

二甲雙胍類降血糖藥物「Metformin」： 過去、現在與未來

林建良¹ 許惠恒² 沈宜靜¹

¹ 衛生福利部台中醫院 內分泌暨新陳代謝科

² 台中榮民總醫院 內分泌暨新陳代謝科

摘要

根據流行病學資料，全球第二型糖尿病盛行率逐年上升，口服降血糖藥的發展也隨需求增加不斷精進。除了新藥的開發，現行藥物的新展望也是重要研究方向。二甲雙胍類降血糖藥物「metformin」是歷史悠久，目前使用最廣泛，且在歐美相關糖尿病醫學會都建議治療第二型糖尿病優先選擇的口服降血糖藥。此藥不增加體重，單獨使用低血糖風險低，並有研究報告提出其在糖尿病併發症與相關疾病，如糖尿病心血管併發症、多囊卵巢候群等的益處。此外，近來流行病學、臨床觀察與體內、體外研究有初步證據顯示metformin對於某些惡性腫瘤發生與預後有幫助。目前文獻提到使用metformin有益的惡性腫瘤包括：肝癌、胰臟癌、大腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌以及卵巢癌，可能透過一些直接(非關胰島素增敏)與間接(胰島素增敏相關)的機轉。未來需更多大型前瞻性研究以確立其獨立於改善胰島素抗性與減重之外的直接抗癌臨床應用效益。至於metformin在其他可能減少糖尿病相關腎小管損傷、改善糖尿病患肝性腦病變、改善高血糖相關免疫抑制、治療失智與抗老等議題的角色，仍存有許多未知與疑議，有待相關釐清與進一步的臨床證據。因此，第二型糖尿病患者，在沒有禁忌症的情形下，二甲雙胍類藥物metformin是治療第二型糖尿病的首選用藥。

關鍵詞：第二型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus)
二甲雙胍類藥物(Dimethylbiguanide - metformin)

前言

第二型糖尿病在臺灣的盛行率持續攀升，根據台灣健保資料庫分析統計，自2000年至2009年臺灣糖尿病人口增加了70%，粗盛行率增加了48% (4.31%~6.38%)¹。此外，第二型糖尿病合併高血壓、血脂異常之比例一樣呈現逐年上升的趨勢。2009年糖尿病合併高血壓與高血脂的比率已經高達64.5%與46.4%²，健保支出也因而隨之

增加³。目前臺灣糖尿病患者門診治療，還是以口服藥為主。根據2009年健保資料庫抽樣資料分析，單用口服降血糖藥佔門診治療87.46%；使用口服藥加上胰島素控制患者，佔門診患者6.49%；單純使用胰島素控制血糖患者僅佔6.05%³。由於糖尿病在全球性的高盛行率，對治療用藥的需求日增，近年來，口服降血糖藥也持續發展，希望為糖尿病治療帶來新契機。然而新藥推廣有其侷限，例如：藥價成本較高，

在實施全民健保的臺灣，經濟因素是重要的考量，此外，新藥的安全性以及對糖尿病相關併發症的影響也有待時間的考驗。理想的糖尿病治療藥物，希望能兼顧降血糖的效果與安全性（較少低血糖風險），對糖尿病相關併發症有幫助並且符合經濟效益。目前口服降血糖藥中，無論單一藥物治療或與其他藥物配合，最常被使用的藥物就是二甲雙胍類的metformin³。此藥物歷史悠久，使用廣泛，更在許多糖尿病照護建議或指引中，被推薦為第一線治療用藥⁴。除了因為其降血糖療效不亞於促胰島素分泌劑磺醯脲類（約可降低糖化血色素1-2%）^{4,5}，單獨使用時低血糖風險較低，不增加體重⁶，藥費也低，可謂經濟實惠。更重要的是，metformin對糖尿病併發症與相關疾病可能有益。近來更有越來越多的研究發現metformin有利於某些惡性腫瘤發生與預後的防治，讓這個治療糖尿病跨越半世紀以上的老藥，有了亮眼的前景。本文試簡述過去使用metformin的歷史，目前臨床應用以及未來可能的展望。

Metformin簡史

Metformin屬於雙胍類藥物，它的歷史最早可以回溯到中世紀歐洲⁷，源自一種豆科(Leguminosae)多年生草本植物，山羊豆(Galega officinalis)，生長在溫帶地區，俗稱法國丁香(French lilac)，或山羊芸香(goat's rue)，當時是被用來治療瘟疫、蟲蛇咬傷的草藥；十七世紀時，Nicholas Culpeper 發表探討草藥運用的文章，當時的英國醫師正開始注意到「糖尿病」，而這種豆科植物在Culpeper 著述草藥療法的後續版本中，被認為有治療糖尿病症狀的效果；到了二十世紀初期，發現此植物內的有效成分叫做胍(guanidine)能對動物產生降低血糖的作用，但guanidine的毒性太強，無法於臨床運用，因此，進而將研究方向轉為針對毒性較低的異戊烯胍(galegine: isoamylene guanidine)作為抗糖尿病用藥；1920年代，兩種合成較無毒又有效的縮胍(diguanide: Synthalin A和Synthalin B)被用於臨床；另一方面，由於1930年代初期，胰島素的製造越來

越進步，使用越來越廣泛，使得胍類的研發運用一度延滯。1929年，幾種用以降血糖的雙胍類(biguanides)被合成，其中包括二甲雙胍(dimethylbiguanide)，此時僅知這些化合物在動物是無毒的，但缺乏人類相關研究；1949年，二甲雙胍(dimethylbiguanide)在菲律賓被用來抗流行性感冒；法國醫師，也是臨床藥理學家Jean Sterne選擇了二甲雙胍(dimethylbiguanide-metformin)做為臨床降血糖用藥，於1957年發表，命名為Glucophage（食糖：glucose eater）⁸。1950年代先後還合成了苯乙雙胍(Phenformin)和丁雙胍(Buformin)，但造成較嚴重的不良反應—乳酸中毒(Lactic acidosis)，因而在大多數國家於1970年代末期下市⁷(圖一)。自Metformin上

名稱	結構式
Guanidine	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Galegine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Synthelin A	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{NH} \end{array}$
Synthelin B	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{NH} \end{array}$
Biguanide	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \\ \quad \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Metformin	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad \quad \\ \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Phenformin	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - (\text{CH}_2)_2 - \text{H} \quad \text{NH} \quad \text{NH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$
Buformin	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - \text{H} \quad \text{NH} \quad \text{NH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$

Practical Diabetes International 2004; 21: 116

Metformin：二甲雙胍

Phenformin：苯乙雙胍

Buformin：丁雙胍

圖一：胍(guanidine)的化學結構⁷。

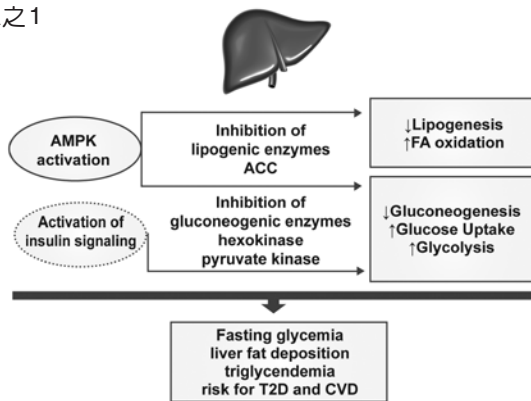
市至今已使用超過半世紀，是歷史悠久，且最常被使用的降血糖藥物。

Metformin 臨床應用

血糖控制：Metformin的作用機轉主要作用為減少肝臟的葡萄糖新生，減少腸道吸收葡萄糖，增加胰島素的敏感性來降低血液中的葡萄糖。metformin對其他與血糖調節與運用相

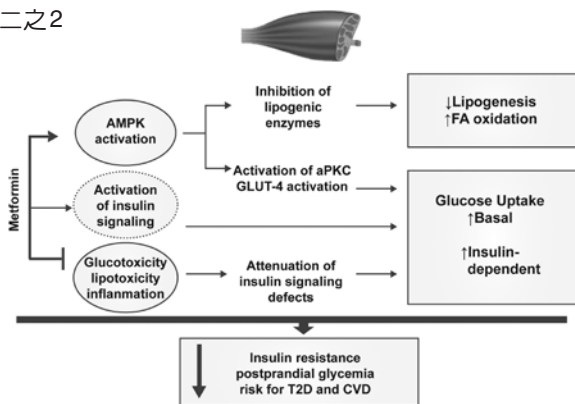
關的目標器官，例如骨骼肌與脂肪組織，也都扮演著某些角色；另外，也有減少脂質新生 (lipogenesis)使血中三酸甘油酯及膽固醇下降，減少脂肪肝的效果，metformin不會造成體重增加，甚至有些微的減重效果⁹⁻¹²(圖二之1，二之2，二之3)。Metformin 不但是目前最廣泛使用的口服降血糖藥處方，也是美國糖尿病學會(ADA)與歐洲糖尿病研究學會(EASD)最新

二之1



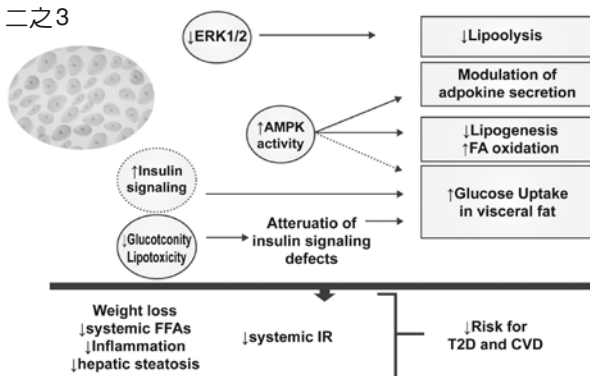
Eur J Endocrinol 2010; 162: 194.

二之2



Eur J Endocrinol 2010; 162: 195.

二之3



Eur J Endocrinol 2010; 162: 196.

二之1

Metformin在肝臟的作用：Metformin直接作用在肝臟的葡萄糖代謝和脂肪代謝。Metformin經由AMPK活化hexokinase和pyruvate kinase來加強葡萄糖的吸收和葡萄糖的分解。另外，後續加強insulin信號的作用也在血糖控制有其角色。除此之外，metformin能經由AMPK抑制脂肪生成酶，特別是acetyl-CoA carboxylase (ACC)，來減少脂肪生成和脂肪酸氧化。綜合以上，metformin作用在肝臟的結果就是減少空腹血糖，三酸甘油酯和肝臟脂肪。*ACC: acetyl-CoA carboxylase, AMPK: AMP-activated protein kinase, FAs: fatty acids, T2D: type 2 diabetes, CVD: cardiovascular disease

二之2

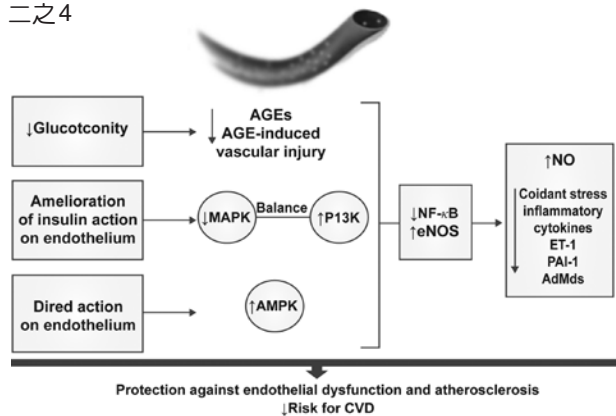
Metformin在骨骼肌的作用：在骨骼肌裡，metformin可能中等程度地增加葡萄糖基礎吸收率和胰島素調節的葡萄糖吸收率。這個作用是先活化AMPK，然後再活化aPKC和GLUT-4，接著加強胰島素的作用，直接或間接造成葡萄糖毒性減少，脂肪毒性減少，發炎減少。藉著活化AMPK，metformin可以加強骨骼肌脂肪酸氧化來抑制脂肪生成。綜合以上結果，可以減少全身性胰島素抗性和控制餐後血糖。*FAs: fatty acids, GLUT-4: glucose transporter-4, PKC: protein kinase C, AMPK: AMP-activated protein kinase, T2D: type 2 diabetes, CVD: cardiovascular disease

二之3

Metformin在脂肪的作用：Metformin可以藉由抑制ERK1/2 phosphorylation 來抑制agonist-induced脂肪分解，但是metformin在皮下脂肪可能會經由AMPK刺激脂肪酸氧化和抑制脂肪合成來遏止脂肪組織擴大。這個抗脂肪生成的作用可以減少脂肪組織。Metformin抑制脂肪分解的作用可以減少全身性脂肪酸而增加胰島素敏感性。Metformin減少脂肪組織的葡萄糖毒性，脂肪毒性可能會進一步增加胰島素敏感性。內臟脂肪經由AMPK增加葡萄糖的吸收。Metformin也可能經由不同的分子機轉來調節脂肪組織的分泌，例如：p44/p42 MAPK或AMPK。* FFAs: free fatty acids, IR: insulin resistance, ERK 1/2: Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2, AMPK: AMP-activated protein kinase, T2D: type 2 diabetes, CVD: cardiovascular disease

圖二：Metformin 分子的機轉，代謝過程的影響，和臨床的推論¹²。

二之4

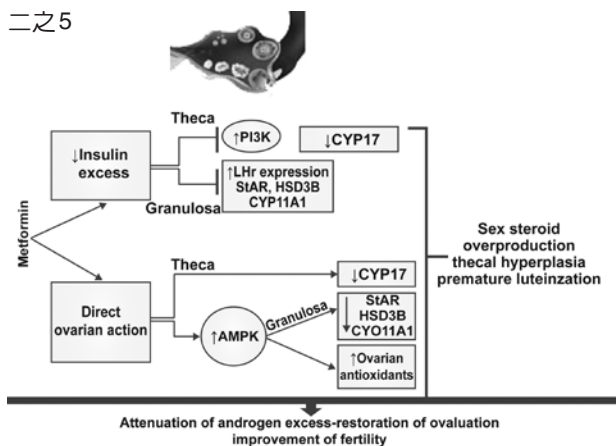


Eur J Endocrinol 2010; 162: 198.

二之4

Metformin在內皮細胞的作用：Metformin在血管的作用是經由抑制葡萄糖毒性和減少循環中的AGE和緩衝胰島素抗性/高胰島素血症。在分子模式裡，這些機轉協同建立了MAPK和PI3K的平衡關係。Metformin也經由AMPK的活化，降低血糖，和增加胰島素敏感性，直接對內皮細胞有益。因此，metformin可以抑制NF-KB，因此可以減少促發炎細胞激素，ET-1，PAI-1和粘分子，而且metformin還可以增加內皮細胞的eNOS和NO的製造。經由這些機轉，metformin可以改善內皮細胞功能和減少血管硬化。* AGEs: advanced glycated end products, eNOS: endothelial nitric oxide synthase, ET-1: endothelin-1, NF-kB: nuclear factor-kB, NO: nitric oxide, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, CVD: cardiovascular disease

二之5



Eur J Endocrinol 2010; 162: 197.

二之5

Metformin在的卵巢作用：Metformin作用在卵巢的機轉可能是經由直接或間接抑制胰島素過多導致的性類固醇增加和濾泡生長。在囊細胞裡，metformin經由減少胰島素和PI3K的活性，直接或間接地抑制CYP17活性。在顆粒細胞裡，metformin藉由減少胰島素來減少LH受器的表現，StAR，HSD3-B和CYP11A1。除此之外，metformin活化AMPK不只在顆粒細胞減少StAR，HSD3-B和CYP11A1；在卵巢，還有抗氧化的功能。以上這些機轉，可以抑制性賀爾蒙過度增加，抑制過早的黃體化，抑制過多男性素，進而促進排卵。* CYP11A1: P450 side-chain cleavage(P450scc), CYP17: 17,20-lyase/17-hydroxylase, HSD3B: 3b hydroxysteroid dehydrogenase, LHr: LH receptor, PI3K: phosphatidylinositol-3 kinase, StAR: StAR protein.

圖二：Metformin 分子的機轉，代謝過程的影響，和臨床的推論¹²。(續前)

照護指引，以及美國臨床內分泌學會(AACE)在2013年四月更新的糖尿病全方位照護方程式(AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013)建議的第一線的口服降血糖藥物^{4-5,13}。然而，因為藥物發展史上其它雙胍類(苯乙雙胍和丁雙胍)造成乳酸中毒的不良反應，導致此藥在乳酸中毒風險較高的族群使用受限。根據中華民國糖尿病學會2013年糖尿病整合指引綱要建議：病患合併肝臟、腎臟、心臟功能不全者，不建議使用metformin，在腎功能異常的限制上更明確指出，若男性血清肌酸酐 ≥ 1.5 mg/dl、女性 ≥ 1.4 mg/dl或肌酸酐清除率 < 30 ml/min以及接受顯影劑檢查時，都不建議使用；另外，對於80歲以上第2型糖尿病人，也不建議開始使用metformin⁵。有些研究報告提到針對懷孕婦女¹⁴以及18歲以下青少年與

兒童¹⁵等建議以胰島素治療為主的特殊族群使用metformin的安全性不亞於胰島素，但尚未建立普遍性的共識。值得一提的是，metformin除了血糖控制，許多研究也提到metformin對糖尿病以及代謝症候群相關疾病與糖尿病併發症有其療效，簡述如下：

糖尿病心血管併發症：心血管疾病是糖尿病患最重要的併發症，也是最重要的死因。根據「英國糖尿病前瞻性研究」(UKPDS: UK Prospective Diabetes Study)，針對第二型糖尿病患者不同治療方式最著名的多中心隨機對照試驗(multi-centre randomized controlled trial)發現，metformin比起其他口服降血糖藥或安慰劑對肥胖糖尿病者呈現較少的心血管疾病死亡率¹⁶，這點已再次被包含超過三十個臨床試驗的薈萃分析確認¹⁷⁻¹⁸。在作用機轉上，除了減

重與血糖控制，也有研究指出metformin對心臟血管系統，尤其是內皮細胞的好處^{9,12}(圖二之4)。須在此一提的是，雖然這些發現與證據被普遍接受，最近一篇含括十三個研究的薈萃分析提出不同的觀點¹⁹。在這篇分析中比較了metformin與飲食控制、安慰劑、合併其他藥物等治療對糖尿病患死亡率與心血管疾病所致死亡率的影響，並未發現metformin呈現統計顯著的優勢。彙集的相對風險(95%信賴區間)：總死亡率為0.99 (0.75-1.31)；心血管死亡率為1.05 (0.67-1.64)¹⁹。此期刊在編輯摘要中評論：希望借此篇分析提醒讀者，不能完全排除metformin對心血管疾病在某些情況下可能潛在負面的影響，需更多研究來進一步釐清¹⁹。

多囊卵巢症候群：多囊卵巢症候群(PCOS)影響至少5-15%的育齡婦女²⁰，PCOS的診斷標準包括：月經紊亂和/或增高雄激素血症；和/或超音波發現多囊卵巢，胰島素抗性以及肥胖在PCOS患者是一種常見的特徵。因此，胰島素增敏劑可以考慮在使用於過重且有胰島素抗性的PCOS婦女。最近一項涵蓋31個臨床試驗的薈萃分析結果顯示，metformin治療後可能會增加排卵，改善月經週期，降低血清這些患者中的雄激素濃度²⁰。在機轉上，metformin也透過直接作用在卵巢上，減少高胰島素血症對於卵巢的影響^{9,12}(圖二之5)。另一項針對55位13-18歲罹患PCOS的青少年的臨床研究，使用metformin 850毫克一日兩次，持續半年，改善了80%患者的胰島素阻抗，且其中77.8%病患的月經週期因為治療順利，得到調整而恢復規則²¹。然而，一項針對60位罹患PCOS孕婦的研究則發現，metformin未能有效改善孕程中高胰島素血症或減少妊娠糖尿病的發生，但可能因為metformin的使用，或是因為研究的密切追蹤，使得新生兒有良好的預後²²。

Metformin 與癌症

第二型糖尿病與癌症在全球與臺灣都是不容忽視的健康殺手。根據衛生署公布2012年十大死因資料顯示，癌症蟬聯國人十大死因之首達31年之久，平均每12分2秒就有一人死於癌

症，糖尿病居十大死因第五名，甚至高居女性第三大死因。過去觀察研究發現，糖尿病與癌症的發生與預後在機轉與共同風險因子上有其關聯。在臺灣，相關研究呈現著同樣的趨勢。根據台大曾慶孝醫師以全民健康保險研究資料庫分析256,036位糖尿病患者的資料顯示，糖尿病患死於癌症為非糖尿病患的1.28倍²³。近來，許多研究也針對糖尿病用藥對癌症的影響展開熱切探討。針對這兩種成因複雜，病程漫長的疾病，2009年12月，美國糖尿病學會(ADA)與美國癌症協會(ACS)就曾召開會議並發表共識²⁴。其中對於糖尿病用藥對癌症的影響方面尚無定論，認為特定藥物對癌症的影響的風險證據有限，這些觀察到的關聯可能因為第二型糖尿病與癌症的其他共同危險因素，如體重、高胰島素血症、以及第二型糖尿病複雜的漸進性高血糖及藥物治療所混淆，兩者在因果關係與機轉上，需要進一步研究以澄清與評估。不過，共識中也說明，有證據顯示雙胍類藥物(Metformin)的使用有較低罹癌風險，這在對糖尿用藥對癌症負面影響的普遍疑慮中，格外受到矚目。我們試著回顧國內外相關文獻，討論Metformin與癌症間發生與預後的流行病學狀況與可能的相關機轉。

一、Metformin 抑制癌症的流行病學證據

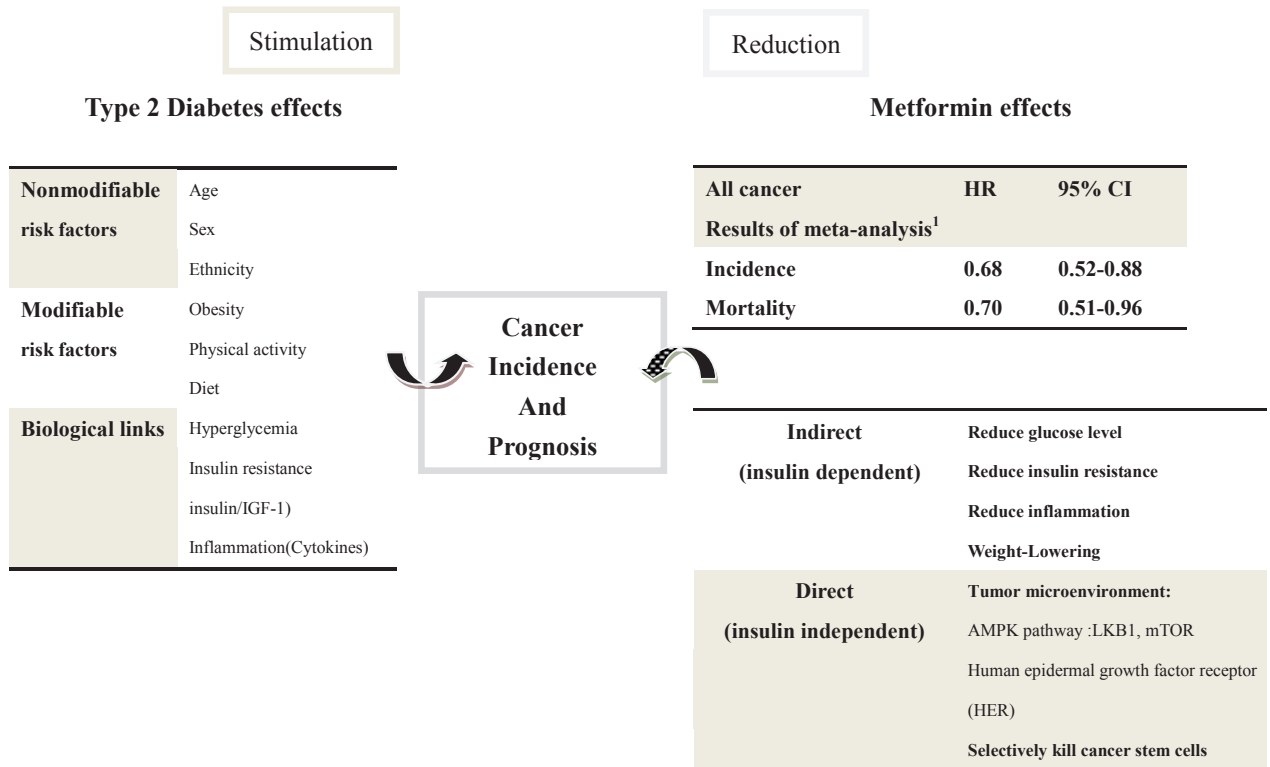
流行病學研究顯示metformin能夠減少癌症的發生和死亡率，甚至能作為癌症的輔助治療。一個薈萃資料分析結果表示糖尿病患者使用metformin相對於使用其他藥物，能夠降低癌症相對風險31%²⁵。其他研究報告顯示第二型糖尿病使用metformin能夠降低肝癌、胰臟癌、大腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌²⁵⁻²⁶。近來，另一項包涵21,195位糖尿病患(來自6項研究，其中4個為世代研究，兩個隨機對照試驗)991個癌症死亡個案的薈萃分析顯示：使用metformin者癌症的風險均明顯低於那些未使用者，彙集的相對風險(95%信賴區間)癌症死亡率為0.66 (0.49-0.88)，各種癌症的發病率為0.67 (0.53-0.85)；大腸癌：0.68 (0.53-0.88)；肝癌：0.20 (0.07-0.59)；肺癌：0.67 (0.45-0.99)²⁷。

Metformin能減少癌症風險，在臺灣相關研究中亦有相關證據的支持。一項臺灣健保資料庫的統計分析發現，儘管糖尿病患有較高的大腸癌風險，使用metformin可能對大腸癌有保護的作用，使用metformin時間≥3年的患者較未使用metformin者，罹患大腸癌風險低(相對風險RR:0.643)²⁸；最近，另一項研究則指出metformin能減少肝癌風險，根據這項包括97430位肝癌患者的研究發現，糖尿病患者罹患肝癌的風險顯著高於非糖尿病患，是一般族群的2.29倍，而每使用一年metformin可以減少7%的肝癌發生，這項流行病學的研究還進一步以體外研究證實其抑制肝癌的機轉，發現主要是藉由抑制肝癌細胞的成長，使肝癌細胞停滯在細胞週期的第0/第1間期(G0/G1 phase)²⁹。然而，這些流行病學分析主要是根據觀察性研

究，需要更多長期的隨機對照試驗，以確認metformin對糖尿病患者的潛在利益。

二、Metformin抑制癌症的實驗室與臨床研究證據

動物實驗與臨床研究上都有相關證據。Metformin可以抑制人類乳癌細胞的增殖，並造成腫瘤部分細胞週期停滯³⁰。動物實驗方面顯示此藥可以抑制實驗鼠乳癌細胞生長³¹，以及使實驗鼠口腔鱗狀上皮癌細胞凋亡³²。一項回溯性的病例-對照研究發現，卵巢癌患者使用metformin者有較佳的五年存活率(67% vs 47%; P = .007)³³，其他相關研究也發現metformin可減少攝護腺癌、乳癌³⁴⁻³⁶以及非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD)相關肝細胞癌發生風險³⁷，降低癌症死亡率³⁴⁻³⁶。



圖三：Metformin影響癌症的潛在機轉：二甲雙胍通過直接和/或間接的機制影響癌症。間接機轉(胰島素相關)：因為二甲雙胍可能降低肌肉中的肝醣新生，減少葡萄糖的攝取，從而降低循環胰島素水平，改善高血糖與胰島素阻抗。二甲雙胍可能經由體重減少而有助於降低脂肪組織產生發癌物質(inflammation cytokine)³⁸。直接機轉(非胰島素相關)：二甲雙胍抑制線粒體功能，增加AMP，從而導致肝激酶B1 (LKB1)致使增加AMP激活的蛋白激酶(AMPK)活性，進而抑制哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)活性和導致的抑制腫瘤增殖，增加腫瘤細胞的細胞凋亡⁴¹。Metformin可能有減少人類表皮生長因子受體2 (HER2)而能選擇性地殺死乳腺癌細胞幹細胞的效果，有助於乳腺癌的治療⁴³。

三、Metformin 抑制癌症的可能生化機轉

Metformin 可能是經由直接機轉或非直接的機轉來抑制腫瘤³⁸(圖三)。非直接機轉：

1. Metformin 可以改善組織胰島素抗性，減少血液裡的胰島素濃度，改善高胰島素血症³⁹。2. Metformin 可以減少肝臟的葡萄糖新生，增加肌肉組織吸收葡萄糖，因此可以改善高血糖現象³⁹。3. Metformin 可以減輕體重，因此可以減少脂肪組織分泌發炎物質⁴⁰。

可能的直接機轉：1. Metformin 抑制粒線體功能，增加 AMP (adenosine monophosphate)，使 AMPK (AMP-activated protein kinase) 活性增加，而 AMPK 增加會抑制 mTOR (mammalian target of rapamycin) 的活性，抑制腫瘤細胞增生 (proliferation)，增加腫瘤細胞的凋亡^{39,41-42}。2. Metformin 可以減少乳癌細胞的人類上皮生長因子受器 2 (human epidermal growth factor receptor (HER) 2) 數目，進而抑制腫瘤幹細胞⁴³。由於上述的直接作用，也指出了 metformin 用於非糖尿病與非肥胖患者的癌症防治的希望。

綜上所述，雙胍類藥物在流行病學資料、體外實驗、動物實驗與臨床研究上都有相關證據可以抑制腫瘤，推測是經由直接或間接作用來抑制腫瘤細胞。而將來須要進一步的證據探討 metformin 對於不同種族、性別、腫瘤細胞類型以及非糖尿病非肥胖患者惡性腫瘤發生與預後的影響。

糖尿病腎病變

腎病變是糖尿病非常普遍且嚴重的併發症，在臺灣，甚至是造成末期腎病透析的主因。Metformin 對糖尿病腎病變的影響，是有爭議的，因為早期雙胍類藥物乳酸中毒的副作用，被限制用於腎功能不良的糖尿病患者，然而一些動物研究卻發現 metformin 護腎的效果。以齧齒類動物建構的糖尿病模型 (Zucker diabetic fatty Rats)，在此模型中，有研究發現以 metformin 250 毫克/公斤體重/天治療 9-39 週可改善高血糖導致的腎小管損傷，但胰島素卻沒有這樣的效果，研究人員發現 metformin 可以透過抑制 ATP 的合成以及減少腎細胞耗氧，

來減少因缺氧又發的 HIF-1 α (hypoxiainducible factor-1 alpha) 與其目標基因 (specific target gene) 的表現⁴⁴。因慢性缺氧和隨之增加 HIF-1 α 表現，現在被視為啟動糖尿病腎病的進展，腎間質纖維化的關鍵事件，所以如何處理腎慢性缺氧成為預防糖尿病腎病新的治療策略¹⁸。另外一項老鼠的研究發現 metformin 可能透過減少活性含氧物 (Reactive oxygen species – ROS) 導致的脂質過氧化 (ROS-mediated lipid peroxidation)，以及降低 TGF- β (transforming growth factor- β) 誘導的上皮-間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) 這兩個造成腎小管間質纖維化，以致糖尿病腎病惡化的關鍵因素，來防止 gentamycin 誘發的急性腎衰竭⁴⁵。目前已知高血糖會增加腎臟足細胞 (podocyte) 的 ROS 製造，是導致糖尿病腎病變的因素之一，然而至今所有針對減少 ROS 製造的糖尿病腎病治療策略都未獲成功。有趣的是，一項針對培養的足細胞研究發現，metformin 可以活化 AMPK，降低 NADPH 氧化酶活性，最後導致減少足細胞的 ROS 製造⁴⁶。依著這樣的假設，未來慎選適當族群使用 metformin 減少 ROS 以防治糖尿病早期腎病變，也許是個新的研究方向。根據以上的研究，相對於 metformin 誘發乳酸中毒的風險極低，未來也許可以慎重考慮重新修訂放寬 metformin 在糖尿病患腎絲球過濾率不良的禁忌時機，使 metformin 可以更廣泛的使用於糖尿病患^{18,47}。

其他展望

Metformin 除了前述在過去歷史中草藥時期的功效，目前主要用於對血糖血脂代謝以及糖尿病併發症與相關疾病治療，以及最近被熱烈研究的惡性腫瘤的療效，也有一些研究展開 metformin 對其他疾病治療的探索研究。例如：有動物實驗發現 metformin 可以改善高血糖會導致的免疫抑制與外分泌細胞凋亡⁴⁸。又已知第二型糖尿病以及代謝症候群與失智症、阿茲海默症的高度相關，近來也有動物實驗研究 metformin 實驗鼠認知能力及阿茲海默症相關生化指標的影響。雖然研究結果對於不同實驗動物品系與不同誘導方式結果並不一致 (metformin

對高脂飲食誘導鼠的認知障礙無明顯改善⁴⁹，但對有瘦體素抗性 db/db 肥胖鼠的類阿茲海默症腦部海馬迴神經退化病變有改善⁵⁰。另一方面，糖尿病人罹患失智風險較高，已有證據顯示糖尿病患如果發生低血糖則失智風險更大⁵¹，而 metformin 使用可以減少低血糖發生，也是值得研究的方向。此外，有研究針對 metformin 抗衰老的可能性¹⁰，甚至是減少糖尿病肝硬化患者肝性腦病變⁵²等較具爭議性的研究發現，則有待更充分，更進一步的證據支持。

結 論

Metformin 是歷史悠久，目前使用最廣泛，且在許多國家建議第二型糖尿病的第一線口服降血糖藥。因其特殊的作用機轉，低血糖風險低，略有減重作用等好處，在糖尿病併發症與相關疾病治療也有已知的效果。而近來發現其對於抗癌治療的角色，則有賴更多進一步的研究釐清對於不同種族、性別、細胞型態的影響，進一步確立其獨立於改善血糖與減重之外的直接抗癌機轉與臨床應用。至於其他可能減少糖尿病相關腎小管損傷、改善糖尿病患肝性腦病變、改善高血糖相關免疫抑制、治療失智與抗老等議題仍有待未來更多研究與進一步的證據。Metformin 因著這些效果與低廉的成本，建議為無禁忌症第二型糖尿病患使用藥物的首選。又 metformin 誘發乳酸中毒的風險相對罕見，未來在更多實證支持的前提下，或者可以慎重考慮重新修訂適當放寬 metformin 在糖尿病患腎絲球過濾率不良的禁忌時機，使 metformin 可以更廣泛的使用於糖尿病患。

參考文獻

- Jiang YD, Chang CH, Tai TY, Chen JF, Chuang LM. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 599-604.
- Tseng LN, Tseng YH, Jiang YD, et al. Prevalence of hypertension and dyslipidemia and their associations with micro- and macrovascular diseases in patients with diabetes in Taiwan: an analysis of nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 625-36.
- Chang TJ, Jiang YD, Chang CH, Chung CH, Yu NC, Chuang LM. Accountability, utilization and providers for diabetes management in Taiwan, 2000-2009: an analysis of the National Health Insurance database. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 605-16.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
- The Diabetes Association of the R.O.C., Summary of Clinical Guideline for Diabetes Care 2013. Retrieved on March 19, 2013, from <http://www.endo-dm.org.tw/db/book/46/2013>.
- Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3337-53.
- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International* 2004; 21: 115-7.
- Sterne J. [Not Available]. *Maroc Med* 1957; 36: 873-84 contd.
- Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 277-85.
- Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)* 2012; 4: 320-9.
- Wu MS, Johnston P, Sheu WH, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1-8.
- Diamanti-Kandaraki E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 193-212.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013; 19: 327-36.
- Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013; 4: 327-33.
- Ramkumar S, Tandon N. Type 2 diabetes mellitus in children and youth. *Indian J Pediatr* 2013; 80 Suppl 1: S87-94.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 221-8.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122: 253-70.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.

- PLoS Med 2012; 9: e1001204.
20. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD003053.
 21. Kedikova S, Sirakov M, Boyadzhieva M. [Metformin efficiency for the adolescent PCOS treatment]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2012; 51: 6-10.
 22. Romualdi D, De Cicco S, Gagliano D, et al. How metformin acts in PCOS pregnant women: insights into insulin secretion and peripheral action at each trimester of gestation. *Diabetes Care* 2013; 36: 1477-82.
 23. Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care* 2004; 27: 1605-9.
 24. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674-85.
 25. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1451-61.
 26. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20.
 27. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33411.
 28. Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 409-16.
 29. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606-15.
 30. Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8: 909-15.
 31. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol* 2005; 40: 685-93.
 32. Luo Q, Hu D, Hu S, Yan M, Sun Z, Chen F. In vitro and in vivo anti-tumor effect of metformin as a novel therapeutic agent in human oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 517.
 33. Kumar S, Meuter A, Thapa P, et al. Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study. *Cancer* 2013; 119: 555-62.
 34. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1617-22.
 35. Koch L. Cancer: Long-term use of metformin could protect against breast cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 356.
 36. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33: 322-6.
 37. Yilmaz Y, Colak Y, Kurt R, Senates E, Eren F. Linking nonalcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma: from bedside to bench and back. *Tumori* 2013; 99: 10-6.
 38. Sheen YJ, Sheu WH. Links among type 2 diabetes, cancer and metformin use: what have we learned? *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 169-71.
 39. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011; 9: 33.
 40. Faulds MH, Dahlman-Wright K. Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 58-61.
 41. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1243: 54-68.
 42. Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 103-8.
 43. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009; 69: 7507-11.
 44. Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011; 60: 981-92.
 45. Morales AI, Demaille D, Prieto M, et al. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. *Kidney Int* 2010; 77: 861-9.
 46. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak MH, Stepinski JK, Angielski S. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 268-73.
 47. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c380-3.
 48. Shivaswamy V, Bennett RG, Clure CC, Larsen JL, Hamel FG. Metformin improves immunosuppressant induced hyperglycemia and exocrine apoptosis in rats. *Transplantation* 2013; 95: 280-4.
 49. McNeilly AD, Williamson R, Balfour DJ, Stewart CA, Sutherland C. A high-fat-diet-induced cognitive deficit in rats that is not prevented by improving insulin sensitivity with metformin. *Diabetologia* 2012; 55: 3061-70.
 50. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101: 564-74.
 51. Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 2013; 273: 102-10.
 52. Ampuero J, Ranchal I, Nunez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012; 7: e49279.

Metformin: the Past, Present, and Future

Jiann-Liang Lin¹, Wayne Huey-Herng Sheu², and Yi-Jing Sheen¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Taichung Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taiwan;

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

In facing the alarming increased prevalence of type 2 diabetes worldwide, a large number of researches aimed to develop ideal anti-diabetic drugs as well as explore the further advantages of current used medications. Currently, dimethylbiguanide or metformin is the most widely prescribed agent for treating diabetes. Furthermore, recent guidelines from the American Diabetes Association, European Association of the Study of Diabetes, and American Association of Clinical Endocrinologists recommend metformin as first-line oral therapy for patients with diabetes. Use of metformin does not lead to weight gain, and it rarely causes hypoglycemia. Previous studies have reported the beneficial effects of metformin in the complications of type 2 diabetes, such as cardiovascular disease and polycystic ovary syndrome. Recent studies also revealed that use with metformin might associate with reduced incidence and mortality in several cancers including colorectal, pancreatic, hepatocellular, breast, ovarian, prostate, and lung cancer. Results from in vivo and in vitro studies have shown that metformin exerts its anti-cancer effects through direct (insulin-independent) and/or indirect (insulin-dependent) mechanisms. Large-scale prospective studies to elaborate the relationships among diabetes, cancer, and gender are thus warranted. Additionally, further studies may contribute to its wider use in certain degree of nephropathy, hepatic encephalopathy, Alzheimer's disease, as well as for improving the immunosuppressive and anti-aging effects. It is suggested that metformin be used as first-line therapy for type 2 diabetic patients without contraindications, in addition to lifestyle interventions. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 477-486)