

Octreotide 治療磺胺脲素劑引起之嚴重低血糖症

蕭淑華¹ 徐維信² 吳達仁³

¹ 國立成功大學附設醫院 藥劑部

² 台南新樓醫院 內科

³ 國立成功大學附設醫院 內科部

摘要

第2型糖尿病儘管已經發展出多種治療藥物，然而胰島素製劑與磺胺脲素劑仍然被廣泛應用於第2型糖尿病患者。前兩者是引起第2型糖尿病的嚴重低血糖症的主要藥物。第2型糖尿病患者發生嚴重低血糖症時，在專業醫療機構依目前指引處置時，大致上與第1型糖尿病患者的低血糖症處置相同。一般緊急治療處置嚴重低血糖症可以使用升糖素(glucagon) (可由專業人員或經充分衛教後之親朋使用)、或者用葡萄糖溶液(範圍從5%到50%)靜脈注射(推注或連續輸注)。這仍然是臨床上最廣泛使用的標準治療。臨床上，藉著升糖素快速的肝醣分解作用，以作為嚴重低血糖症的緊急處置處方，求得一時性緩解低血糖症。然而在第2型糖尿病，升糖素可以經由刺激β細胞進一步釋放胰島素，繼而導致反覆性後續降低血糖的作用。葡萄糖的供給若只是間歇性的、或是不充分的，血糖上下劇烈振動就可能發生，所以連續輸注是較妥當的作法。然而第2型糖尿病患者常併腎功能或心臟功能不足之共病症，連續輸注也可能出現流體過載，造成心臟衰竭。這些限制也是葡萄糖溶液連續輸注治療時應注意的事項。第2型糖尿病之嚴重低血糖使用除了升糖素治療與葡萄糖溶液外，尋求一有效地修正潛在的病理機制的治療確實有其必要性。Octreotide為一種人工合成之體抑素(somatostatin)類似物。它結合體抑素受體，並抑制胰島β細胞而極度減少胰島素的分泌。Octreotide用於治療磺胺脲素劑導致嚴重低血糖症時，兼顧連續輸注可能導致流體過載與病理性胰島素釋放之導正。從最近的個案報導、系統資料回溯研究、與前瞻性隨機雙盲的研究，octreotide似乎是一個治療磺胺脲素劑引發嚴重低血糖症有效和安全的選項。

關鍵詞：Octreotide

磺胺脲素劑 (Sulfonylurea)

低血糖症 (Hypoglycemia)

前言

低血糖症是糖尿病治療中常見的問題。嚴重的低血糖按美國糖尿病學會的定義是一個需

要其他人協助，以給予碳水化合物、升糖素、或採取其他措施導正狀況的事件。血漿葡萄糖濃度在急性期間可能無法測得，但隨著血漿葡萄糖濃度回復正常，神經症狀亦隨之恢復正

常，就足夠證明該事件是由低血糖症所引起¹。

胰島素製劑與胰島素分泌劑(磺胺脲素劑與 meglitinides 類藥物)是引起第2型糖尿病的嚴重低血糖症的主要原兇。病患對胰島素分泌劑的耐受性通常還良好，尤其磺胺脲素劑被廣泛應用於第2型糖尿病患者。磺胺脲素類藥物最常見的低血糖副作用，也是妨礙糖尿病患者的血糖控制的重要因素。據最近研究報導第2型糖尿病，每百人-年的發生低血糖發生率約35-70人^{1,2}。近年來第2型糖尿病盛行率的竄升，磺胺脲素劑仍然被廣泛應用。尤其第2型糖尿病也常併腎功能不全，這也可能影響多數藥物代謝，將更容易使患者增加低血糖的風險。低血糖症也成為急診常見疾患³。

磺胺脲素劑導致第2型糖尿病之嚴重低血糖症，經常是持續時間長久且治療期間也常見復發⁴。復發性低血糖症更易使患者曝露在長時間低血糖的風險。第2型糖尿病常併心腎功能不全，在以連續輸注葡萄糖溶液處理低血糖症時，容易形成流體過載，發生心臟衰竭。復發性低血糖症與流體過載致心臟衰竭是治療第2型糖尿病嚴重低血糖症，值得注意的議題。兼顧連續輸注可能導致流體過載與病態生理之導正，octreotide 似乎是一個治療磺胺脲素劑引發嚴重低血糖症有效和安全的選項。

目前嚴重低血糖症之緊急處置指引

治療嚴重低血糖症依目前美國糖尿病學會(American Diabetic Association, ADA), AACE (2011)以及中華民國糖尿病學會公佈之糖尿病臨床照護指引均建議^{5,6,7}：一般緊急治療處置嚴重低血糖可以使用升糖素(可由專業人員或親朋經充分衛教後使用)、或者用葡萄糖溶液(範圍從5%到50%)靜脈注射(推注或連續輸注)。這樣處置對施打胰島素導致嚴重低血糖症之第1型糖尿病患者而言，β細胞不會分泌胰島素，處理起來較順利。但對第2型糖尿病服用磺胺脲素劑引起之嚴重低血糖而言，由於β細胞會持續分泌胰島素與經常有共病症，升糖素或葡萄糖輸注治療時，必需顧慮低血糖症復發與流體過載，造成心衰竭的問題。

磺胺脲素劑刺激胰島素分泌導致嚴重低血糖症

磺胺脲素類藥物經由胰島β細胞刺激胰島素分泌發揮其降血糖效果。主要作用機制是關閉的β細胞漿膜上的ATP-敏感性鉀離子通道(ATP sensitive potassium ion channels)，繼而引發了一連串的作用，最後導致的胰島素釋放。β細胞漿膜上的ATP-敏感性鉀離子通道是兩種蛋白質的複合物：一為成孔次單位(Kir 6.2) (a pore-forming subunit (Kir 6.2))和另一與磺胺脲素劑結合的受體，稱為藥物結合次單位(drug-binding subunit (SUR1))。磺胺脲素劑與受體接合後，抑制了鉀離子外流，造成電位差度的變化。電位差度的變化會起動由電壓門控鈣通道(voltage-gated calcium channel)的鈣內流(influx)細胞內，終導致胰島細胞去極化而促使胰島素分泌。這種去極化終導致胰島細胞內含胰島素顆粒的囊泡迅速移動到β細胞膜，融合細胞膜後以胞吐作用(exocytosis)分泌胰島素到血液中⁸。

由於磺胺脲素劑治療指數窄，某些情況如：錯誤的劑量、藥物相互作用、藥物代謝減少、或藥物的排泄減少等均可能誘發嚴重低血糖症，嚴重甚導致昏迷。第2型糖尿病患者經常併發腎功能不全，腎功能不全又增加多數磺胺脲素劑作用時間，加重低血糖的風險。儘管靜脈注射葡萄糖和升糖素的傳統治療，過強的磺胺脲素劑作用以致胰島素持續被分泌出來。治療過程就會呈現血糖上下搖擺難治性與隨時可能發生的嚴重低血糖症復發。

升糖素的生理與藥理

升糖素由胰島α-細胞分泌，升糖素分泌特別是在低血糖時起動，抵消胰島素的作用，以維持著葡萄糖動態平衡。在身體低血糖時，為了增加血糖，在肝臟升糖素通過增加肝糖分解和糖質新生促進肝糖輸出，並在通過多種機制進行協調，降低肝糖生成和糖酵解作用⁹。升糖素分泌調節有多種機制，包括：血糖、神經輸入、與從相鄰的β-細胞分泌的調節等。升糖素藥物製劑的臨床主要用途就是嚴重低血糖症的緊急救治。

然而升糖素也參與 β -細胞的分泌的調節， β -細胞膜有升糖素受體，識別升糖素，此作用參與人體胰島細胞中之葡萄糖和cAMP之間的相互作用，到使胰島素分泌的機制間，有扮演一重要角色。最近研究顯示人的 β 細胞表達升糖素受體的功能，性能類似於腸泌素(incretin)受體，產生葡萄糖誘導的胰島素分泌協同信號¹⁰。

升糖素製劑是一種強力刺激胰島 β 細胞的藥物，也是診斷用藥。升糖素製劑臨床上也是被用於刺激胰島 β 細胞，以評估內源性胰島素的分泌能力¹¹。其方式為升糖素測試即靜脈內推注1mg升糖素，緊接推注之前和推注後6分鐘，測定血漿C肽勝。

Octreotide 抑制胰島 β 細胞減少胰島素的分泌的機制

體抑素(somatostatin)是一多功能的胜肽。體抑素結合體抑素受體，抑制細胞內環磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate)的產生和抑制經由電壓門控鈣通道(voltage-gated calcium channel)的鈣內流(influx)細胞內，終導致胰島細胞過極化(hyperpolarization)而極度減少胰島素的分泌¹²。體抑素受體是G蛋白偶聯受體(G-protein coupled receptors)家族成員之一，有5種亞型，分別稱之somatostatin receptor subtype 1-5(簡稱SSTR1-5)。所有SSTR1-5體抑素受體亞型都有在胰島細胞被發現¹³。而octreotide為一種人工合成由8個胺基酸所組成的環狀胜肽，體抑素受體的接合子，其主要結合體抑素受體是SSTR2與SSTR5亞型，以及部分SSTR3亞型。

以 octreotide 抑制胰島 β 細胞的機制可以穩定復發之嚴重低血糖症

升糖素治療磺胺脲素劑導致嚴重低血糖，可經其在肝臟增加肝糖分解和糖質新生，使低血糖症一時性地緩解。然而後續可能促使胰臟之 β 細胞進一步釋放胰島素，這將使低血糖症在一時緩解後，隨後又因再強化高胰島素血症導致後續低血糖症再發^{4,14}。若以大量葡萄糖靜脈注射，葡萄糖也是會誘發 β 細胞進一步釋放胰島素。故葡萄糖的供給若只是大量間歇性的、

或是不充分的，血糖上下劇烈振動與低血糖症再發就更可能發生。原則上，連續葡萄糖輸注是較妥當的作法。然而第2型糖尿病患常併腎功能或心臟功能不足之共病症，連續輸注量太大時，也可能出現流體過載，造成心臟衰竭。這些是磺胺脲素劑導致嚴重低血糖治療上的限制。

磺胺脲素劑誘發嚴重低血糖症，乃磺胺脲素劑與藥物結合次單位(SUR1)受體接合後，抑制了鉀離子外流，使胰臟之 β 細胞進一步釋放胰島素。因octreotide結合體抑素受體，而不是經鉀通道作用，抑制經由電壓門控鈣通道的鈣內流作用，減少胰島素的分泌¹²。若以octreotide輔佐葡萄糖溶液連續輸注治療磺胺脲素劑誘發嚴重低血糖症，應可改善傳統治療所產生血糖上下劇烈振動與低血糖症復發的困擾。

Octreotide 治療磺胺脲素劑誘發嚴重低血糖症的臨床研究

早在1993年就有以octreotide皮下注射治療tolbutamide(一種磺胺脲素藥物)引起嚴重低血糖症病例。該病例因octreotide治療確實迅速壓制血中丙肽胜(C-peptide)與胰島素濃度¹⁴。同年Boyle PJ等學者也以健康受試者測試，證實octreotide可扭轉因磺胺脲素劑過量引起的高胰島素血症的病理。受試者口服過量glipizide(1.45 mg/kg)使血糖皆降到50 mg/dl以下；觀察octreotide介入治療的臨床狀況。接受octreotide治療後，所需要葡萄糖輸注量顯著較少；而只接受單獨葡萄糖治療與octreotide治療時相比，胰島素血中濃度高4-5倍($p < 0.01$)。作者結論octreotide是治療因磺胺脲素劑過量引起低血糖症的安全有效選擇¹⁵。

McLaughlin在2000年發表的9案例研究中，使用octreotide治療前每位病人低血糖症發生次數為3.2次，治療後低血糖症發作次數降為0.2次($p=0.008$)，葡萄糖輸注量50% dextrose平均2.9 amp下降為平均0.2 amp($p=0.004$)亦有意義減少；作者指出合併octreotide與葡萄糖輸液應是治療磺胺脲素劑導致低血糖的一線治療藥物¹⁶。之後陸續有以octreotide治療磺胺脲素劑引起嚴重低血糖症病例報告。Carr R與Zed PJ報

告2個蓄意分別服用 glyburide 500 mg 與 1000 mg 之中毒案例，並回顧了 McLaughlin 的 9 案例研究¹⁶，以及其他個案報告，總共 23 個病例，其結論是 octreotide 治療磺胺脲素劑引起嚴重低血糖症可以減少葡萄糖輸注量與低血糖症復發，且無毒性¹⁷。Green RS 等學者 2003 年也報告 octreotide 治療成功救治 glyburide 900 mg 中毒案例¹⁸。

Fleseriu M 等學者報告 octreotide 成功救治磺胺脲素劑導致第 2 型糖尿病之嚴重低血糖症案例系列。其中就報告病人併心臟衰竭或腎功能不全，連續輸注葡萄糖形成流體過載威脅，以 octreotide 成功救治。第 2 型糖尿病患在以葡萄糖溶液輸注處理低血糖症時，容易發生心臟衰竭。該研究也驗證 octreotide 治療確實迅速壓制血中丙肽素與胰島素濃度¹⁹。Gonzalez RR 等學者報告 octreotide 成功救治磺胺脲素劑導致第 2 型糖尿病併腎功能不全，嚴重低血糖症難治之案例²⁰。Vallurupalli S 報告 octreotide 成功救治磺胺脲素劑導致嚴重低血糖之第 2 型糖尿病併心臟衰竭病人²¹。

Rath S 等學者最早報告 octreotide 成功救治 2 例幼兒誤食磺胺脲素劑導致難治嚴重低血糖症²²。Glatstein M 等學者 2010 回溯研究報告多倫多兒童醫院 4 例確診 glyburide 中毒病童，2 例有使用 octreotide 救治者均無反彈性低血糖，而另 2 例未使用 octreotide 救治者均發生反彈性低血糖²³。

Lung DD 等學者，以加州毒物控制系統之資料，分析 8 年間 (2002.01.01 – 2009.12.31) 6 歲以下兒童因磺胺脲素劑曝露而致低血糖案例。總共 300 例中，有 35% 病童發生復發性低血糖；有 18% 病童曾以 octreotide 治療²⁴。Dougherty PP 等學者，以美國毒物控制中心學會之國家毒物資料系統，分析 9 年間 6 歲以下兒童磺胺脲素劑中毒且以 octreotide 治療之 121 案例。研究發現 octreotide 治療後，低血糖發作次數降低與平均血糖濃度升高²⁵。

到目前前瞻性隨機雙盲的研究非常有限。Fasano CJ 等學者的前瞻性研究，以 40 位因磺胺脲素劑或胰島素加上磺胺脲素劑治療致低血糖

送到急診的患者為對象，隨機分配到 octreotide 治療組 (22 例，平均年齡 66 歲，平均基線葡萄糖濃度，39 mg/dl) 與安慰劑組 (18 例，平均年齡 70 歲，平均基線葡萄糖濃度，35 mg/dl)。標準治療組給於一般標準治療低血糖症程序加一安慰劑；octreotide 治療組則加一劑 75 微克 (µg) octreotide 皮下注射。在治療後之 1 至 3 個小時 octreotide 治療組已明顯呈現平均血糖值較高 (比安慰劑組高出 56 mg/dl, $p=0.08$)。在治療後的 4 至 8 小時之平均葡萄糖，octreotide 治療組平均血糖值較之安慰劑組之差異更高，且達統計學顯著差異 (octreotide 治療組高出 127 mg/dl, $p<0.001$)。在治療後的前 8 個小時，octreotide 治療組則明顯比標準治療組少發生反覆性低血糖 (octreotide 組沒有病人超過 1 次發作，安慰劑組有 3 例有 2~4 次發作)²⁶。

臨床實用性評估與藥物不良反應

相對 glucagon (1 mg) 健保價新台幣 800 元，octreotide (100 µg) 健保價新台幣 423 元，可算是很經濟的。有關 octreotide 的藥物不良反應，參考其核可的肢端肥大症、胃腸胰臟內分泌腫瘤、預防胰臟手術後的併發症、胃食道靜脈曲張出血、及預防再出血等諸適應症之使用經驗來看，似乎非常令人安心的。根據上述文獻報告之經驗，大多 100 微克 (µg) 以內，即達防制嚴重低血糖症再發或血糖嚴重上下擺盪之療效。如此小劑量 octreotide，不良反應發生理當更小於其他使用 octreotide 之適應症。依仿單 octreotide 的主要藥物不良反應出現在局部皮下注射部位產生灼熱感或針刺感及腸胃道副作用例如：噁心、嘔吐、痙攣性腹痛、腹脹、胃腸氣脹、軟便、腹瀉等。前瞻性隨機雙盲與回顧性研究中^{15,18,25}，octreotide 對於磺胺脲素劑引起嚴重低血糖並無較明確的藥物不良反應記錄。曾有一使用案例，一位 48 歲男性慢性腎功能衰竭患者且併多重用藥 (含 atenolol) 而出現嚴重高鉀血症。這雖可能歸因於 octreotide 造成胰島素分泌受抑制繼而細胞對鉀攝取受抑制所致，但該案之腎功能衰竭與 atenolol 用藥就可能導致高鉀血症，該案之藥物不良反應仍存疑²⁷。總之，

octreotide用於輔助磺胺脲素劑誘發嚴重低血糖症的治療效果明確，無重大藥物不良反應風險，應是可改善醫療品質並且合乎醫療經濟。

最近美國內分泌學會對成人低血糖異常評估與處置之臨床指引雖以升糖素的使用或用葡萄糖溶液靜脈注射作緊急處置，強調一時性與迫切性需求。也特別提到第2型糖尿病過量磺胺脲素劑導致嚴重低血糖症，需延長住院與觀察者，octreotide可選用²⁸。網路電子教科書最近改版對成人過量磺胺脲素劑引起低血糖之臨床處置，已明確建議對磺胺脲素劑蓄意過量案例，octreotide可選用作緊急處置²⁹。最新版Micromedex 2.0也建議octreotide可以治療磺胺類藥物過量導致嚴重低血糖症³⁰。

Octreotide治療磺胺脲素劑過量導致嚴重低血糖症的最合適的使用劑量與處方型式目前尚無定論。Glatstein M等學者依現有資料建議：在兒童病患，給octreotide 1 - 1.5μg/kg 靜脈輸注或皮下注射，接著以每6小時再使用2 - 3個劑量。在成人病患，給octreotide 50μg的靜脈輸注或皮下注射，接著每6小時50μg使用三個劑量。同時靜脈輸注葡萄糖，也可逐漸減量³¹。

結 論

磺胺脲素劑用於第2型糖尿病患者經常導致嚴重低血糖的副作用。升糖素的使用，是一時性與迫切性需求，可由經充分衛教的親朋或專業急救人員使用。然而依病態生理學與藥理學觀點，octreotide稱得上是磺胺脲素劑致嚴重低血糖症真正的解藥。以目前文獻上案例報告漸多，有回溯性研究，也有前瞻性雙盲隨機研究。臨床上，專業醫療機構處理磺胺脲素劑導致嚴重低血糖症患者，多屬需延長住院與觀察者。醫療專業上，octreotide的應用確實可以防止治療過程中，低血糖症復發，改善醫療品質。唯最合適的使用劑量與處方型式仍待進一步確認。

參考文獻

1. Heller SR, Choudhary P, Davies C, et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2

- diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-47.
2. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22: 749-55.
 3. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 972-5.
 4. Ciechanowski K, Borowiak KS, Potocka BA, et al. Chlorpropamide toxicity with survival despite 27-day hypoglycemia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 869-71.
 5. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S33.
 6. AACE medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 2): 1-53.
 7. 中華民國糖尿病學會。2012 糖尿病臨床照護指引。初版。台北，2012; 13: 79。
 8. Panten U, Burgfeld J, Goerke F, et al. Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1217-29.
 9. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E671-8.
 10. Huypens P, Ling Z, Pipeleers D, et al. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence of insulin release. *Diabetologia* 2000; 43: 1012-9.
 11. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. *Diabetes Metab* 1996; 22: 397-40.
 12. Karashima T, Cai RZ, Schally AV. Effects of highly potent octapeptide analogs of somatostatin on growth hormone, insulin and glucagon release. *Life Sci* 1987; 41: 1011-9.
 13. Ludvigsen E, Olsson R, Stridsberg M, Janson ET, Sandler S. Expression and distribution of somatostatin receptor subtypes in the pancreatic islets of mice and rats. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 391-400.
 14. Krentz AJ, Boyle PJ, Justice KM, et al. Successful treatment of severe refractory sulfonylurea-induced hypoglycemia with octreotide. *Diabetes Care* 1993; 16: 184-6.
 15. Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, et al. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 752-6.
 16. McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: an antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 133-8.
 17. Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1727-32.
 18. Green RS, Palatnick W. Effectiveness of octreotide in a case of refractory sulfonylurea-induced hypoglycemia. *J Emerg*

- Med 2003; 25: 283-7.
19. Flaseriu M, Skugor M, Chinnappa P, et al. Successful treatment of sulfonylurea-induced prolonged hypoglycemia with use of octreotide. *Endocr Pract* 2006; 12: 635-40.
 20. Gonzalez RR, Zweig S, Rao J, et al. Octreotide therapy for recurrent refractory hypoglycemia due to sulfonylurea in diabetes-related kidney failure. *Endocr Pract* 2007; 13: 417-23.
 21. Vallurupalli S. Safety of subcutaneous octreotide in patients with sulfonylurea-induced hypoglycemia and congestive heart failure. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 387-90.
 22. Rath S, Bar-Zeev N, Anderson K, et al. Octreotide in children with hypoglycaemia due to sulfonylurea ingestion. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 383-4.
 23. Glatstein M, Garcia-Bourmissen F, Scolnik D, et al. Sulfonylurea intoxication at a tertiary care paediatric hospital. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17:e51-6.
 24. Lung DD, Olson KR. Hypoglycemia in pediatric sulfonylurea poisoning: an 8-year poison center retrospective study. *Pediatrics* 2011; 127: e1558-64.
 25. Dougherty PP, Klein-Schwartz W. Octreotide's role in the management of sulfonylurea-induced hypoglycemia. *J Med Toxicol* 2010; 6: 199-206.
 26. Fasano CJ, O'Malley G, Dominici P, et al. Comparison of octreotide and standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 400-6.
 27. Adabala M, Jhaveri KD, Gitman M. Severe hyperkalaemia resulting from octreotide use in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3439-42.
 28. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
 29. Chu J, Stolbach A. Sulfonylurea agent poisoning. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
 30. Octreotide. In: DRUGDEX System (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian#>. Accessed February 12, 2015.
 31. Glatstein M, Scolnik D, Bentur Y. Octreotide for the treatment of sulfonylurea poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 795-804.

Octreotide Therapy for Sulfonylurea-Induced Hypoglycemia

Shu-Hwa Hsiao¹, Wei-Hsin Hsu², and Ta-Jen Wu³

¹*Department of Pharmacy, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan;*

²*Department of Internal Medicine, Tainan Sin-Lau Hospital, Tainan, Taiwan;*

³*Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Hypoglycemia is a common problem in the treatment of diabetes mellitus. Insulin preparations and sulfonylurea are widely used in treatment of type 2 diabetes mellitus. Both are the main causes of severe hypoglycemia in the treatment of patients with type 2 diabetes. For severe hypoglycemia in type 2 diabetes, the treatment guidelines are similar to those with hypoglycemia in type 1 diabetes. Glucagon or glucose solution (ranging from 5% to 50%) intravenous (bolus or continuous infusion) are widely used in the general emergency treatment for severe hypoglycemia. Glucagon with the fast action of glycolysis is used for emergency treatment of severe hypoglycemia to get temporary remission of hypoglycemia. However, unlike type 1 diabetes, the β cells in patients with type 2 diabetes are hyperactive under action of sulfonylurea. Glucagon, despite of its hyperglycemic effect by glycolysis, can further release of insulin via stimulation of β cells, and then lead to subsequent paradoxical hypoglycemia. If the glucose supply is intermittent, or insufficient, the concentration of blood glucose may highly fluctuate, so that glucose solution continuous infusion is suggested. However, comorbidities of renal or cardiac insufficiency in patients with type 2 diabetes frequently limit the continuous glucose infusion therapy which may result in fluid overload. In addition to the current glucagon and continuous glucose infusion therapies, a medicine which can fix the underlying pathological mechanism is desirable to get an adequate treatment for severe hypoglycemia in type 2 diabetes. Octreotide is a synthetic somatostatin analog. Through action on somatostatin receptors, octreotide can inhibit β cells of islets and extremely reduce the secretion of insulin. As the hazards of fluid overload and rebound hypoglycemia in the current therapy, octreotide may pathophysiologically play a role in the treatment of sulfonylurea-induced severe hypoglycemia. From the recent case reports, retrospective study information systems, and prospective randomized double-blind, octreotide therapy seems to be a safe option for sulfonylurea-induced severe hypoglycemia. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 162-168)