

新陳代謝記憶：糖尿病治療的新挑戰

吳崇榮^{1,2}

¹嘉義榮民醫院 新陳代謝科暨老人急重症

²南華大學科技學院

摘要

糖尿病是一個國人常見的慢性疾病之一，疾病本身常常會引發諸如冠狀動脈心臟病和腦中風等等的大血管疾病併發症，以及諸如視網膜、腎臟和神經等的小血管疾病併發症等，當然上述的併發症都可藉由嚴格的血糖控制獲得改善或降低其發生機率。然而，近來的研究證據顯示，糖尿病患者併發症的發生或嚴重程度，即使在血糖控制達到或趨近正常血糖值後，依舊和早期的高血糖息息相關，這些發現和論點也浮現出新的觀點「新陳代謝記憶」。而此新的觀點在於強調，糖尿病患者早期的高血糖狀況若沒有好好控制住，即使往後血糖好好控制到接近正常值時，先前的高血糖似乎對生物體的組織器官會有印記或記憶現象存在，而此現象正說明了為何在血糖控制穩定後，其相關的糖尿病併發症依舊會繼續進展而無法緩解其發生。而此「新陳代謝記憶」似乎和粒腺體中醣化終極產物的形成量和氧化游離基息息相關，本文即在探討此一新的觀點和其對糖尿病治療所帶來的衝擊。

關鍵詞：新陳代謝記憶 (Metabolic memory)

糖尿病 (Diabetes mellitus)

糖尿病血管併發症 (Diabetic vascular complication)

醣化作用 (Nonenzymatic glycation)

氧化壓力 (Oxidative stress)

游離基 (Free radicals)

新陳代謝記憶(metabolic memory)的由來

糖尿病是一個嚴重威脅國人健康的話題——「因其會減低這類疾病患者的平均壽命和增加相關併發症所導致的殘廢」。糖尿病顧名思義就是血糖過高(hyperglycemia)，此一病程可藉由下面多種方式加以控制：外來性胰島素注射、藉由增加胰島素分泌之藥物、或減少肝臟葡萄糖釋放出之藥物、或增加骨骼肌肉和脂肪組織利用葡萄糖之藥物、或者延緩腸道葡萄糖的吸

收之藥物、乃至近來藉由腸泌素(incretin)來改善血糖之新藥等。這些治療藥物的發展以及有效的血糖監控方式(如自我血糖監測和糖化血色素數值追蹤)和糖尿病衛教團隊的配合，使得糖尿病患者的血糖能獲得更緊密的控制。雖然有上述這些進展，但是令人聞風變色的糖尿病相關血管併發症卻依然在大多數的糖尿病患者身上發生。

在第1型糖尿病的血糖控制和併發症臨床試驗中(DCCT：Diabetes Complications and Control Trial)¹，將病人分成兩組：一組為傳統血糖控制，

而另一組為積極血糖控制（盡可能將血糖達到正常人標準），在平均追蹤6.5年後，積極血糖控制組的糖尿病患者發生糖尿病相關小血管併發症的機率較少（減少50-60%）。因此之後的二組病患都接受積極的血糖控制，在接下來的臨床追蹤數年後，雖然先前這兩組病患之血糖、血壓和血脂肪控制情況幾乎相同，先前傳統控制的糖尿病組依舊有較高的糖尿病相關小血管併發症發生，這就是發表於EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial)²臨床試驗的報告中，同時此報告也指出，早期血糖控制的良好與否可能和疾病後期大血管併發症的進展有密切的關聯³。

而由第2型糖尿病的積極血糖控制臨床試驗中(UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study)也得到上述一致性的相關結論。換言之，糖尿病患者於診斷時或早期之血糖值較低者與較高血糖者比較起來，即使往後的血糖控制情況相同，相對的有較低比率的糖尿病血管併發症發生，顯示早期良好的新陳代謝控制對於第2型糖尿病患者有持久的預防相關併發症效應存在⁴。

綜合上述研究結果，早期的血糖控制環境似乎對生物體存在有「記憶性」，因此DCCT/EDIC的作者將這種現象稱為『新陳代謝記憶 (metabolic memory)』³。

研究進展

早在數年前就曾經有人指出：血管內皮細胞在高血糖的環境改善後依舊會產生過多的fibronectin和膠原蛋白(collagen)，被稱為高血糖記憶現象(hyperglycemic memory)⁵。有研究者使用類似模式做血管內皮細胞實驗，將此等細胞培養在高血糖的環境14天後，再將其培養在正常血糖的環境中7天，結果血管內皮細胞依舊會產生過多的游離基(free radicals)，且伴隨著細胞內3-nitrotyrosine (3-硝基酪氨酸)、膠原蛋白和fibronectin過多的形成以及PKC- β (protein kinase C- β isoform)、NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase和Bax (Bcl-2

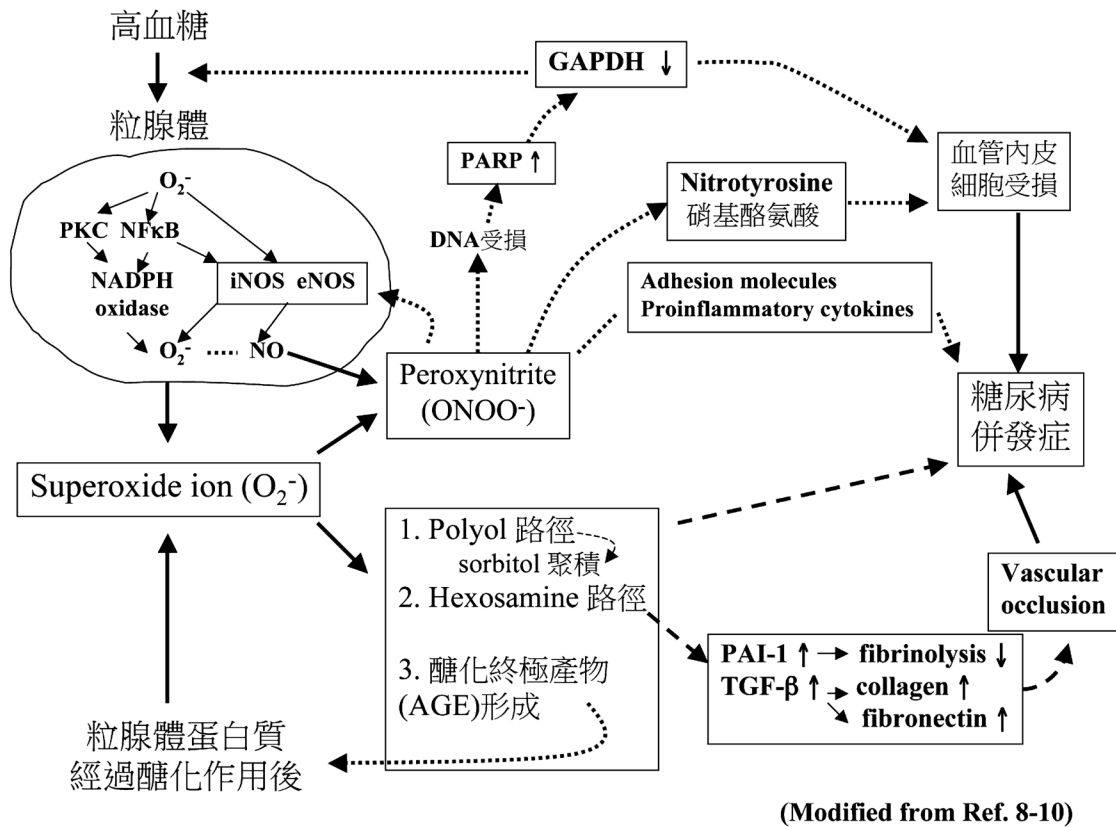
associated X protein，而Bcl-2乃B細胞淋巴瘤基因-2) 的活化，間接指出細胞內的氧化壓力(oxidative stress)可能和『新陳代謝記憶』效果有關⁶。

類似的情況也被發現於糖尿病動物的實驗中⁷，由血糖控制很差的情況變成控制良好後，如經過2個月控制不良後再控制良好後，雖然可以減少相關脂質過氧化物和氮硝氧化物的生成成約50%左右，但是在硝基酪氨酸(nitrotyrosine)的形成上卻沒有任何的改善(inducible nitric oxide synthase的表現和硝基酪氨酸數值比起對照組仍多出80%以上)，然而若經過6個月控制不良後再控制良好後，則對視網膜的氧化壓力和NO數值並沒有任何改善。且此種狀況在血糖控制不良的時間愈久後，其新陳代謝的記憶愈加顯著，只是到底時間超過多久才會出現此種新陳代謝記憶仍無定論。

新陳代謝記憶的可能機轉：氧化壓力(oxidative stress)和醣化作用(nonenzymatic glycation)

氧化壓力在糖尿病併發症的角色

Brownlee等研究團隊近年來指出：當處在高血糖環境中，血管內皮細胞中的粒腺體(mitochondria)過度生成的superoxide陰離子是導致糖尿病併發症的原因，更進一步指出四個可能導致糖尿病高血糖併發症的致病機轉：增加的polyol路徑流動、過多的醣化終極產物(AGE: advanced glycation end-product)物質形成、蛋白質激酶C(protein kinase C)的活化和增加的hexosamine路徑流動等^{8,9}。而這四條導致糖尿病高血糖併發症的致病機轉的源頭—superoxide陰離子，會抑制細胞內葡萄糖代謝路徑中的glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase活性(GAPDH輔媒)，使得葡萄糖代謝過程中之前趨物質的量上升，引起這四條致病路徑的發展(如因glyceraldehyde-3-phosphate聚積而改走PKC和AGE路徑、因fructose-6-phosphate聚積而走hexosamine路徑、因glucose聚積而走polyol路徑⁹)，只是假如氧化游離基(reactive species，特別是



圖一：高血糖會導致細胞內粒腺體產生過多的superoxide陰離子，而此過多的superoxide陰離子正是導致糖尿病併發症之四大機轉的源頭：如增加的polyol路徑流動、過多的醣化終極產物(AGE)形成、蛋白質激酶C的活化以及增加的hexosamine路徑流動。Superoxide陰離子會和NO(nitric oxide)反應形成peroxynitrite，進一步傷害DNA以及藉由硝基酪氨酸等中間產物引發細胞的受損。而hexosamine路徑也會藉由PAI-1和TGF- β 之分泌增加，而導致血管容易阻塞。同時，在高血糖的環境下，粒腺體蛋白質會被醣化作用（即發生質變後）而進一步激發superoxide陰離子的形成。因此，即使高血糖的環境已經被改善或正常化後，先前經過醣化作用後的粒腺體依然會產生過多的superoxide陰離子，持續導致糖尿病併發症致病機轉過程的進展。

(Abbreviations: AGE, advanced glycation end-product; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; TGF- β , transforming growth factor β ; NF κ B, nuclear factor κ B; NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PARP, poly-ADP-ribose polymerase; PKC, protein kinase C)

superoxide陰離子) 是所有這四條致病機轉的中心主軸時，當高血糖的情況穩定後，還能說明或解釋為何糖尿病的併發症依舊會偏高呢？粒腺體蛋白質的醣化作用、氧化壓力和新陳代謝記憶

近來的研究報告指出，高血糖的持續結果是氧化壓力的過度增加，因此一些抑制氧化壓力形成的方式似乎可以反轉些許上述的不良效果發生⁶，而在高血糖狀態下的粒腺體產生過多的superoxide陰離子被認為是導致糖尿病高血糖

併發症四個致病機轉的軸心，也因此可合理的推斷粒腺體在「新陳代謝記憶」上扮演著重要的角色。長期的高血糖被認為會經由粒腺體蛋白質的醣化作用而改變粒腺體的功能，糖尿病患者之醣化終極產物中的甲基乙二醛(MGO: methylglyoxal)乃是 α -dicarbonyl之醣化終極產物，非常容易和核苷酸、蛋白質中的精氨酸(arginine)、離氨酸(lysine)和含有氫硫根(sulfhydryl)之氨基酸反應，誘發形成各種不同結構的醣化終極產物，同時甲基乙二醛對粒腺體的呼吸鏈

也有抑制的效果，也會和粒腺體內的蛋白質產生醣化終極產物¹¹，這些現象已經實驗證實，且極可能和粒腺體功能的失調以及其過度形成的氧化游離基(reactive species)有關，也因此粒腺體呼吸鏈中的蛋白質在經過醣化作用後，更易於產生更多的superoxide陰離子¹²。

醣化終極產物的形成是長期緩慢的，在DCCT的臨床研究中，醣化終極產物的形成在血糖積極控制的一組是相對較少的，而追蹤的小血管併發症(視網膜病變、腎臟病變和神經病變)也顯現其發生和醣化終極產物的形成量有顯著關聯，不論是在DCCT或EDIC的臨床研究上皆是如此^{13,14}。再者，於EDIC的臨床研究上也發現，醣化終極產物的形成量和將來追蹤的心臟血管病變具有關聯性³。

而粒腺體內蛋白質發生的醣化作用，或許可以說明上述所謂的「新陳代謝記憶」現象。粒腺體內的蛋白質受醣化作用後(可能發生質變)，不管當時的血糖是否過高或正常，皆會產生過多的游離基(free radicals)，進一步導致災難性的循環，如粒腺體去氧核糖核酸(mtDNA)的受損和功能下降、更進一步的superoxide陰離子形成和接下來的細胞受損，且持續的激活引發導致糖尿病併發症的四大病理機轉路徑¹⁵。而粒腺體蛋白質的持續受損和產生質變，將會影響到粒腺體的整體功能運作，引發上述災難性的循環持續擴大¹⁶。換句話說，在「新陳代謝記憶」的觀念裡，此種災難性事件的循環正如同Brownlee等人提出的「superoxide陰離子是糖尿病併發症的根本源頭」一樣，此種災難性的循環持續擴大和血糖高不高似乎關聯性不大，反而是和粒腺體中醣化終極產物的形成量和氧化游離基息息相關，如圖一。

糖尿病治療的新挑戰

這種初期高血糖印記(imprint)－即「新陳代謝記憶」的現象，對往後糖尿病併發症的發展產生新的且複雜的治療挑戰：那就是從診斷糖尿病開始就應該積極的對待這類患者的高血糖情況。然而，此種策略對第1類型糖尿病患者應

該是無庸置疑的馬上使用胰島素注射，但對第2類型糖尿病患者是否應該早期使用胰島素仍未有定論。此外，嚴格的控制高血糖亦必須注意到飯後的高血糖情況，此種觀點不只是因為飯後高血糖對醣化血色素(hemoglobin A1c)的貢獻度¹⁷，同時也是因為飯後高血糖和細胞內或血漿中的醣化終極產物的形成是息息相關的¹⁸。

另一個治療的挑戰是如何在血糖控制穩定後(血糖正常化)，減少醣化終極產物的形成以及氧化壓力的過度產生。許多物質可以減少醣化終極產物的形成，如metformin和pioglitazone在體外試驗中可以阻止醣化終極產物的形成¹⁹，而用來治療高血壓的藥物angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors和angiotensin II receptor type 1 (AT-1) 阻斷劑也具有減少醣化終極產物形成的效應²⁰，有趣地是這些藥物如AT-1阻斷劑，也有抗氧化的功用²¹，或許可緩解高血糖所誘發出來的氧化壓力，而降膽固醇藥物statins類對氧化游離基的降低也有潛在的益處存在²¹。因此，如何使用一種或一類藥物來減少醣化終極產物的形成，又能針對粒腺體內過多氧化游離基的產生是將來治療糖尿病的另一大挑戰。

結語

愈來愈多的證據顯示，高血糖似乎會對重要器官和血管內皮細胞產生早期印記現象(imprint)，進一步導致日後糖尿病相關的併發症。研究也指出，即使在血糖控制已達目標後，此種印記或記憶現象依舊存在，此種現象已經被稱為『新陳代謝記憶』。而此新陳代謝記憶也讓臨床醫療人員對治療糖尿病產生了更大的挑戰或尚待解決的新疑惑。不管如何，在新陳代謝記憶的觀念下，儘早對高血糖採取嚴格且積極的控制是絕對必要的。

參考文獻

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Writing Team for the Diabetes Control and Complications

- Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2563-9.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
 4. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: UK Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002; 25: 1410-7.
 5. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 404-8.
 6. Ceriello A, Ilnat M, Ross K, et al. Evidence for a cellular 'memory' of hyperglycemic stress. *Diabetes* 2005; 54: 218A.
 7. Kowluru RA. Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 818-23.
 8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
 9. 吳崇榮。糖尿病慢性併發症的致病機轉和未來展望。台灣醫界 2004; 47: 13-18。
 10. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
 11. Rosca MG, Monnier VM, Szewda LI, Weiss MF. Alterations in renal mitochondrial respiration in response to the reactive oxoaldehyde methylglyoxal. *Am J Physiol* 2002; 283: F52-9.
 12. Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT, et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol* 2005; 289: F420-30.
 13. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes* 1999; 48: 870-80.
 14. Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3103-11.
 15. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS release. an update and review. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757: 509-17.
 16. Gibson BW. The human mitochondrial proteome: oxidative stress, protein modifications and oxidative phosphorylation. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 927-34.
 17. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
 18. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK, et al. Glycated and oxidized protein degradation products are indicators of fasting and postprandial hyperglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2465-71.
 19. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 65-77.
 20. Miyata T, van Ypersele DS, Ueda Y, et al. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2478-87.
 21. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111: 2518-24.

Metabolic Memory : New Challenge for Diabetic Management

Chung-Jung Wu^{1,2}

*¹Department of Endocrinology and Metabolism & Geriatric Critical Care Medicine,
Internal Medicine, Chia-Yi Veterans Hospital, Chia-Yi;*

²Nanhua University, Science and Technology, Dalin Town, Chia-Yi, Taiwan

Diabetes is associated with increased macrovascular complications, such as coronary artery disease and strokes, and microvascular complications, such as retinopathy, nephropathy and neuropathy. Clinical trials suggest that better control of blood glucose reduced diabetes-associated complications. However, recent evidences showed that the risk of diabetic complications was linked to previous hyperglycemia even when it had been achieved to near-normal glycemic control after aggressive treatment. These raised the concept of 'metabolic memory' that was referred to the continuing progression of microvascular damage after correction of chronic hyperglycemia in diabetic patients who had initial poor glycemic control. The metabolic memory may be related to the level of glycation of mitochondrial proteins and the production of reactive oxidative species. We will briefly review this concept and discuss future therapeutic applications. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 220-225)