

中文題目：胰島素增敏劑 Thiazolidinedione

英文題目：PPAR- γ and Thiazolidinedione

講 座：辛錫璋

服務單位：高雄醫學大學醫學院附設醫院內科

細胞的許多功能需先細胞核內接受器活化後才能產生。Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)，PPAR β/δ 和 PPAR γ 是 1990 年後陸續被發現的核內接受器大家族之一。PPAR α 調控脂肪代謝和發炎反應，PPAR β/δ 參與胚胎和骨骼發育，PPAR γ 主要調控細胞分化、脂肪形成、和胰島素敏感度。胰島素能抑制 PPAR α 活性，但能激化 PPAR γ 功能。

Thiazolidinedione (TZD) 是 PPAR γ 的 刺激劑，也是胰島素增敏劑，包括 Troglitazone、Rosiglitazone 和 Pioglitazone。這些 glitazones 新藥物活化 PPAR γ 後，能促進肝臟、脂肪和肌肉的葡萄糖攝取和抑制肝臟葡萄糖新生，可能的機轉很多，例如(1)刺激脂肪細胞分化成對胰島素較敏感的小細胞；(2)增加 glucose transporter 4 的表現；(3)增加脂肪細胞之脂質以及肌肉細胞之游離脂肪酸的攝取；(4)抑制 TNF- α 誘發的胰島素抗阻性。經由上述機轉增加胰島素功能，降低高血糖。

Glitazones 降血糖的機轉與 sulfonylurea、metformin 和 α -glucosidase inhibitor 不同，主要是增加胰島素敏感度。最近很多臨床研究已證實 glitazones 確能降低第 2 型糖尿病人的空腹和飯後高血糖、以及糖化血色素，肥胖型的 glitazone 效果比非肥胖者好。Glitazones 可以單獨服用或與 sulfonylurea 和 metformin 合併使用，也可以用在輕度腎臟功能不全的第 2 型糖尿病人。更有研究指出 glitazones 能減少血中游離脂肪酸，進而改善胰小島功能。糖尿病動物實驗也證實 glitazones 能減少 β 細胞死亡以及增加胰小島面積和胰島素量。

除了控制第 2 型糖尿病的高血糖以外，Glitazones 也能增加 HDL 膽固醇，以及減少總膽固醇/HDL 膽固醇和 LDL 膽固醇/HDL 膽固醇的比值。也有論文指出 glitazones 雖然增加二公斤左右的體重，但增加之脂肪均位於腹腔和肝臟以外的部位。有研究者發現 glitazones 能降低第 2 型糖尿病人上昇之 plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)和組織 PA，而 sulfonylurea 則否。最近更有論文證明服用 glitazones 一年後也能減少第 2 型糖尿病人的尿液白蛋白排泄率。

由以上敘述，glitazones 不僅能減少第 2 型糖尿病人胰島素抗阻性，也能維護 β 細胞功能，甚至減少心血管疾病的危險因子，Glitazones 顯然是第 2 型糖尿病人治療令人鼓舞的新口服降血糖藥物。