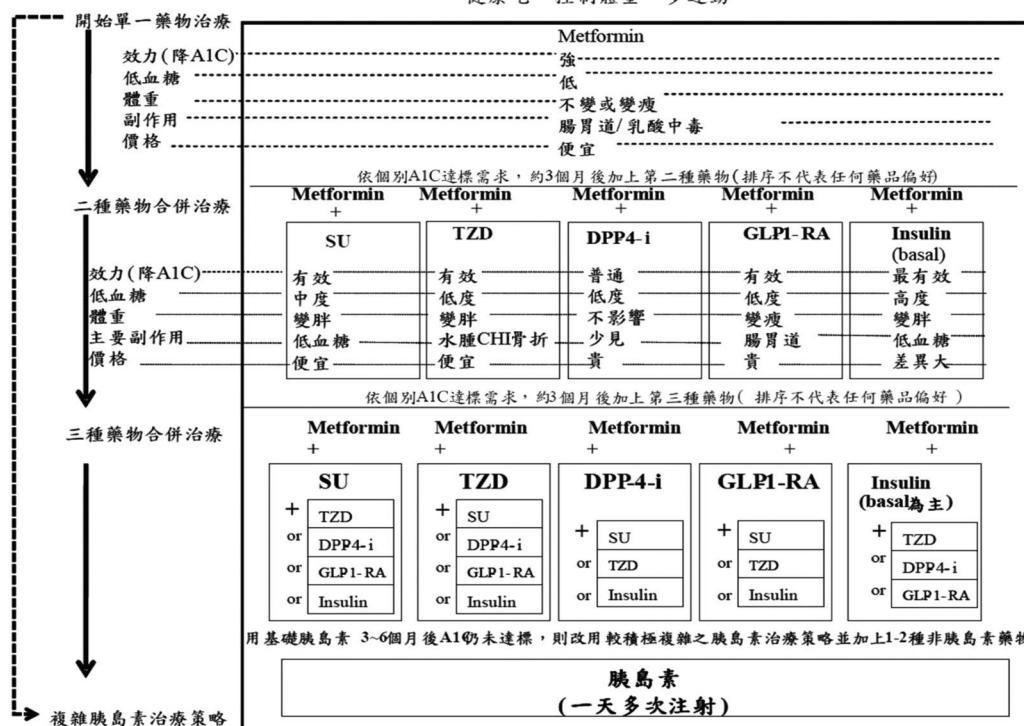
台大醫院內科部主治醫師及台大醫學院內科臨床副教授

## 前言

在台灣，糖尿病的盛行率約為 9.6%，也就是說，在 20 至 79 歲的人口中，每十個人即有一位是糖尿病發病的患者，如果加上葡萄糖失耐症 (Impaired glucose tolerance) 等準糖尿病的盛行率為 11.6%，那麼台灣每五位成年人，即有一位血糖異常的患

者。再者，早在 2003 年，台灣的統計研究即顯示，青少年之第二型糖尿病的患者人數早已超過第一型糖尿病的事實，而肥胖是青少年第二型糖尿病最主要的風險因子。因此，除了積極調整國人的生活型態，期能延緩糖尿病之發生外，適當的使用藥物，確有其必要性。

第2型糖尿病藥物治療建議  
健康吃，控制體重，多運動



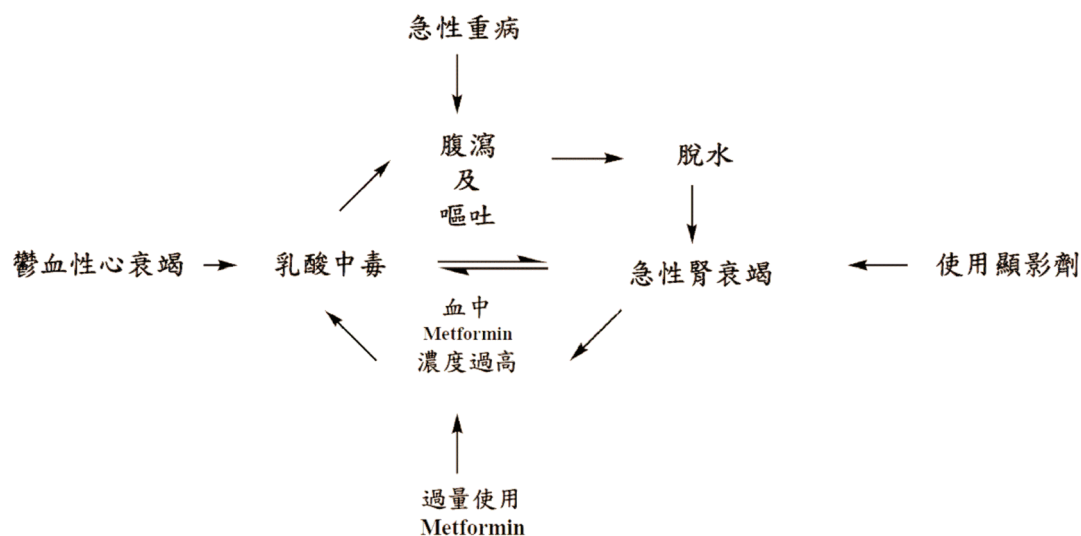
圖一 美國糖尿病學會糖尿病治療之指引建議

Metformin 是目前全世界的糖尿病學會組織，依據實證醫學報告下，使用的第一線糖尿病口服藥。Metformin 為雙胍類（Biguanide）的降血糖藥物，主要的藥理作用並不是增加胰島素分泌，因此 Metformin 並不會增加糖尿病患者用藥後低血糖之危險。而此類藥物在肝臟細胞的分子機轉中，可以增加胰島素在肝細胞的敏感度，因此降低不正常之肝醣分解成葡萄糖，在此機轉下，糖尿病患者的空腹血糖得以降低，進而在脂肪及肌肉組織增加胰島素敏感度增加後之葡萄糖運送及儲存；而近年之研究顯示，Metformin 也會刺激腸道分泌較多的 Glucagon like peptide-1（GLP-1），GLP-1 作用於胰臟胰島之 Beta-細胞，可以增加胰島素的分泌，也會抑制 Alpha-細胞分泌升糖激素，更進一步控制餐後的血糖。就 Metformin 對體重的影響而言，此類藥物可以減少小腸對葡萄糖的吸收，也會輕微（約 2 到 4 公斤）的減輕體重，但機轉尚不明確。

Metformin 之所以在實證醫學上取得重要的地位，植基於兩個研究。1977 年時，英國的 Robert Tuner 教授開啓了英國糖尿病前瞻研究（United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS），這項研究共進行了 30 年，在缺乏治療糖尿病藥物的年代，僅有胰島素、磺胺類藥物（Sulfonylurea）及雙胍類之 Metformin。在 5,102 位新

診斷糖尿病的患者中，342 位為體重過重的糖尿病患者，開始服用 Metformin，20 年後，1997 年時，UKPDS 研究結束第一階段的觀察，相較於未使用此類藥物的病患，使用 Metformin 的患者罹患心肌梗塞及總死亡率呈現統計學上有意義的降低，顯示在降低血糖之外，Metformin 也會改善病患的存活率及降低心臟病的機會。在美國，1995 年，美國喬治華盛頓大學在美國國會預算的補助下，對 3,234 位空腹血糖偏高，但尚未被診斷為糖尿病的患者進行為期 20 年的前瞻性研究，其中 1,073 位受試者使用 Metformin 作為預防性治療藥物，在第一階段的研究中，平均追蹤 2.8 年的期間，使用 Metformin 的病患，有 31% 的比率，未發展成為真正的糖尿病患者。在預防糖尿病進展的領域中，Metformin 取得了重要的地位。

但是在藥物使用的過程中，療效固然重要，藥物本身的安全性更應該注意，使用 Metformin，目前仍應注意之事項：1) 不應使用於懷孕、哺乳婦女或小孩、2) 因為乳酸代謝在肝臟內進行，肝功能明顯異常時，不宜使用、3) 急性或慢性高乳酸血症時，不應使用、4) 有酒精成癮病病史或酗酒者，不宜使用、5) 在可能會造成急性腎功能不良的情況下，應暫停使用，例如，心因性休克、急性心肌梗塞、鬱血性心衰竭之急性發作、及



圖二 使用 Metformin 造成乳酸中毒之機轉

使用顯影劑時、6) 因為雙胍類的藥物代謝必須經由腎臟，因此在腎功能不良的病患會造成藥物於體內累積，必須考量腎功能的情況。在上述之使用注意事項中，我國食物藥品管理署 2008 年依美國食物藥品管理局 (Food and Drug Administration) 的藥物使用建議，規範男性  $Cr > 1.5 \text{ mg/dL}$ ，女性  $Cr > 1.4 \text{ mg/dL}$  時，不應使用 Metformin。

基於本項藥物在台灣使用多年，並沒有確認之臨床報告乳酸中毒致命的個案，但一旦病患因腎功能之限制，停用 Metformin 後，血糖控制即會出現不穩定之狀況，因此，我們有必要釐清腎臟功能及使用本項藥物的關係。

### 案例摘要

林老先生，78 歲，糖尿病病史近 20 年，十年前因生活型態已無法達成血糖控制之目標，臨床醫師建議先使用早晚各一顆 Metformin (500mg/tab)，十年來，藥物內容逐漸修正，目前使用藥物內容為早晚各兩顆 Metformin (500mg/tab)，早晚各一顆 Glimepiride (2mg/tab) 及早中晚各一顆隨餐之 Acarbose (50mg/tab)，空腹血糖約為 130~150 mg/dl，餐後血糖約在 170~180 mg/dl，糖化血色素 (HbA1c) 約在 7.0~7.5% 左右，近年來，出現輕微蛋白尿，腎功能肌酸酐 (Creatinine) 自 1.1 mg/dl 逐漸上升至 1.5~1.6 mg/dl，

eGFR 約為 47 至 51，屬於第三期腎病變。基於我國食物藥品管理署之規定，醫師停止使用 Metformin，建議使用胰島素注射協助控制血糖，但病患不願使用胰島素，三個月後，在其他藥物正常使用下，空腹血糖上升為 180~200 mg/dl，餐後血糖約在 230~250 mg/dl，糖化血色素 (HbA1c) 約在 8.5~9.0% 左右。於是建議增加 Pioglitazone 來取代 Metformin 的部分藥理作用，三個月後，空腹血糖約為 150~180 mg/dl，餐後血糖約在 190~210 mg/dl，糖化血色素 (HbA1c) 約在 7.5~8.0% 左右，但體重明顯增加 5 公斤，病患有行動較喘的感覺，於是自行停止新增之藥物，並要求改回 Metformin 類藥物。

## 問題討論

(一) 糖尿病合併慢性腎臟病患者使用 Metformin 成分藥品，腎功能評估指標應為何？

1. 推估腎絲球過濾率 (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)，常用公式是  $(140 - \text{年齡}) \times \text{體重} \div (\text{血液肌胺酸酐濃度} \times 72)$ ，女性的數值需要再乘以 0.85。其單位是 ml/minute/1.73 m<sup>2</sup>。

2. 肌酸酐廓清率 (Creatinine clearance, Ccr)，其公式是  $(24 \text{ 小時尿量} \times \text{尿中肌胺酸酐濃度}) \div (\text{血清肌酸酐濃度} \times 1,440)$ 。其單位是 ml/minute。
3. 直接以血液肌胺酸酐濃度 (Creatinine, Cr) 為腎功能數值。其單位是 mg/dl 或是 μmol/L。
4. 美國食物藥品管理局 (Food and Drug Administration) 的藥物使用建議，規範男性 Cr > 1.5 mg/dL，女性 Cr > 1.4 mg/dL 時，不應使用 Metformin。世界各國提出停止使用 Metformin 之照護標準，部分國家之建議為 eGFR 低於 30；英國於 2003 年建議以血清肌酸酐 150 μmol/L (1.9669 mg/dl) 作為治療切點，超過此標準即停止使用 Metformin。此外，澳洲及瑞士則是使用 Ccr < 60 ml/min 作為停止使用 Metformin 的標準。近年來加拿大糖尿病學會、英國國家健康治療指引 (NICE) 則建議以 eGFR < 30 為評估停止使用 Metformin 的標準。鑒於血清肌酸酐受個人身體狀況變動而

有起伏，且臨床上經常發生病患肌酸酐指數起伏甚鉅之情況，影響臨床 Metformin 之治療判斷，而依血清肌酸酐濃度，經公式計算出之推估腎絲球過濾率 (eGFR)，雖有誤差，但衡諸其公式已考量年齡等變數，或許不失為相對可信之數據。

(二) 使用本項藥物的安全性及合理性？

1. Metformin 因其特殊之藥理作用、療效及相對低廉之藥品價格，現已廣泛被使用，世界各國也持續提出相關修正使用 Metformin 適應症與停止使用 Metformin 之照護標準，並認為 eGFR 在 30-60 之間的病患，必須小心使用，尤其 eGFR<45 時，Metformin 每日劑量不宜超過 1,000~1,500 mg。目前實證醫學的證據有限，但此項考量是基於發生乳酸中毒之風險，對於 eGFR 介於 30-45 之間或病患發生特殊病況時（如腹瀉、脫水..等），可能造成急性腎功能受損，續發乳酸中毒，因此建議臨床醫師必須與病人充分討論及說

明，考量藥物用藥安全，審慎評估後再決定是否繼續使用該類藥物。

2. 因此在審查 Metformin 用於糖尿病合併慢性腎臟病患者使用之案例時，腎功能評估指標如前所述，應以 eGFR 為評估基準；審查原則為：eGFR 於 45-60，應可使用，eGFR 於 30-45，需小心使用，eGFR<30，應停止使用。專家意見共識認為，對於 eGFR 在 30 上下起伏之病患，則需視病歷記載內容，持續治療之目的及理由，相關應注意及觀察事項，病人當時病況及 eGFR 指數等，依專業醫療判斷。但是一旦發現連續二次檢驗確認 eGFR<30 時，即應立刻停止使用 Metformin。

## 結論

基於 Metformin 在糖尿病治療上重要的考量，依據實證醫學，建議如下：

1. 單獨使用 Metformin 時不易造成低血糖。但併用胰島素分泌刺激劑或胰島素時則可能會發生低血糖。
2. 約 30%病患使用 Metformin 後會有

消化道的副作用，包括腹脹、噁心、絞痛或腹瀉。但是多為自限性及暫時性（1 至 2 週）。建議與食物一起服用，並由低劑量開始使用，且逐漸增加劑量，多半可以適應。

3. Metformin 可能降低維生素 B12 之吸收及其血中濃度，但在美國並沒有因此造成明顯貧血的個案。
4. Metformin 很少造成乳酸中毒（每年每千人 0.03），主要發生在有禁忌或用藥過量的病患。
5. 臨床醫師處方 Metformin 時，必須定期監測病患之腎功能。

#### 參考文獻：

1. Wei JN, et al. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. JAMA 2003 Sep 10;290 (10) :1345-50.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 Sep 12;352 (9131) :837-53
3. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med 2002 Feb 7;346 (6) :393-403
4. Kajbaf F, et al. Mortality rate in so-called “ metformin-associated lactic acidosis”: a review of the data since the 1960s. Pharmacoepi Drug Safety 2014 23:1123-27
5. Foretz M, et al. Metformin: From mechanism of action to therapies. Cell Metabolism 2014 Dec, doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018