

肥胖第 2 型糖尿病患者之減重治療

陳建良^{1,2} 何志聰² 林自強¹ 張兩溉¹

¹國軍左營總醫院 內科部

²三軍總醫院 內分泌新陳代謝科

摘 要

近年來肥胖有逐漸增加的趨勢，過多的腹部脂肪組織會分泌許多脂肪細胞素 (adipokines)，常造成慢性發炎及胰島素阻抗，容易導致第 2 型糖尿病及心血管疾病的發生。研究顯示只要能減少體重 5~10%，就可以明顯改善血糖、血壓、血脂的控制，以及減少肥胖相關疾病之罹病率與死亡率。傳統的非藥物治療方式，例如飲食控制、運動及改善生活型態等，經常無法達到成效也很難維持。選用適當的抗肥胖藥物 (anti-obesity agents) 輔助治療，將提供較理想的減重效果。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 只核准了 orlistat 及 sibutramine 兩種抗肥胖藥物，使用在肥胖第 2 型糖尿病患者，除了有減重的效果外，對於改善血糖控制及血脂異常也有幫助。最近新一類的抗肥胖藥物 rimonabant 已研發出來，是一種選擇性的類大麻受體 (cannabinoid-1 receptor) 的阻斷劑，已經歐盟藥品審核機關 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) 核准上市使用。臨床試驗除了有減重效果外，還可以明顯改善心臟代謝 (cardiometabolic) 之危險因子。第 2 型糖尿病患者，及早診斷與適當的治療肥胖是相當重要的，飲食控制與適度的運動等治療性的生活型態改變 (therapeutic lifestyle changes, TLC) 必須持之以恆，必要時選用適當的抗肥胖藥物輔助治療，將提供較理想的減重效果。

關鍵詞：脂肪細胞素 (Adipokines)

抗肥胖藥物 (Anti-obesity agents)

類大麻受體 (Cannabinoid-1 receptor)

治療性的生活型態改變 (Therapeutic lifestyle changes, TLC)

前言

隨著物質文明快速發展，肥胖也快速成爲全球性的流行病。體重過重或肥胖者，將來罹患第 2 型糖尿病、膽囊疾病、睡眠呼吸中止症候群

(sleep-apnea syndrome)、血脂異常、高血壓、心血管疾病、骨關節炎的機率都顯著增加¹。肥胖也與某些癌症的發生有關，包括子宮內膜癌、乳癌、前列腺癌、大腸直腸癌等有較高的發生率。肥胖可發生於各種族、年齡，且有逐漸增加的趨

勢，為個人、家庭及社會帶來沉重的負擔。體重過重或肥胖，尤其是內臟型肥胖 (visceral obesity)，過多的腹部脂肪組織會分泌許多脂肪細胞素 (adipokines)，常造成慢性發炎及胰島素抵抗，容易導致第 2 型糖尿病及心血管疾病的發生。第 2 型糖尿病常會合併出現其他代謝性之異常，包括有腹部肥胖、較低的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 膽固醇、較高的三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 濃度、較多小而緻密 (small and dense) 的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 膽固醇、胰島素抵抗、高凝血狀態 (hypercoagulability) 以及血壓升高等，皆是發生心血管疾病的危險因子，而且合併出現越多的危險因子就越容易引發心血管疾病，因此第 2 型糖尿病可視為等同心血管疾病²。傳統的非藥物治療方式，例如飲食控制、運動及改善生活型態等，經常無法達到成效也很難維持。而糖尿病患者減重特別困難，尤其是使用胰島素、口服刺激胰島素分泌的藥物、或 thiazolidinediones (TZDs) 類降血糖藥物常會造成體重的增加。因此肥胖第 2 型糖尿病患者的減重治療計劃必需個別化 (individualization)，必要時選用適當的抗肥胖藥物 (anti-obesity agents) 輔助治療，將提供較理想的減重效果。

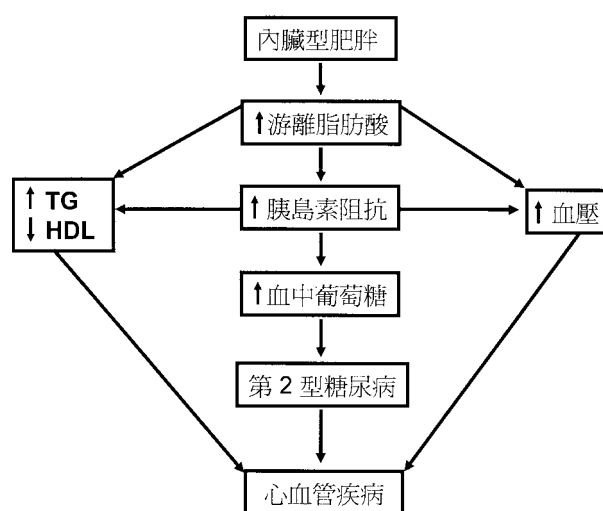
內臟型肥胖之生理改變

內臟型肥胖是指過多的脂肪組織囤積於腹腔內臟器間，其特徵是腰圍的增加。脂肪組織所產生的脂肪細胞素，包括瘦素 (leptin)、血管張力素原 (angiotensinogen)、胞漿素原活化物抑制劑-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、阻抗素 (resistin)、腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、細胞間白素-6 (interleukin 6, IL-6) 及脂締素 (adiponectin) 等³。這些細胞素會調節各種生理功能的表現，包括胰島素的作用、醣類脂質的代謝、能量的平衡、血管活性、血壓、免疫、炎症反應及凝血機制等。

瘦素是脂肪細胞所分泌的飽食感信號，最主要作用是作用於下視丘 (hypothalamus) 弓狀核 (arcuate nucleus) 之瘦素受體 (leptin receptor)，刺激 proopiomelanocortin (POMC) 神經細胞使產生 α -

melanocortin stimulating hormone (α -MSH)，而 α -MSH 再作用於 melanocortin-4 受體 (MC4-R)，以達到抑制食慾之效果⁴。另一方面，瘦素也會抑制神經肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 的分泌，NPY 在腦部有刺激食慾之作用，因此也有間接抑制食慾的效果。瘦素也有促進內臟脂肪分解的功能，可以減少腹部肥胖程度，也能改善週邊組織對胰島素之敏感度，因而降低胰島素的濃度。但事實上，大部分肥胖患者其血中瘦素的濃度是比正常人還高，而瘦素的受體結構是正常的，因此瘦素抵抗 (leptin resistance) 才是大多數肥胖患者的問題所在⁴。由於肥胖與胰島素抵抗的因素，有部分的肥胖患者會表現交感神經興奮與鹽分滯留的現象，也會活化腎素-血管張力素 (renin-angiotensin) 系統，增加血管張力素原的分泌，造成血壓的升高。

纖維蛋白溶解系統 (fibrinolytic system) 主要的功能是清除血栓之纖維蛋白 (fibrin)，減少血管的阻塞程度。胞漿素原 (plasminogen) 經胞漿素原活化劑 (plasminogen activator) 轉化成胞漿素 (plasmin) 之後，就具有裂解纖維蛋白的功能。但 PAI-1 會抑制胞漿素的生成，因此就會減弱纖維素溶解 (fibrinolysis) 的功能，所以當 PAI-1 的濃度增加時，會造成血栓容易形成的傾向⁵。阻抗素也是由脂肪組織所分泌的蛋白質，它的命



圖一：肥胖者儲存過多的三酸甘油酯，產生大量的游離脂肪酸進而造成一系列的代謝異常，經過這些重要的危險因子共同影響，最終造成心血管疾病⁶。

名主要是因為它會造成個體胰島素的作用不良。阻抗素會抑制脂肪細胞的分化，多餘的能量無法以三酸甘油酯的型態儲存於脂肪組織，導致大量的游離脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 及甘油釋放至循環中⁶。高濃度游離脂肪酸造成之脂肪毒性 (lipotoxicity) 會阻礙週邊組織對葡萄糖的攝入與代謝，因此造成胰島素阻抗現象，其間的關係如圖一所示⁶。

TNF- α 與 IL-6 皆為脂肪細胞所產生的細胞激素，在肥胖患者身上其濃度會增加。TNF- α 會引發內皮細胞的發炎反應 (inflammatory response)，增加細胞間黏著分子-1 (intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1) 的表現以進行趨化作用 (chemotaxis)，ICAM-1 可使白血球黏著到內皮細胞，並從血流中遷移至發炎組織，在發炎反應中扮演重要角色⁷。此外，TNF- α 亦會抑制內皮細胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的產生，以及阻礙胰島素受體後訊息傳遞因子的正常運作而產生胰島素阻抗。IL-6 會調控 B 淋巴球及胰島 β 細胞的功能，在發炎反應上也佔重要角色。第 2 型糖尿病其 IL-6 的濃度與胰島素阻抗的嚴重度、以及嚴重發炎所表現的 C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 濃度升高成正相關。因此，肥胖及第 2 型糖尿病患者，其血中高濃度的 TNF- α 和 IL-6 會造成身體系統性慢性發炎及胰島素阻抗⁷。

脂締素的特性與其他脂肪細胞素不同，脂締素的濃度和體脂肪的總量呈負相關，而且與腰圍、空腹血糖值、胰島素濃度、三酸甘油酯濃度、尿酸濃度及胰島素阻抗都呈負相關，但與高密度脂蛋白膽固醇的濃度呈現正相關。肥胖、糖尿病或血脂異常之患者，其血漿中脂締素的濃度均較正常人為低^{8,9}。脂締素是透過活化 AMP-激化蛋白質酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 訊息傳遞路徑，促進骨骼肌肉細胞之脂質氧化利用，因此會減少游離脂肪酸進入肝臟，改善胰島素阻抗並減少極低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的製造^{8,9}。此外，脂締素還可以減緩動脈粥狀硬化的趨化作用，具有抗動脈粥狀硬化和抗炎症等保護心血管作用。

肥胖與第 2 型糖尿病

脂肪組織儲存很多的三酸甘油酯，這些三酸甘油酯經荷爾蒙敏感性脂肪酶 (hormone sensitive lipase) 分解作用，產生大量的游離脂肪酸及甘油釋放至循環中。過多的游離脂肪酸轉而堆積在肌肉組織，會降低肌肉組織攝入葡萄糖的能力，臨床上也就出現胰島素阻抗現象；如果轉而堆積在胰臟組織，高濃度的游離脂肪酸對胰島 β 細胞造成脂肪毒性，會加速惡化 β 細胞的功能；若高濃度的游離脂肪酸輸入肝臟之後則會加劇胰島素阻抗，以及增加肝臟分泌極低密度脂蛋白膽固醇，進而增加小而緻密的低密度脂蛋白顆粒。這種結構的低密度脂蛋白，容易附著於血管內皮細胞而穿過內皮細胞層，也容易氧化而被吞噬細胞所吞噬而形成泡沫細胞¹⁶。肥胖者製造過多的胰小島類澱粉多肽 (islet amyloid polypeptide)，這種蛋白質與胰島素同時分泌，在 β 細胞中會形成有毒的類澱粉狀蛋白沉澱 (amyloid deposit)，因而造成 β 細胞的失能 (β -cell dysfunction)。肥胖者因胰島素阻抗及 β 細胞的失能與凋亡，而容易進展成葡萄糖失耐或第 2 型糖尿病¹⁰。內臟型肥胖除了容易造成第 2 型糖尿病之外，也常同時併發血脂異常、高血壓、高凝血狀態和胰島素阻抗等異常，這些都是心血管疾病的重要危險因子，其間的關係如圖一所示⁶，內臟型肥胖可以說是心血管疾病的致病源頭。因此，治療第 2 型糖尿病除了積極控制血糖外，同時也要一併治療合併出現的代謝異常，才能減少心血管疾病的發生機會。

肥胖第 2 型糖尿病的減重治療

第 2 型糖尿病患者罹患心血管疾病與造成死亡的機率都較一般人高¹²。糖尿病的治療常需要多管齊下，而非藥物的治療經常被忽略。飲食控制、運動治療和生活型態的改變是治療第 2 型糖尿病最基本的方式，對於降低心血管疾病的發生提供最大的益處。減重對血糖控制極為重要，除了能改善胰島素阻抗之外，對於高血壓、血脂異常的控制也有助益。非藥物治療方式雖是低成本高效益，但需要增加運動量才能長期維持減重成果，對於一般的肥胖患者而言，困難度是相當高

的，通常在短時間內就會失敗。美國國家膽固醇教育計畫成人研究小組第3次報告（3rd report of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, NCEP-ATP III）就以中心肥胖（central obesity）的程度、血壓值、高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、空腹血糖值的高低等項目來定義代謝症候群²。代謝症候群的意涵為心血管疾病及第2型糖尿病等疾病危險因子聚集現象，而中心肥胖常是造成這些代謝異常的主因。美國心臟學會（American Heart Association, AHA）也將肥胖歸屬為冠心病獨立而且是可修正之危險因子，足見肥胖對健康的影響力。

一、非藥物減重治療

對於肥胖及同時具有多項危險因子時，應積極對心血管風險做較完整的評估，針對危險因子提出預防與治療的建議。對於心血管疾病高危險群患者，第一線治療方法仍是以治療性的生活型態改變（therapeutic lifestyle changes, TLC）為主²，這包括降低飽和脂肪酸及膽固醇的攝取、適度的運動、體重及飲食熱量的控制。治療性的生活型態改變策略包含以下兩大重點：

（1）醫療營養治療（medical nutrition therapy, MNT）：最好有營養學專家能針對肥胖糖尿病患者的需要，提供包括改變生活型態以及飲食衛教的諮詢，以幫助患者能長期保持身體健康和維持理想體重。肥胖的糖尿病患者應該節制總熱量及油脂的攝取量，盡量選用單元不飽和脂肪酸的油脂，少用反式脂肪（trans fats），並限制飽和脂肪酸小於7%的總熱量，每天膽固醇的攝取量小於200 mg¹¹。此外，碳水化合物的選擇也應盡量採用較低升糖指數（glycemic index）的食物。而蛋白質的提供，不應超過總熱量的15~20%；若在早期糖尿病腎病變時，其蛋白質的攝取量應限制於每公斤體重0.8~1.0 g；若已進展到較晚期之腎功能不全時，蛋白質的攝取量應限制低於每公斤體重0.8 g。鼓勵多攝取含膳食纖維豐富的營養食物（每1000卡路里至少有14 gm的纖維），例如水果、蔬菜、低脂牛奶、豆類、全穀類，最好全穀類能超過所有穀類的一半¹¹。這些營養食物也是維生素、礦物質、植物化學物、抗氧化劑、及其它重要微量植化素（phytochemicals）的

豐富來源。醫療營養治療所強調的是均衡且健康的飲食，應避免極端低碳水化合物或者高蛋白質的處方飲食。這些生活模式的改變與醫療營養治療，如果可以長期維持的話，大約能減少原來體重的5%~7%。在第2型糖尿病的患者，醫療營養治療對於血糖控制的效果，可以像其他許多降血糖藥物一樣有效，降低糖化血色素（HbA_{1c}, A1C）的效能大約是1%~2%，足見醫療營養治療對血糖及體重的影響力¹¹。

（2）體能活動（physical activity）：體能活動可以增加胰島素敏感度，也能提供改善血糖、血脂、血壓的控制以及幫助減重等好處，在肥胖第2型糖尿病的治療計畫上佔有重要的角色。有氧運動（aerobic exercise）的總量及強度是依治療目標而定，若是為了改善血糖控制、幫助維持體重或為降低心血管疾病的風險，則建議每週應至少有150分鐘以上中等強度的有氧活動，例如每單位時間最大攝氧量（VO_{2max}）的40%~60%，或是最大的心率（maximum heart rate）的50%~70%之間¹²；或者是每週應至少有90分鐘中等強度以上的有氧運動，例如大於最大攝氧量的60%或者大於最大心率的70%。體能活動最好能維持每週3次以上，而且不超過連續2天不活動。若要在降低心血管疾病風險上顯現更大的益處，則每週應至少4小時以上中度到強度的有氧運動或者是阻抗性運動（resistance exercise）；若要維持較大的減重成果時（>13.6 kg），則每週應至少有7小時以上中度到強度的有氧運動¹²。

糖尿病患者除非有禁忌症，否則應該鼓勵進行每週應至少3次的阻力運動，針對小腿、大腿、手臂、肩膀等主要肌肉群，每個部份重複活動8~10次。因為隨著年齡的增長，生理的變化會傾向緩慢流失肌肉的質量及肌力而導致肌肉減少症（sarcopenia）、減少基礎代謝率、增加脂肪組織（adiposity）和增加胰島素阻抗，所以應該根據年齡、健康狀況及體能狀態，考慮把阻抗性運動訓練納入運動計畫之中¹²。當建議糖尿病患者開始從事比平時活動量更強的運動計畫時，應該考慮患者的年齡和平時的身體活動程度，也要小心評估患者有無嚴重的自主或週邊神經病變、非增殖性糖尿病視網膜病變（nonproliferative dia-

betic retinopathy, NPDR) 或增殖性糖尿病視網膜病變 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)、發生心血管疾病的風險，以避免運動過程中導致身體的傷害。例如因週邊神經病變導致肢體協調性變弱、關節病變、下肢肌力變差、因視網膜病變而使視力變差、空腹長時間運動較容易發生低血糖、或因自主神經病變容易姿勢性低血壓，都是發生跌倒事件的危險因子，因而導致運動傷害。應該提醒患者於明亮、無障礙空間運動；備有適當之鞋襪、護膝或輔具輔助；運動前測血糖、攜帶糖包或餅乾以及有緊急聯絡電話之糖尿病護照或識別證。若原本已存在動脈粥狀硬化斑塊 (atherosclerotic plaque)，而突然增加身體活動量，可能會惡化血壓的控制及增加心臟負擔，因而容易發生急性心血管事件。運動量應該緩慢增加，要有適當的暖身及緩和運動，對於高危險群患者則應先轉介至心臟科詳細檢查。

二、抗肥胖藥物之輔助治療

既然肥胖是一些代謝異常疾病的源頭，積極之生活形態介入治療又很難長期維持，適時的使用一些抗肥胖藥物可以加強非藥物治療之療效，並強化肥胖患者對於治療之信心。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准了 orlistat 及 sibutramine 兩種抗肥胖藥物，最近第三種抗肥胖藥物 rimonabant 雖已經歐盟藥品審核機關 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) 核准上市，但美國 FDA 今年首度拒絕此藥上市。這三種抗肥胖藥物雖其作用機轉各有不同，根據目前的實證研究顯示，除了減重的效果之外，對於血脂肪、血糖及胰島素阻抗都有一些正面的影響。目前藥物治療肥胖的適應症為身體質量指數 (body mass index, BMI) 超過 30 kg/m^2 ，或是當 BMI 超過 27 kg/m^2 合併因肥胖所伴隨的疾病，如高血壓、糖尿病或高血脂，經非藥物的治療方式，例如飲食控制、運動及改善生活型態仍然無法達成減重目標時。使用抗肥胖藥物時應注意病患所伴隨的慢性病及其服用的藥物，避免因藥物所引起的副作用，或因併服其他藥物而產生的藥物交互作用。

(1) Sibutramine :

在台灣的商品名稱爲諾美婷 (Reductil®)，

在體內具有抑制神經傳導物質作用，會抑制血清素 (serotonin)、正腎上腺素 (norepinephrine) 及少量多巴胺 (dopamine) 的再回收，因此這些神經傳導物質在腦部的濃度大爲提高，進而有抑制食慾及增加飽足感的作用¹³。口服 sibutramine 經吸收進入血液後，首先必須經過肝臟細胞色素酶 (cytochrome p450 3A4 enzymes) 的代謝，其初級代謝物 M1 及次級代謝物 M2 的活性大於 sibutramine 甚多，因此 sibutramine 的作用主要來自於這二種代謝物¹⁴。

一個前瞻性、隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較的臨床研究¹⁵，目的是爲評估使用 sibutramine 對肥胖第 2 型糖尿病的影響。此臨床試驗時間爲期 12 個月，共納入 195 位單獨使用 metformin 控制的肥胖第 2 型糖尿病病患，肥胖的標準是 $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ 。病患隨機分成 3 組，分別每天服用安慰劑、sibutramine 15 mg 及 20 mg。這 3 組的 BMI 平均值是 36.2、36.3、以及 37.5 kg/m^2 ；而糖化血色素的平均值爲 9.73、9.75 以及 9.14%，所有病患都接受營養諮詢。試驗結果顯示，Sibutramine 可以有效減重且與劑量成正相關，這 3 組的減重程度分別是 0.2、5.5、8.0 kg ($p < 0.001$)，不過服用 sibutramine 20 mg 這一組超過美國 FDA 所核准的最大使用劑量 15 mg。體重減少能超過 10% 的比例，在每天服用 sibutramine 15 mg 這一組有 14%，而每天服用安慰劑這一組則無人能達到。此外，每天服用 sibutramine 15 mg 這一組其腰圍減少 $4.7 \pm 0.7 \text{ cm}$ 達統計意義 ($p < 0.001$)，而服用安慰劑這一組腰圍則沒有明顯改變；而糖化血色素的下降程度與腰圍的減少成正相關。在血脂方面的影響，每天服用 sibutramine 15 mg 這一組，其提升高密度脂蛋白膽固醇達統計意義，但三酸甘油酯、總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇濃度的改變則未達統計意義。另外，運用統合分析法 (meta-analysis)¹⁶，分析 8 個隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較的臨床試驗，評估 sibutramine 對血糖控制及體重的影響，結果顯示使用 sibutramine 可明顯降低體重、腰圍、糖化血色素、空腹血糖、三酸甘油酯，而提升高密度脂蛋白膽固醇。使用 sibutramine 除了能加強治療性的生活型態改變所提供的減重效果外，對於

心血管疾病危險因子的改善亦有所助益。

在國內也有針對肥胖第 2 型糖尿病的研究，目的是為評估使用 sibutramine 對減重、胰島素敏感度及血清脂締素的濃度的影響，洪等人納入 48 位肥胖第 2 型糖尿病患者，其 BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ，這是一個前瞻性、隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較的臨床試驗，病患隨機分成試驗組及安慰劑組各 24 位，分別每天服用 sibutramine 15 mg 或安慰劑，試驗時間為期 6 個月¹⁷。結果顯示肥胖第 2 型糖尿病患者使用 sibutramine 15 mg，其減重、降 BMI 值及改善胰島素敏感度的效果可達顯著統計意義，而腰圍/臀圍比例 (waist/hip ratio)、血壓、心跳、血清 CRP 及脂締素的濃度、血糖控制指標及血脂檢查 (lipid profile) 的影響皆未達顯著統計意義。

Sibutramine 自 1997 年經美國 FDA 核准上市以來，許多臨床試驗皆顯示其減重效果顯著，平均大約可減 4 ~ 5 kg¹⁴，但必須配合飲食及運動等生活型態改變。截至目前為止，Sibutramine 的臨床試驗時間最長只有為期 2 年，且缺乏長期降低肥胖相關的罹病率及死亡率的報告。目前有一大型臨床試驗：Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) 正在進行¹⁴，納入 9000 位肥胖或過重患者，評估此藥對減少心肌梗塞、腦中風和心血管死亡率的影響，此試驗將於 2008 年結束，屆時可提供更完整的數據。

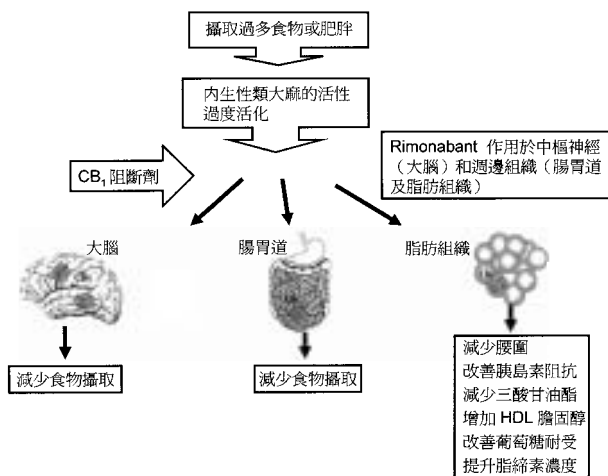
Sibutramine 主要的副作用包括頭痛、便秘、噁心、頭暈及口乾，而與中樞神經相關的副作用包括失眠、神經質、焦慮、焦躁及憂鬱等，此外亦可能會造成血壓升高及心跳加快¹³，初期使用時必須注意血壓及心跳的變化。正常血壓的肥胖患者每天服用 10 ~ 15 mg 的 sibutramine，其收縮壓及舒張壓只有些許的升高，一般認為這是因減重所帶來的降壓效益抵消了 sibutramine 升血壓的副作用，因此對於血壓正常的肥胖患者臨床使用應無明顯的危險性。但若是控制不良的高血壓、缺血性心臟病、心臟衰竭、肝腎功能嚴重異常、心律不整、中風的病史及兩週內曾服用單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 或其他中樞神經抑制食慾的藥物等情況，則為使用 sibutramine 的禁忌症¹³。

(2) Orlistat :

它的商品名稱為羅氏鮮 (Xenical®)，是一個非全身性作用的抗肥胖藥物。它是一種選擇性的胰臟脂肪酶 (pancreatic lipase) 的抑制劑，在腸道中可抑制約 30% 的食物脂肪吸收，藉由阻斷腸道對脂肪的吸收以減少身體之熱量攝取，造成身體熱量的負平衡，進而降低體重。Orlistat 並不會作用於中樞系統，所以並不會影響食慾且不具成癮性，主要的副作用僅局限於胃腸道，包括軟便、急便感、脂肪便 (steatorrhea)、排便次數增加、排氣增加、腹脹、腹痛、噁心及嘔吐等^{13,14}。如能同時配合飲食控制減少油脂的攝取，症狀通常不會很嚴重，並且會隨著使用次數增加而減輕。上述這些副作用，與藥物使用劑量及飲食中脂肪的含量的多寡有關，一般的推薦劑量是每天三餐主食隨餐服用 120 mg。Orlistat 的藥理特性會使脂溶性維生素的吸收降低，在服用 orlistat 期間會使脂溶性維他命 A、D、E 的吸收減少，長期服用 orlistat 可能需要額外補充脂溶性維生素¹³。

一個大型之臨床試驗¹⁸，是隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較的臨床研究，目的是要評估第 2 型糖尿病病患使用 orlistat 對血糖及體重的影響。臨床試驗時間為期 52 週，共納入 221 位單獨使用 metformin 或 metformin + 磺醯脲素 (sulfonylureas, SU) 控制血糖的肥胖第 2 型糖尿病病患。這些病患隨機分配服用一天 3 次的 orlistat 120 mg 或是安慰劑，這 2 組病患都接受營養諮詢及低卡飲食。試驗結果顯示，使用 orlistat 這一組其體重與試驗前相比，減重程度可達 5.0%；而使用安慰劑這一組減重程度只有 1.8% ($p < 0.0001$)。其他控制指標如腰圍、糖化血色素、空腹血糖、總膽固醇在使用 orlistat 這一組皆有明顯的降低。這顯示在肥胖第 2 型糖尿病病患，使用 orlistat 藥物輔助減重計畫，除了有減重的效果外，也可改善心血管疾病的危險因子。

Orlistat 於 1998 年經美國 FDA 核准上市，許多臨床試驗皆顯示其減重效果顯著，平均大約可減 3 kg¹⁴，也必須配合飲食及運動等生活型態改變；對於罹患第 2 型糖尿病之高危險群，可以減少其發生率。截至目前為止，Orlistat 的臨床試驗時間最長為期 4 年，此一試驗共納入 3305 位



圖二：內生性類大麻系統位於中樞神經和週邊組織，能調控食物的攝取及週邊組織的新陳代謝。CB₁阻斷劑是透過中樞作用以達到減少食慾，以及在週邊組織增加能量消耗及調節代謝作用²¹。

肥胖患者¹⁹，試驗結果顯示平均減重 2.7 kg，且可以降低發生第 2 型糖尿病的機會。與 sibutramine 一樣，也缺乏長期對肥胖相關的罹病率及死亡率的報告。

(3) Rimonabant：

是一種選擇性的類大麻受體 (cannabinoid-1 receptor) 的阻斷劑。內生性類大麻系統 (endocannabinoid system) 與中樞神經和週邊組織的生理調控有關，此系統參與情緒表達、身體能量消耗、食物攝取、醣類及脂肪代謝的調控，是最近幾年才發現的機制。目前知道有兩種屬於 G 蛋白 (G-protein coupled) 的類大麻受體包括 endocannabinoid 1 (CB₁) 和 CB₂ 受體¹³。CB₁ 主要分佈於中樞神經如大腦，和週邊組織如腸胃道、脂肪組織、自主神經系統、肝臟及肌肉等器官，而 CB₂ 則分佈於免疫系統。在動物的實驗顯示，肥胖的動物其內生性類大麻系統是過度活化的，而經剔除 CB₁ 基因的動物即使餵予高脂食物也不會變胖²⁰。阻斷中樞及週邊組織之內生性類大麻系統，可以達到減少食慾及增加能量消耗的作用，因此才發展出 endocannabinoid 的阻斷劑作為抗肥胖的藥物。其作用機轉及對代謝的影響如圖二所示²¹。肥胖或第 2 型糖尿病合併高血糖患者，其內臟脂肪及血液的內生性類大麻的濃度是較高的，CB₁ 阻斷劑可能是抗肥胖藥物另一個不錯的選擇。

有關 rimonabant 的大型臨床試驗，RIO (Rimonabant In Obesity) 囊括 4 個多國家多中心、隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較下進行為期 1~2 年之第 3 階段大型臨床試驗²¹⁻²⁴，納入試驗的對象為肥胖併有代謝異常之病患，主要目的是評估 rimonabant 5 mg 及 20 mg 的減重效力、對心臟代謝 (cardiometabolic) 危險因子之影響、以及藥物安全性為何。其中 RIO-Europe 及 RIO-North America 的試驗對象是以 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 或 BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ 且合併有高血壓或高血脂或兩者皆有之患者^{21,22}；而 RIO-Lipid 的試驗對象是年齡介於 18~70 歲、BMI 介於 27~40 kg/m^2 之間、空腹三酸甘油酯介於 150~700 mg/dl、總膽固醇與高密度脂蛋白膽固醇的比值在男性大於 5 而女性大於 4.5²³。

前述三項研究對象均排除糖尿病的患者，而 RIO-Diabetes 研究在 11 個國家總共 159 個中心執行，共收集 1045 位肥胖第 2 型糖尿患者²⁴。不分種族、年齡介於 18~70 歲、BMI 介於 27~40 kg/m^2 之間、糖化血色素介於 6.5~10.0% 之間、以及空腹血糖介於 100~270 mg/dl 之間，已接受單一口服降血糖藥物治療，並且未接受胰島素注射皆為試驗之對象。參與試驗之第 2 型糖尿患者有 66% 使用 metformin，而有 33% 使用磺醯脲素控制血糖。研究設計進行為期一年的三組雙盲試驗，分別為接受安慰劑組、rimonabant 5 mg 及 20 mg 藥物組。一年後結果顯示接受 5 mg 藥物組與安慰劑組的差異不大，但接受 20 mg 藥物組則可以顯著降低體重達 5.3 Kg (安慰劑組為 1.45 kg)，腰圍減少 5.2 cm (安慰劑組為 1.9 cm)。此外，平均的糖化血色素自 7.3% 降至 6.7%，有 43% 的患者可降至 6.5% 以下；安慰劑組的平均糖化血色素增加 0.1%，僅有 21% 可以控制在 6.5% 以下，兩組差距為 0.7%，而且不論使用磺醯脲素或 metformin 之降血糖藥物其結果都一致。經過統計分析發現在 20 mg 組所改善的糖化血色素有一半是因為體重減輕間接所致，另一半則可能是來自於藥物的直接作用。此試驗過程中所有病患都給予較少的卡路里飲食 (減少 600 卡)，並且增加他們的體能活動，這對減重的成功是有幫助的。此試驗結果顯示，在肥胖第 2 型糖尿病患者接受 metformin 或磺醯脲素治療，而

表一：3種不同抗肥胖藥物之比較^{13,14}

	Sibutramine	Orlistat	Rimonabant
藥理作用機轉	抑制norepinephrine與serotonin的再吸收，促進飽食感，增加產熱作用	選擇性胰臟脂肪酶的抑制劑，可減少脂肪的吸收達30%	選擇性的類大麻受體CB ₁ 阻斷劑，可減少食慾及增加能量的消耗
建議使用劑量	每日口服10-15 mg	120mg 每日三次，隨餐服用	每日口服20 mg
經腸道吸收率	77%	微量	未知
血漿中與蛋白結合率	94%	99%	99.9%
藥物尖峰濃度時間	1-2小時(活性代謝物達2.5-3.6小時)	8小時	2小時
藥物半衰期	1.1小時(M1代謝物：14小時；M2代謝物：16小時)	14-19小時	6-9天(肥胖患者可達16天)
代謝及排泄途徑	經肝臟細胞色素P450代謝成活性更大的M1及M2的活性物；經尿液清除	部份藥物於腸道內代謝成非活性物質；絕大部份經糞便清除	經肝臟細胞色素P450或經aminohydrolase代謝成非活性物質；大部份經膽道及糞便清除
適應症及優先考慮條件	BMI ≥ 30 kg/m ² ，或BMI ≥ 27 kg/m ² 合併因肥胖所伴隨的疾病。食慾較強、飲食量大為主要致胖原因患者	BMI ≥ 30 kg/m ² ，或BMI ≥ 27 kg/m ² 合併因肥胖所伴隨的疾病。發生第2型糖尿病高危險群、高LDL或心血管疾病患者	BMI ≥ 30 kg/m ² ，或BMI ≥ 27 kg/m ² 合併因肥胖所伴隨的疾病。代謝症候群併血脂異常(高TG、低HDL)、想戒菸患者
常見副作用	口乾、便秘、失眠、神經質、焦躁、心跳加快與血壓增加	急便感、脂肪便、排氣增加、腹脹、腹痛、抑制脂溶性維生素的吸收	噁心、鼻咽炎、暈眩、關節痛、頭痛、焦慮及腹瀉。可能有精神方面的障礙或疾病如焦慮與憂慮
禁忌症	心跳快、血壓控制不良或心血管疾病患者	慢性腹瀉、發炎性腸道疾病	精神疾病如憂慮與焦慮患者、肝功能不良
核准機構	美國FDA及歐盟 EMEA	美國FDA及歐盟 EMEA	歐盟 EMEA

血糖仍控制不佳時，每天接受 rimonabant 20 mg 可明顯改善心臟代謝之危險因子，包括有體重、糖化血色素、空腹血糖、高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、收縮壓以及腰圍等。在副作用方面，則包括有噁心、鼻咽炎、暈眩、關節痛、頭痛、焦慮及腹瀉，但這些副作用通常不嚴重。

綜合4個RIO大型臨床試驗²¹⁻²⁴，納入試驗的病患總計超過6600位。總括試驗結果顯示，接受 rimonabant 20 mg 藥物治療除了可明顯減重之外，還可以改善心臟代謝之危險因子，包括有減少腰圍、增加高密度脂蛋白膽固醇、減少三酸甘油酯、改善胰島素阻抗、減少代謝症候群的盛行率、提升脂締素的濃度、降低空腹血糖及收縮壓。至於 rimonabant 用於治療肥胖第2型糖尿病以及其對於心血管疾病之確切影響，則有待更多大型的臨床試驗證實。

Rimonabant 於2006年經歐盟 EMEA 核准上市，商品名稱為acomplia，美國FDA於今年首度拒絕此藥上市使用，主要是顧慮此藥可能造成憂鬱傾向而增加自殺機會。許多臨床試驗皆顯示其減重效果顯著，平均大約可減4~5 kg¹⁴，也必須配合飲食及運動等生活型態改變。截至目前為止，rimonabant 的臨床試驗時間最長只有為期2年，也缺乏長期降低肥胖相關的罹病率及死亡率的報告。目前有一大型臨床試驗：Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes (CRESCENDO) 正在進行¹⁴，預計納入17000位肥胖患者，評估其對減少心肌梗塞、腦中風和心血管死亡率的影響，此試驗將進行為期5年，國內也有數家醫院參與此臨床試驗，屆時將可提供更完整的數據。

上述3種藥物的療效在使用上各有其限制及

副作用，這3種抗肥胖藥物特性的比較如表一所示^{13,14}。各類抗肥胖藥物停藥後皆會復胖，而且合併使用抗肥胖藥物並未得到更理想的效果。為改善目前藥物的安全性及效益，許多另類新抗肥胖藥物著重於預防或治療肥胖仍持續在開發中，期待會有令人滿意的結果。

結語

減重可以矯正許多伴隨肥胖的代謝異常。一般只要能減少內臟脂肪組織或體重下降5~10%，就可以明顯改善血糖、血壓、血脂的控制，也能改善胰島素敏感度及發炎指標，減少大、小血管疾病等併發症，以及降低肥胖相關疾病之罹病率與死亡率。肥胖對於代謝異常及心血管疾病的影響是如此的重要，抗肥胖藥物的使用可以是減重計劃的一部份，但必須配合飲食控制、運動及改變生活型態等非藥物的治療，才能達到較理想的體重控制。必須強調的是，治療肥胖的原則應該是控制而非治癒，有效而安全的減重方法必須持之以恆，才能防止減重成功後的體重再度回升。肥胖之第2型糖尿病患者，在積極控制血糖的同時，也需要適當減重並維持理想體重，而且要一併治療同時出現的代謝異常，才能降低心血管疾病的發生率。

參考文獻

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
3. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1078-81.
4. Krol E, Speakman JR. Regulation of body mass and adiposity in the field vole, *Microtus agrestis*: a model of leptin resistance. *J Endocrinol* 2007; 192: 271-8.
5. Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 101-16.
6. Blackburn GL, Waltman BA. Pharmacotherapy to reduce visceral fat. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 52-60.
7. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1978-85.
8. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-8.
9. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005; 96: 1042-52.
10. Jaikaran ET, Clark A. Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537: 179-203.
11. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1433-8.
12. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2140-57.
13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346: 591-602.
14. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-7.
15. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125-31.
16. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 4: 942-9.
17. Hung YJ, Chen YC, Pei D, et al. Sibutramine improves insulin sensitivity without alteration of serum adiponectin in obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1024-30.
18. Berne C, the Orlistat Swedish Type 2 Diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005; 22: 612-8.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
20. Kunos G, Batkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res* 2001; 26: 1015-21.
21. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 recep-

- tor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
22. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
23. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
24. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660-72.

Weight Reduction Therapy in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Chien-Liang Chen^{1,2}, Chih-Tsueng He², Tzu-Chiang Lin¹, and Leang-Kai Chang¹

¹Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

The prevalence of obesity has been increasing in recent years with excessive visceral adiposity which is associated with higher levels of adipokines leading to chronic inflammation and insulin resistance. It also increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Studies revealed a reduction of 5-10% of initial body weight can reduce obesity-related morbidity and mortality significantly, including cardiometabolic problems. Nonpharmacotherapy, such as diet control, exercise, and change of lifestyle often fail to achieve and maintain obesity-free. Two anti-obesity drugs, orlistat and sibutramine, approved by the US Food and Drug Administration, are considered to provide not only weight reduction but also improving glycaemic control and lipid profile. Rimonabant, a new class of anti-obesity drug is known as a selective cannabinoid-1 receptor blocker and can effectively reduce body weight and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes in some clinical trials. Timely diagnosis and treatment of obesity are important. Prescribing anti-obesity agent properly, in combination with sustained lifestyle modification efforts, should be considered for patients with obesity. (*J Intern Med* Taiwan 2007; 18: 322- 331)