



2018 糖尿病臨床照護指引

DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care 2018



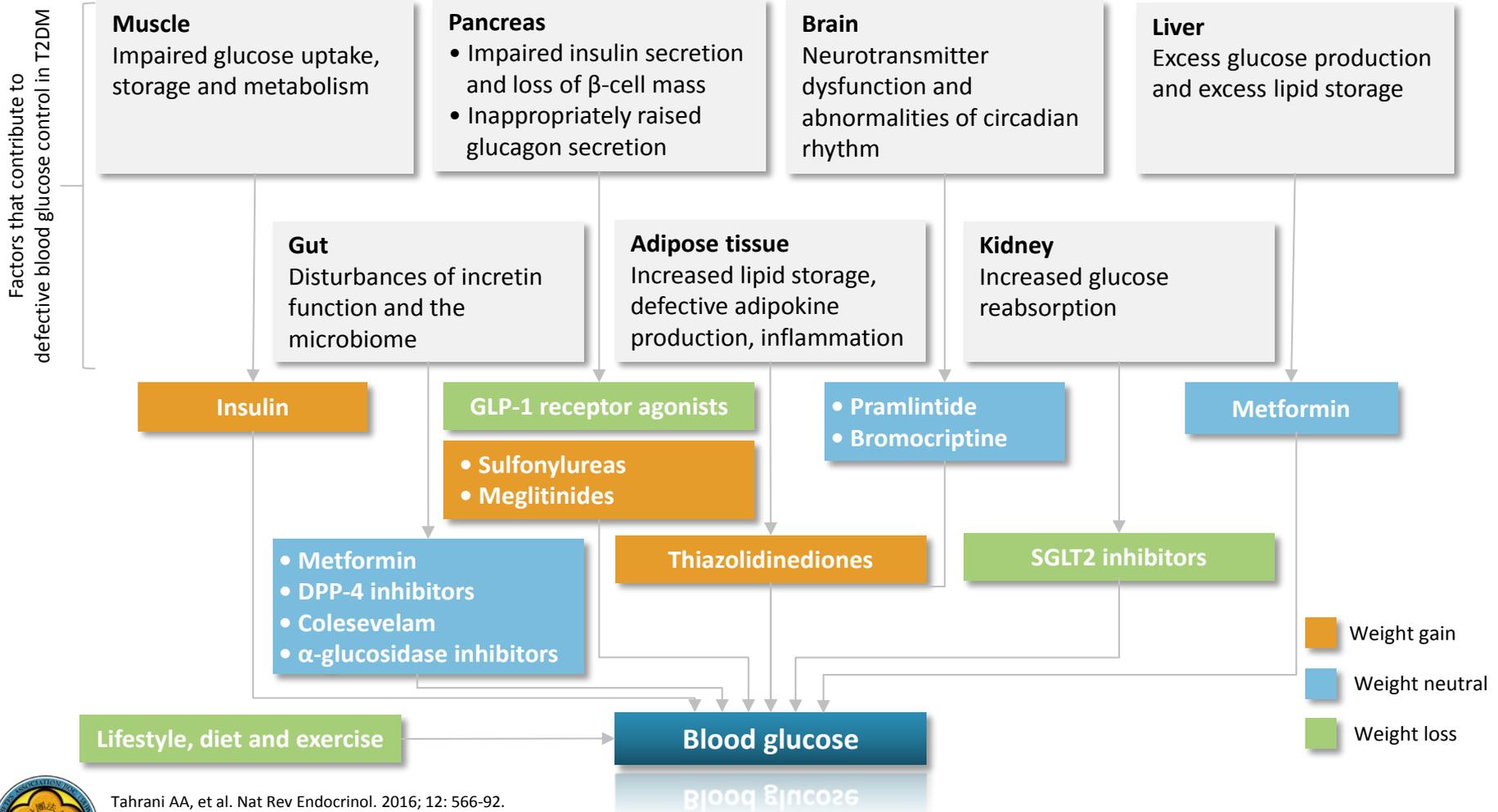
糖尿病藥物的新進展



社團法人中華民國糖尿病學會 編著



各類抗糖尿病藥物作用機轉



Tahrani AA, et al. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 566-92.

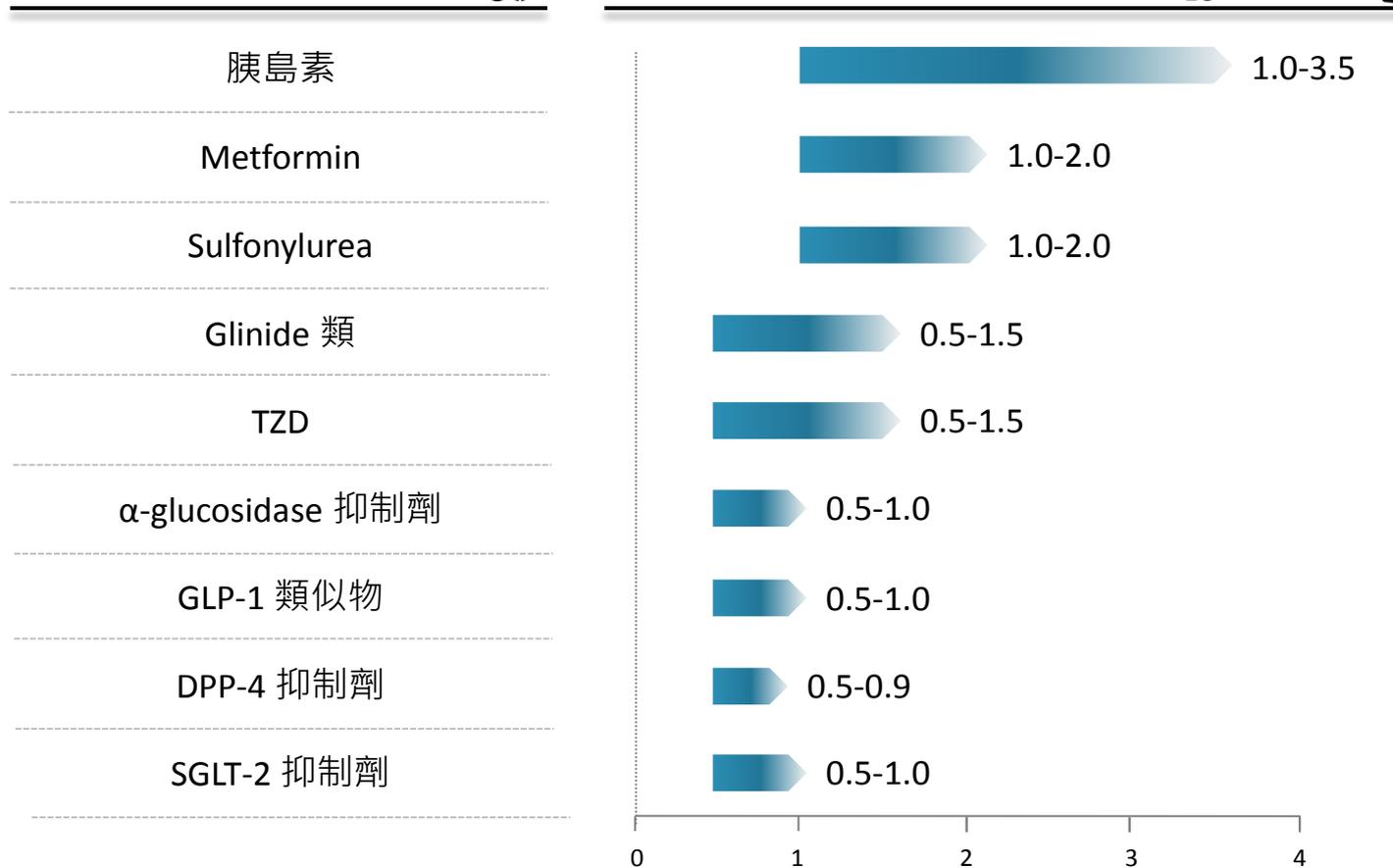
藥物平均降低 HbA_{1c} 的效力



抗糖尿病藥物



糖化血色素下降的平均值 (HbA_{1c} %)





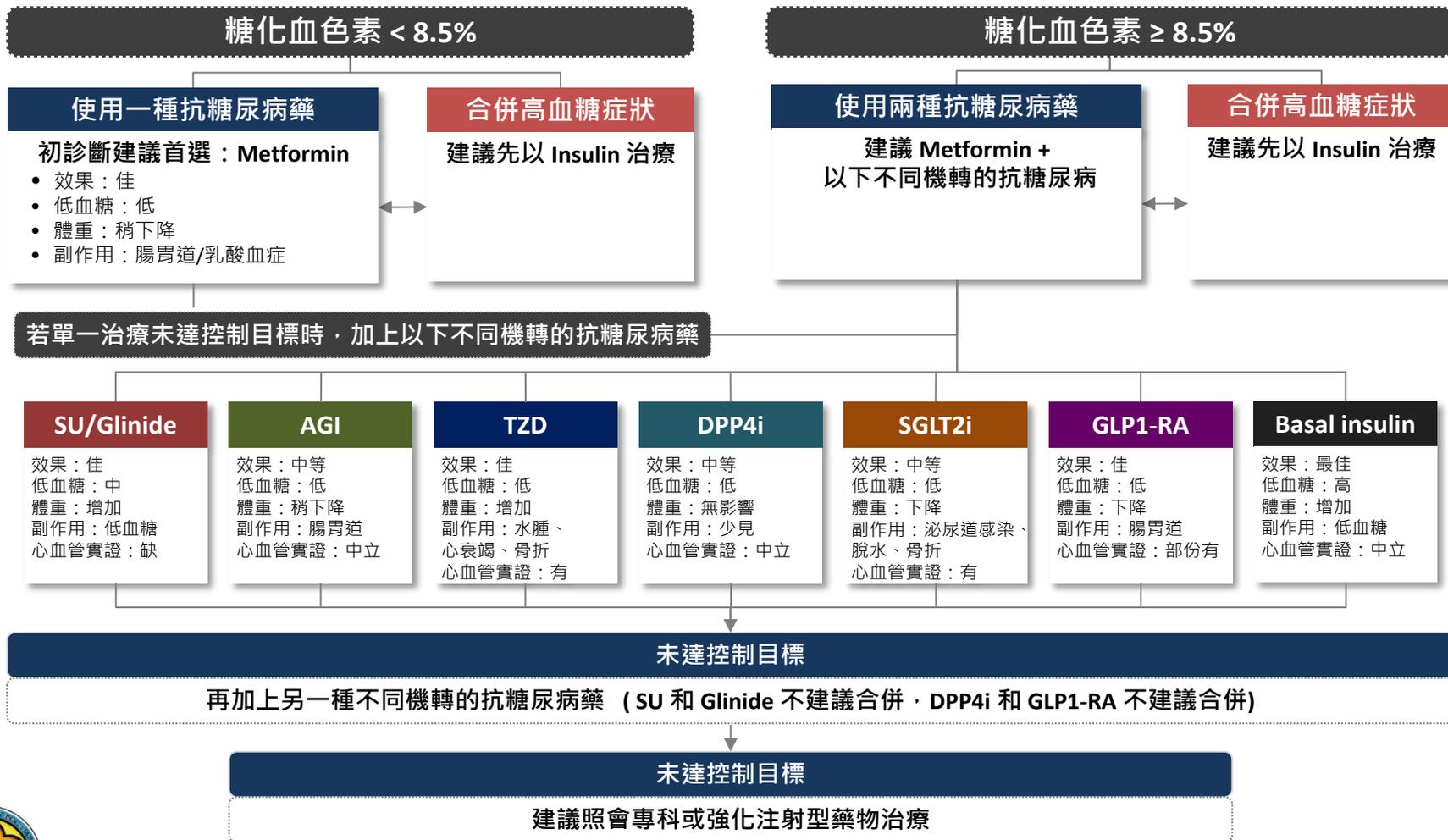
口服抗糖尿病藥物



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



口服抗糖尿病藥的種類



雙胍類 (Biguanide)

- Metformin

阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (AGI)

- Miglitol
- Acarbose

二肽基酶-4 抑制劑 (DPP4i)

- Sitagliptin
- Saxagliptin
- Vildagliptin
- Linagliptin
- Alogliptin

促胰島素分泌劑 (Insulin Secretagogues)

磺醯脲類 (SU)

- Gliclazide
- Glimepiride
- Glibenclamide
- Glipizide

非磺醯脲類 (Glinide)

- Nateglinide
- Repaglinide
- Mitiglinide

Thiazolidinedione (TZD)

- Pioglitazone

鈉-葡萄糖共同輸送器-2抑制劑 (SGLT2i)

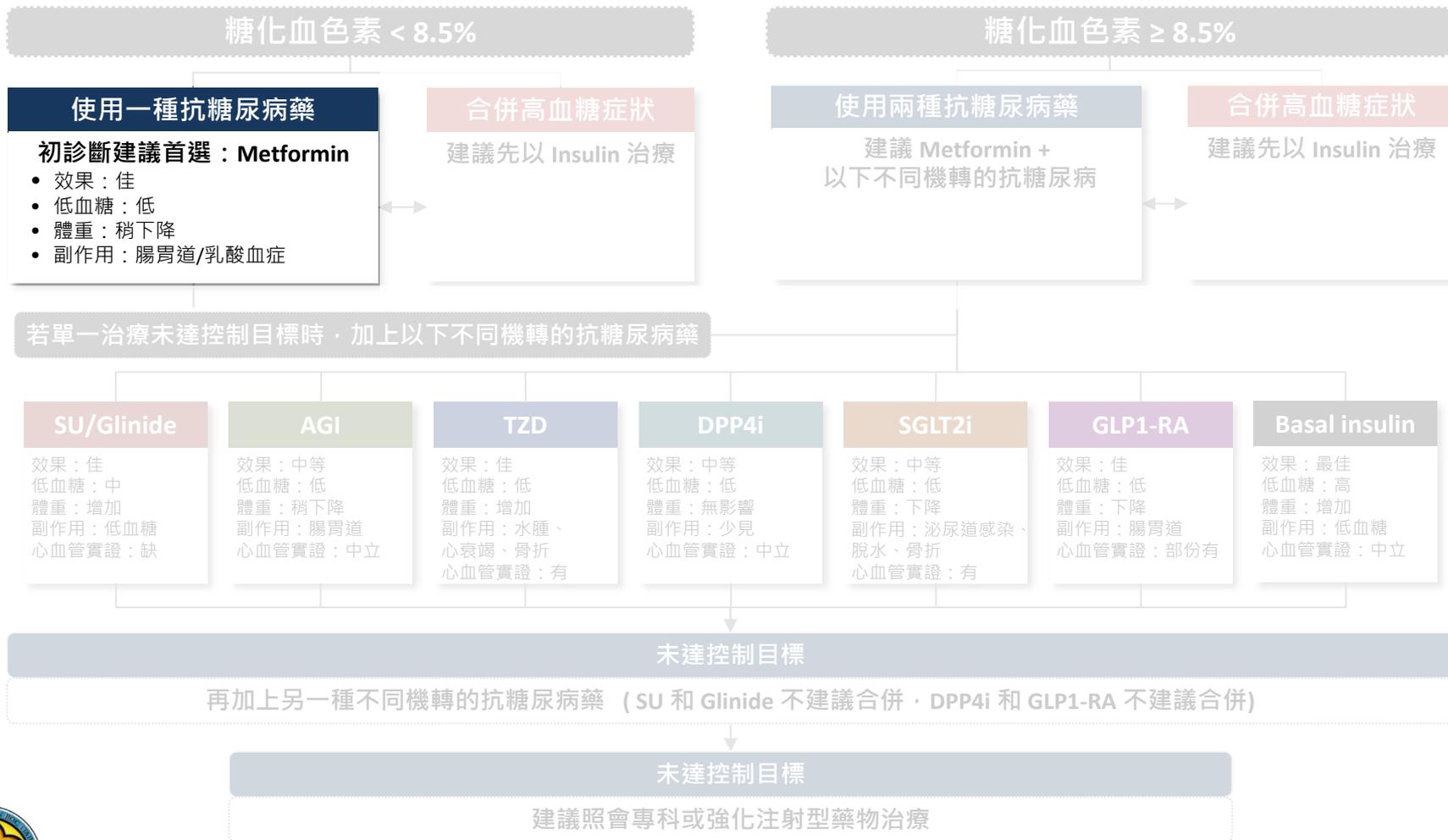
- Canagliflozin
- Dapagliflozin
- Empagliflozin



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動





口服抗糖尿病藥的治療建議與考量

雙胍類 (Biguanide)

Metformin



- 病患合併肝、腎、心臟功能不全
- 低血氧時

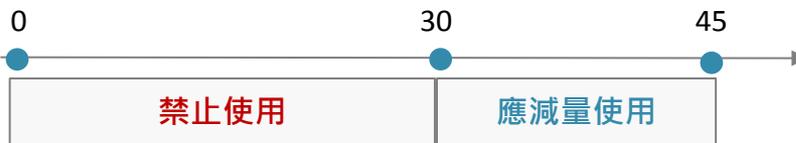


- 不會增加體重 ✓
- 單獨使用時，較少發生低血糖 ✓



- 腎功能不全之劑量調整建議

腎絲球體過濾 (eGFR)
mL/min/1.73m²



- 80歲以上之第2型糖尿病患者，若未曾使用過 metformin



- 可能有腸胃道的副作用



降血糖藥物與心血管疾病預後



UKPDS 34 試驗 (Metformin)



初診斷第 2 型過重的糖尿病患者

糖尿病相關
試驗終點事件



死亡率



腦中風



PROACTIVE 試驗 (Pioglitazone)



第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者

次要試驗終點風險

(死亡率、非致死性心肌梗塞、腦中風)

-16%

(相較於對照組)



STOP-NIDDM 試驗 (Acarbose)



葡萄糖耐受不良的患者 (impaired glucose tolerance)

心血管事件風險



-49%

(相較於對照組)



ACE 試驗 (Acarbose)



具有冠狀動脈心臟疾病且葡萄糖耐受不良的中國人

無法減少
主要不良心血管事件



新生糖尿病
(New onset
diabetes)

(相較於對照組)



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動





口服抗糖尿病藥的治療建議與考量

促胰島素分泌劑 (Insulin Secretagogues)

磺醯脲類 (SU)

- Gliclazide
- Glimepiride
- Glibenclamide
- Glipizide

非磺醯脲類 (Glinide)

- Nateglinide
- Repaglinide
- Mitiglinide



療效：

- 降低血糖的效果大致相似



可能的副作用：

- 低血糖
- 體重增加



針對低血糖風險較高的族群
(例如: 老年患者, 肝、腎功能不全或血糖波動較大的患者)

- 考慮使用較短效的促胰島素分泌劑 (例如: 非磺醯脲類)



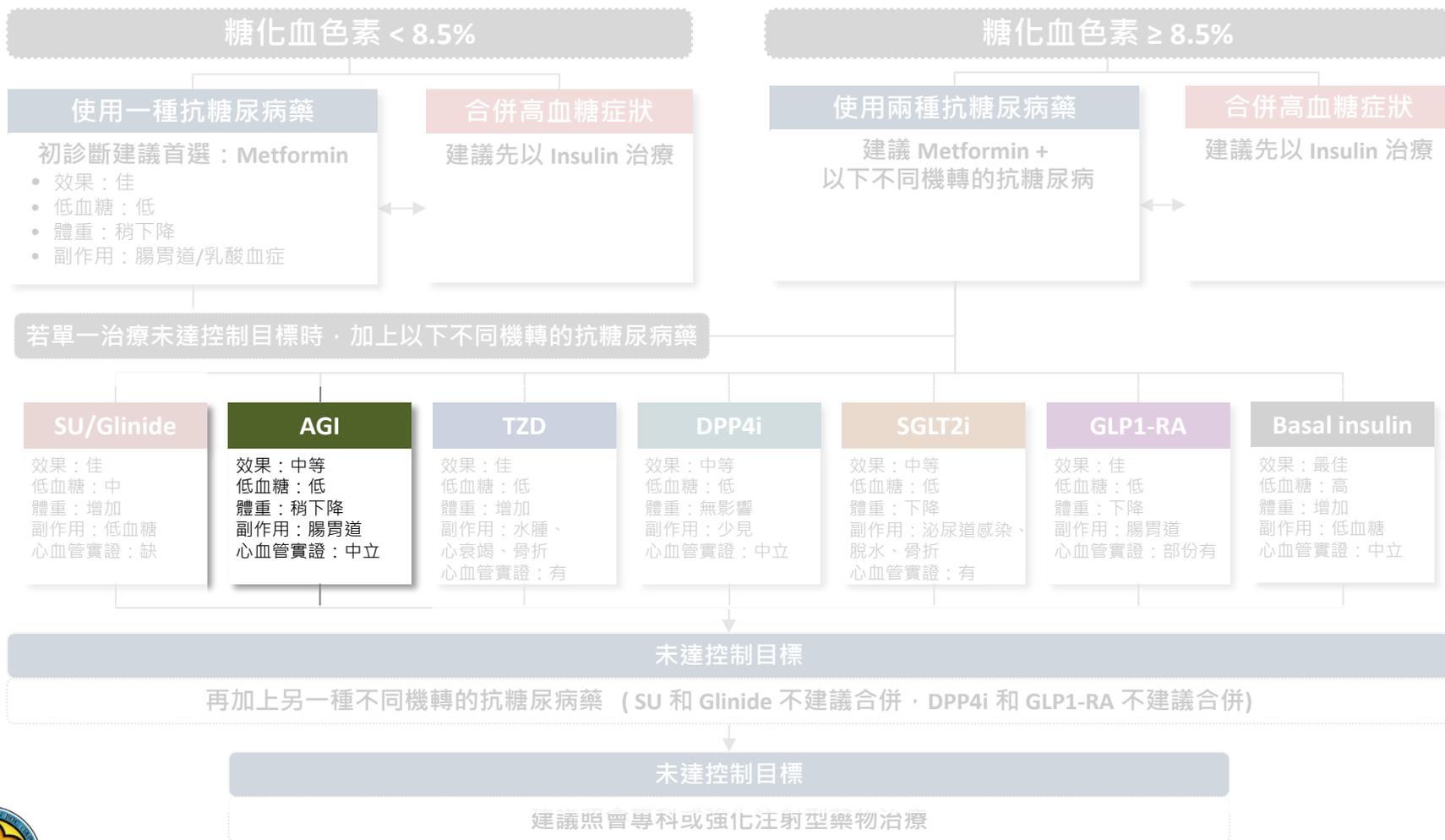
非磺醯脲類

- 主要用於降低餐後血糖波動

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



口服抗糖尿病藥的治療建議與考量



阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (AGI)

Miglitol、Acarbose



可降低餐後血糖波動



可能有腸胃道副作用



不會增加體重 ✓
單獨使用，不會發生低血糖 ✓



低血糖時
建議使用單醣 (葡萄糖或牛奶) 治療

降血糖藥物與心血管疾病預後



UKPDS 34 試驗 (Metformin)



初診斷第 2 型過重的糖尿病患者

糖尿病相關
試驗終點事件



死亡率



腦中風



PROACTIVE 試驗 (Pioglitazone)



第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者

次要試驗終點風險
(死亡率、非致死性心肌梗塞、腦中風)

-16%

(相較於對照組)



STOP-NIDDM 試驗 (Acarbose)



葡萄糖耐受不良的患者 (impaired glucose tolerance)

心血管事件風險



-49%

(相較於對照組)



ACE 試驗 (Acarbose)



具有冠狀動脈心臟疾病且葡萄糖耐受不良的中國人

無法減少
主要不良心血管事件



新生糖尿病
(New onset
diabetes)

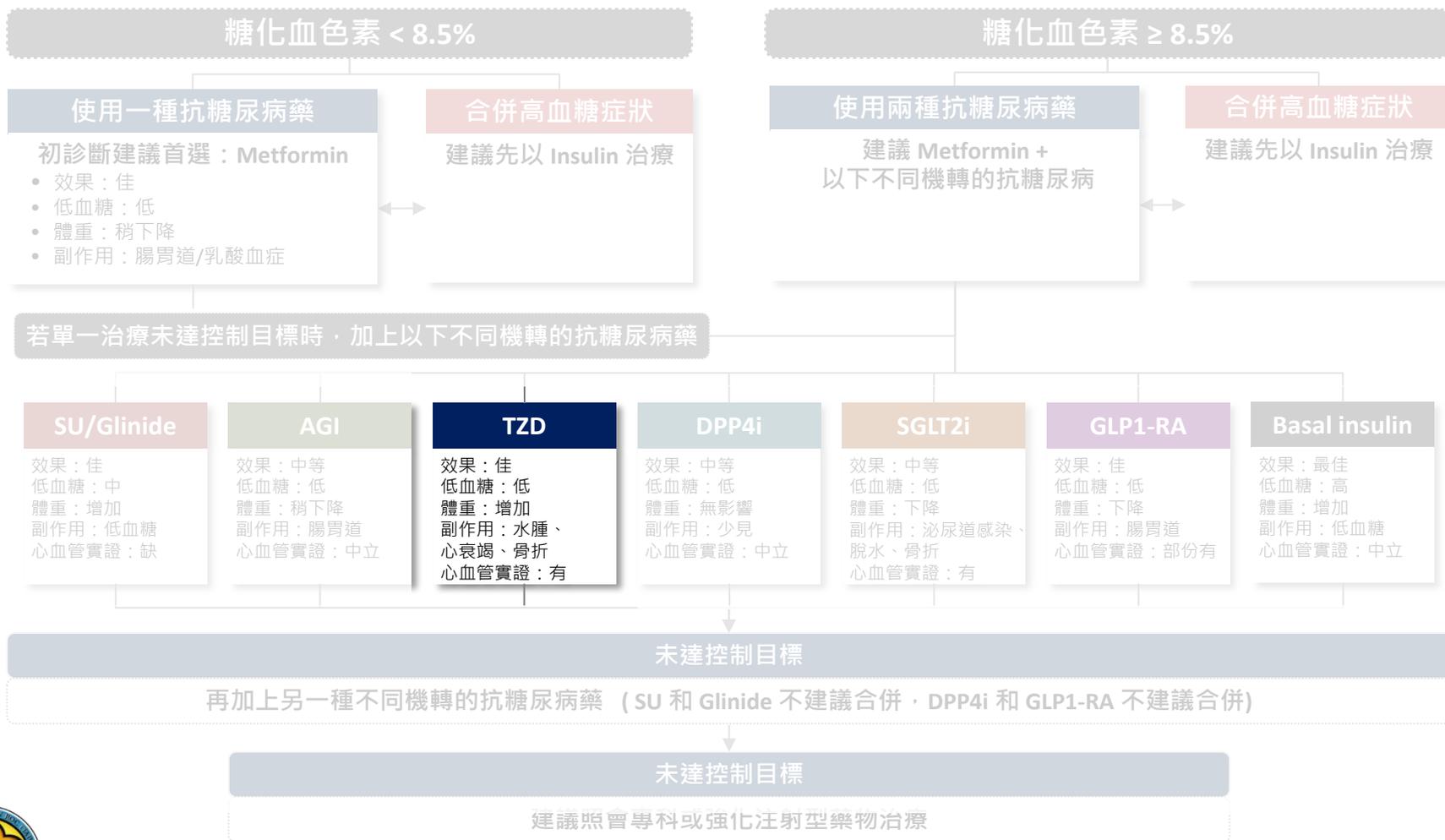
(相較於對照組)



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動

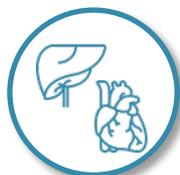




口服抗糖尿病藥的治療建議與考量

Thiazolidinedione (TZD)

Pioglitazone



- 肝功能不全*
- 嚴重心臟衰竭**



*血清轉胺酶 (ALT) 超過正常值上限的 2.5 倍

**NYHA (New York Heart Association, 紐約心臟學會) 功能分類第 III 級和第 IV 級



可能的副作用：

- 體液滯留
- 水腫
- 體重增加



- Pioglitazone**
- 約需 6-12 週才達到最大療效



若與胰島素合併使用， 可能會增加的風險：

- 水腫
- 鬱血性心衰竭



降血糖藥物與心血管疾病預後



UKPDS 34 試驗 (Metformin)



初診斷第 2 型過重的糖尿病患者

糖尿病相關
試驗終點事件



死亡率



腦中風



STOP-NIDDM 試驗 (Acarbose)



葡萄糖耐受不良的患者 (impaired glucose tolerance)

心血管事件風險



-49%

(相較於對照組)



PROACTIVE 試驗 (Pioglitazone)



第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者

次要試驗終點風險
(死亡率、非致死性心肌梗塞、腦中風)

-16%

(相較於對照組)



ACE 試驗 (Acarbose)



具有冠狀動脈心臟疾病且葡萄糖耐受不良的中國人

無法減少
主要不良心血管事件



新生糖尿病
(New onset
diabetes)

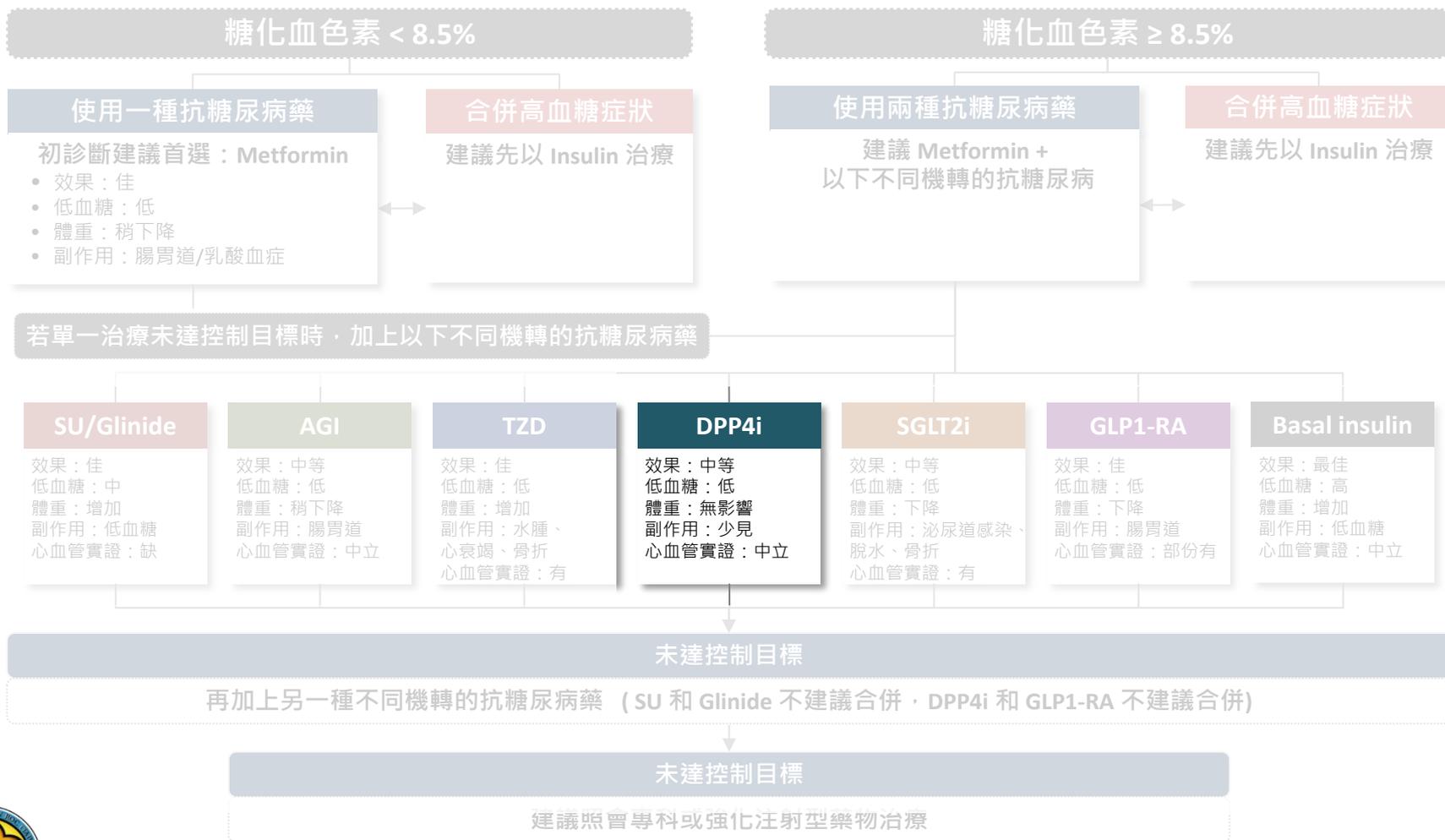
(相較於對照組)



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



口服抗糖尿病藥的建議與考量



二肽基酶-4 抑制劑 (DPP4i)



目前於國內上市：

- Sitagliptin
- Saxagliptin
- Vildagliptin
- Linagliptin
- Alogliptin



可能的副作用：

- 鼻咽炎
- 急性胰臟炎
- 泌尿道感染



研究顯示，相對於其他的藥物治療

- 會增加急性胰臟炎絕對風險約 0.13%



- 不會增加體重 ✓
- 單獨使用，不會發生低血糖 ✓



肝腎功能不全的患者：

- 除了 **linagliptin** 外，其餘均需根據腎功能減少劑量
- 使用 **vildagliptin** 需注意肝功能的變化



心血管證據：

- 可與雙胍類、磺醯脲類和 **thiazolidinedione** 合併使用，不會增加心血管疾病的發生率 ✓
- 個別藥物對心臟衰竭風險的影響，如 **saxagliptin**，仍待後續研究釐清

Main Pharmacodynamic Properties of Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibitors



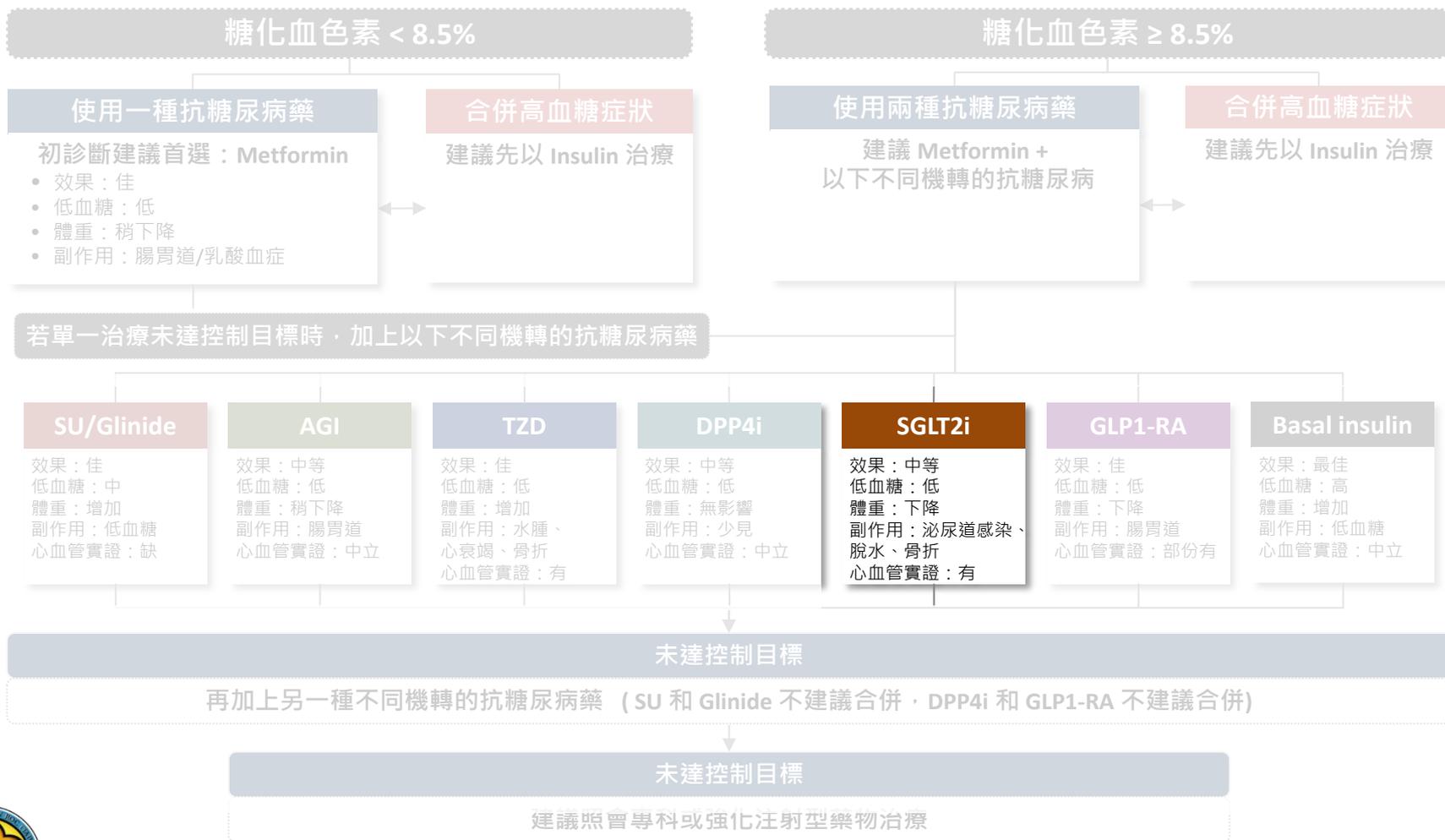
Parameter	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Therapeutic dose	100 mg QD	50 mg BID	5 mg QD	25 mg QD	5 mg QD
In vitro DPP-4 inhibition (nmol/L)	IC ₅₀ : 19	IC ₅₀ : 62	IC ₅₀ : 50	IC ₅₀ : 24	IC ₅₀ : 1
Inhibition percentage over 24 hours					
Effect on plasma DPP-4 activity (multiple oral doses)	≥ 80% at ≥100 mg qd	≥ 80% at 50 mg bid	≥ 70% at 5 mg qd	≥ 80% at 25 mg bid	≥ 80% at 5 mg qd
Increasing fold					
Effect on active GLP-1 levels	~2x at ≥100 mg qd	~3x at 50 mg bid	1.5-3x at ≥2.5 mg qd	2-3x at ≥25 mg (single oral dose)	4x at ≥25 mg (single oral dose)



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



口服抗糖尿病藥的建議與考量



鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (SGLT2i)

Canagliflozin、Dapagliflozin、Empagliflozin



較少發生低血糖



會增加泌尿道與生殖器感染的風險



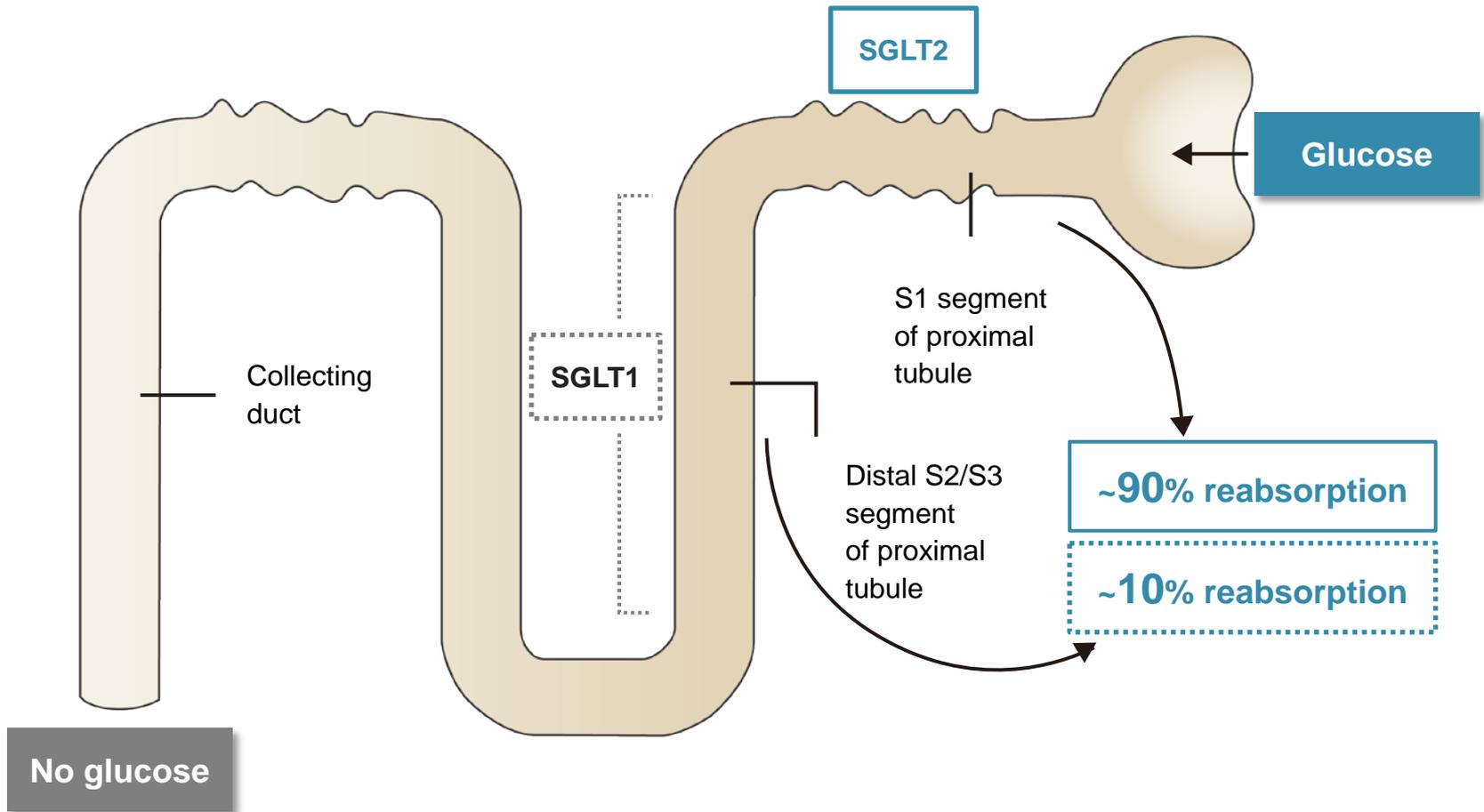
使用後通常可降低體重與血壓



可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險



Renal Glucose Handling in Non-DM Subjects



Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 551-9.

Pharmacological Properties of SGLT2 Inhibitors



	<u>Empagliflozin</u>	<u>Dapagliflozin</u>	<u>Canagliflozin</u>
Therapeutic dose (mg/day)	10-25	5-10	100-300
Starting dose	10	5	100
Administration	QD With or without food	QD With or without food	QD Before the first meal of the day
Peak plasma concentration (hours post-dose)	1.5	Within 2	1–2
Absorption (mean oral bioavailability)	≥ 60%	~ 78%	~ 65%
Metabolism	Primarily glucuronidation, No active metabolite		
Elimination (half-life, hours)	Hepatic:renal 44:56 [12.4]	Hepatic:renal 22:78 [12.9]	Hepatic:renal 67:33 [13.1]*
Selectivity over SGLT1	1:5000	> 1:1400	> 1:160 ¹
Glucose excretion with higher dose (g/day)	78	~ 70	119

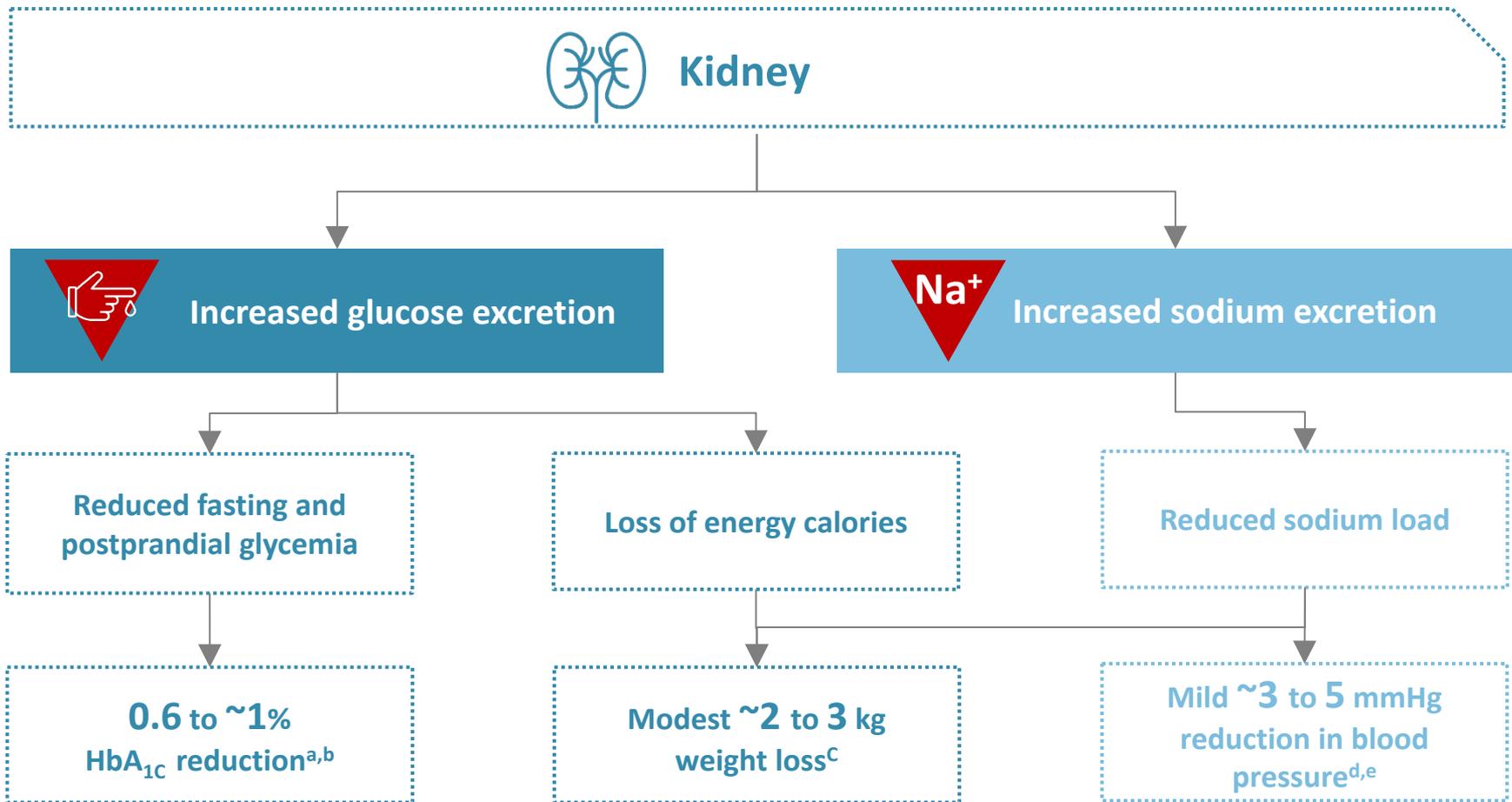
SGLT, sodium glucose cotransporter; QD, once daily.;*For the 300 mg dose.



<http://www.ema.europa.eu/>

1. Sha S, et al. *Diab Obes Metab*. 2015; 17:188–197.

Clinical Benefits of SGLT2 Inhibitors

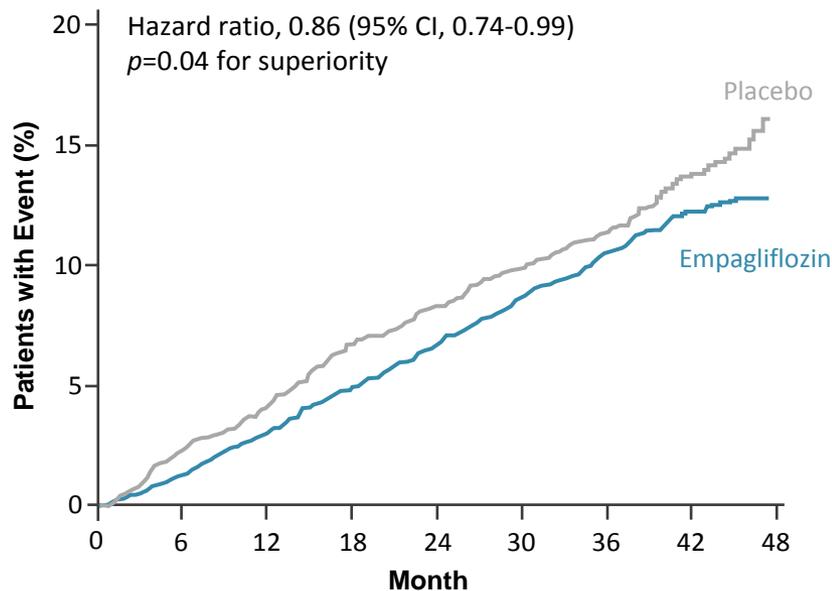


a. Wilding JP, et al. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:124-136; b. Forst T, et al. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:467-477; c. Valentine V. Clin Diabetes. 2012; 30:151-155; d. Rosenstock J, et al. Diabetes Obes Metab. 2014; 15:1154-1160; e. Goring S, et al. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:433-442.

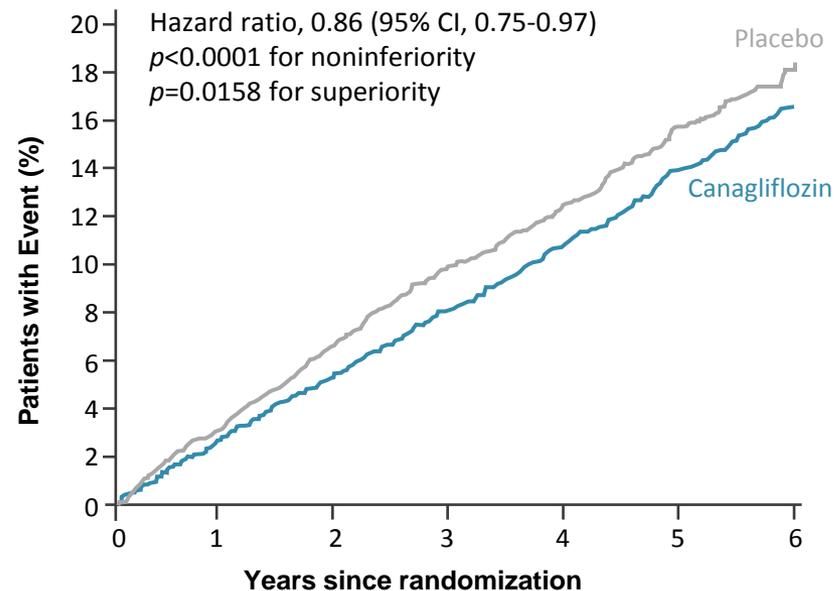
Primary 3-point MACE Outcome



EMPA-REG



CANVAS



No. of patients							
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789
Canagliflozin	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661



1. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 2. Bruce Neal et al. N Engl J Med. 2017 Jun 12.

Summary of CV Outcome Trial and Real-world Evidence of SGLT2i



	<u>EMPA-REG¹</u>	<u>CANVAS program²</u>	<u>DECLARE³</u>	<u>CVD-Real⁴</u>	<u>CVD-Real Nordic⁵</u>
Medication	Empa	Cana	Dapa	41.8% Dapa 52.7% Cana 5.5% Empa	94% Dapa 1.3% Cana 4.7% Empa
Study type	RCT	RCT	RCT	RWE	RWE
Patients	7,020	10,143	17,160	309,056	91,320
History of CVD, %	100	66	40.6	13	25
Follow-up, year	3.1	3.9 (6.0/2.5)	4.5	2012-2016	2012-2015
Primary MACE Outcome, %	-14	-14	-	-	-22
CV Death, %	-38	-13*	-	-	-47
MI, %	-13*	-15*	-	-	-13*
Stroke, %	24*	-10*			-14*
All-Cause Mortality, %	-31	-13 (no significant)	-	-51 CVD: -53 Non-CVD: -46	-49
Hospitalization for HF, %	-35	-33		-39 CVD: -31 Non-CVD: -55	-30

*No significant



1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 2. Bruce Neal et al. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.; 3. Itamar Raz et al. The 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, June 9-13, 2017; 1245-P; 4. Mikhail Kosiborod et al. *Circulation* July 11, 2017, Volume 136, Issue 2. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>; 5. Kåre I Birkeland et al. The 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, June 9-13, 2017; 1205-P

鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (SGLT-2 inhibitors)



目前美國食品藥物管理局核准之 SGLT-2 inhibitors 藥物有三項

Canagliflozin

Dapagliflozin

Empagliflozin



於 2017 年 3 月
取得台灣衛生福利部的藥品許可證



已於台灣臨床使用於
第 2 型糖尿病的治療



使用方法：
可單一或併用
其他口服抗糖尿病藥物或胰島素



優點：

- 較少發生低血糖
- 降低體重
- 降低血壓



療效：
HbA_{1c} 約可降低 **0.7%**



主要的副作用：
增加泌尿道及
生殖器感染的風險



鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (SGLT-2 inhibitors)



在 canagliflozin 的大型研究中，觀察到以 canagliflozin 治療的患者



較高的
骨折風險

Hazard Ratio: **1.26**
95% CI : 1.04-1.52
 $p=0.02$



較高的
下肢截肢風險

Hazard Ratio: **1.97**
95% CI : 1.41-2.75
 $p<0.001$

在 empagliflozin 的大型研究中



並未觀察到
此類不良反應事件風險
上升的情況



鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑是否會增加骨折與下肢截肢的風險，
仍待更進一步的研究

降血糖藥物與心血管疾病預後



EMPA-REG OUTCOME 試驗 (Empagliflozin)



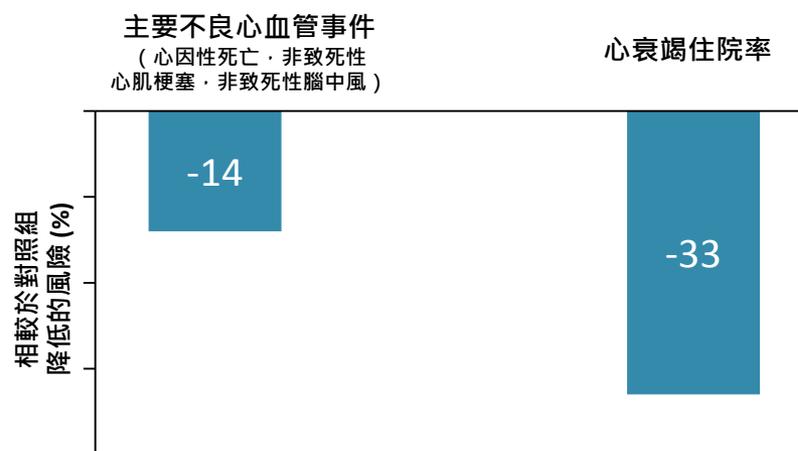
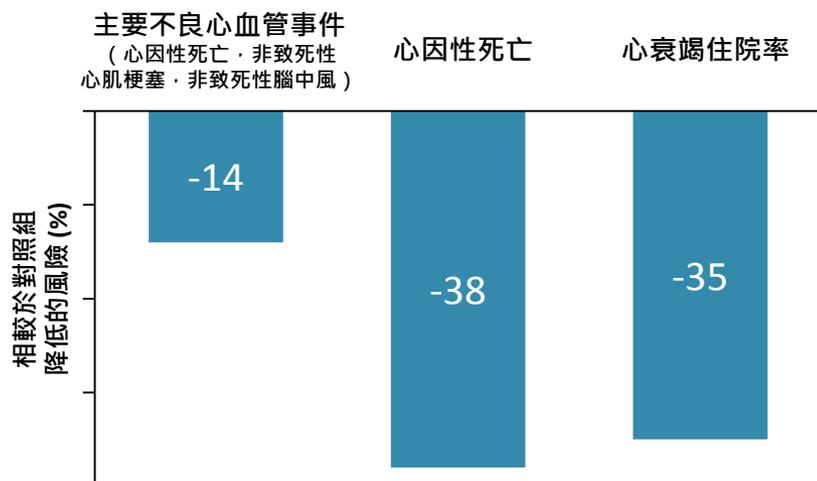
第 2 型糖尿病合併心血管疾病的患者



CANVAS Program 試驗 (Canagliflozin)



第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群及已有心血管疾病的患者



健保署新規定



全民健保 糖尿病藥物 給付項目及 支付標準 105-5-1

- (1) 原則上第二型糖尿病治療應**優先使用 metformin**，或考慮早期開始使用胰島素。除有過敏、禁忌症、不能耐受或仍無法理想控制血糖的情形下，可使用其他類口服降血糖藥物。
- (2) TZD 製劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、以及含該 3 類成分之複方製劑，**限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜兩種擇一種使用。**
- (3) 第二型糖尿病病人倘於使用三種口服降血糖藥物治療仍無法理想控制血糖者，宜考慮給予胰島素治療。
- (4) 特約醫療院所應加強衛教第二型糖尿病病人，**鼓勵**健康生活型態的飲食和運動，如控制肥胖、限制熱量攝取等措施。
- (5) 第二型糖尿病病人使用之口服降血糖藥物成分，**以最多四種(含四種) 為限。**





口服抗糖尿病藥：臨床建議 (I)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 2 型糖尿病患者，若無 contraindication，建議以 metformin 作為首選藥物。	中	中等建議	無
當患者有肝、腎或心臟功能不全時，不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。	低	中等建議	有*
腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m ² 時，禁用 metformin；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m ² 時，metformin 應減量使用。	低	中等建議	有*
80 歲以上的第 2 型糖尿病患者 ，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。	低	中等建議	有*
使用 thiazolidinedione，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險。	高	中等建議	無

*Hung SC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 605-14.



口服抗糖尿病藥：臨床建議 (II)



臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
患者肝功能不全 (血清轉胺酶 [ALT] 超過正常值上限的 2.5 倍) · 或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 功能分類第 III 級和第 IV 級時。不建議使用 thiazolidinedione。	中	強烈建議	無
鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。	中	強烈建議	無
及早合併使用較低劑量的多種口服抗糖尿病藥物，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用。	中	強烈建議	無



使用口服抗糖尿病藥物注意事項 (I)



不建議合併使用：

- 磺醯脲類與非磺醯脲類之促胰島素分泌劑

某些國家*不建議合併使用：

- 胰島素與 thiazolidinedione

*如: 加拿大



不建議使用：

- Thiazolidinedione 於嚴重心臟衰竭**和急性心臟衰竭的患者

**NYHA 功能分類第 III 級和第 IV 級



不建議使用：

- 二肽基酶-4 抑制劑和類升糖素肽-1 受體促效劑於 18 歲以下的患者和孕婦[†]

[†]其安全性和有效性尚未確定



使用口服抗糖尿病藥物注意事項 (II)



複方口服抗糖尿病藥物：

- 使用時需注意複方藥物間彼此的**交互作用**



類升糖素肽-1 受體促效劑

- **單獨使用**類升糖素肽-1 受體促效劑時，不會發生低血糖
- **合併使用**類升糖素肽-1 受體促效劑和促胰島素分泌劑，則需注意發生**低血糖**的風險



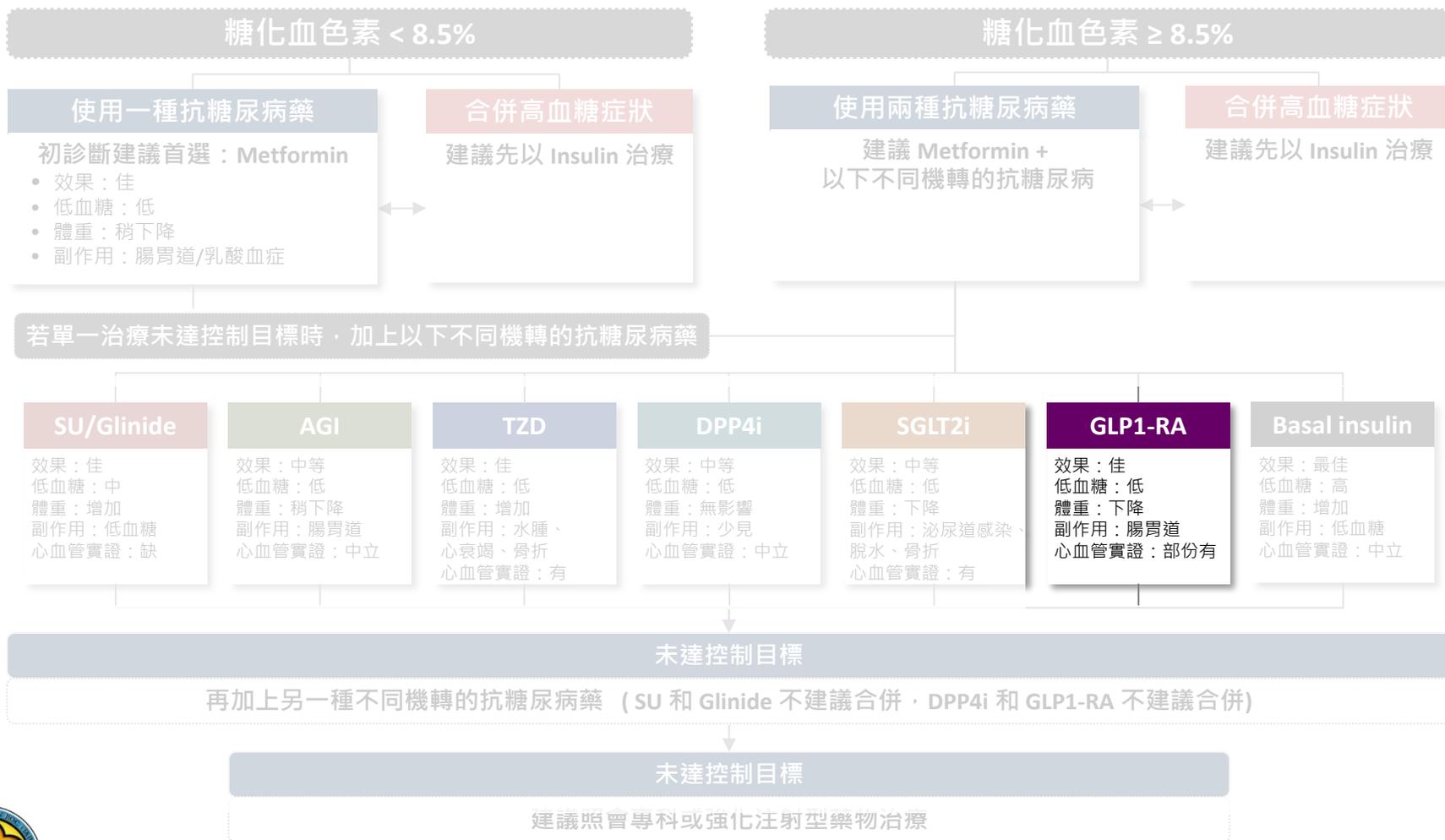
第 2 型糖尿病的 注射藥物



第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



類升糖素肽-1 受體促效劑的使用



類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA) 的作用

1

- 促進胰島素的釋出
- 抑制升糖素的分泌



降低血糖

2

- 減緩胃的排空：
- 減少餐後血糖的上升
 - 減少飢餓感、增加飽足感



減重效果

短效型 GLP1-RA 製劑

- 如 exenatide，作用時間短，需一日注射二次
- 腎功能不全患者建議需調整劑量

長效型 GLP1-RA 製劑

- Liraglutide, exenatide 的長效懸液注射劑 Bydureon 及 dulaglutide
- 腎功能不全患者：
 - 使用 liraglutide 無需調整劑量
 - 使用 dulaglutide 須謹慎使用

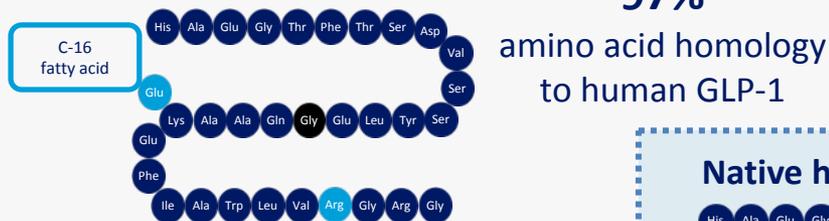


Composition of GLP1-RAs

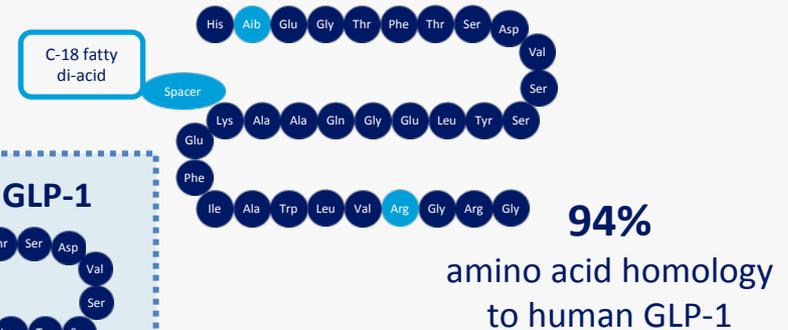
GLP-1 analogues



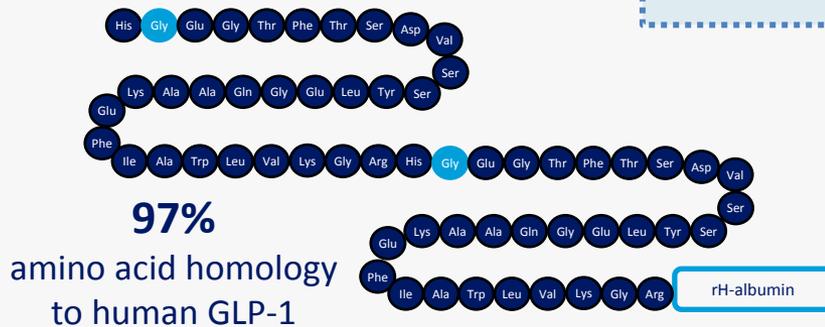
Liraglutide¹



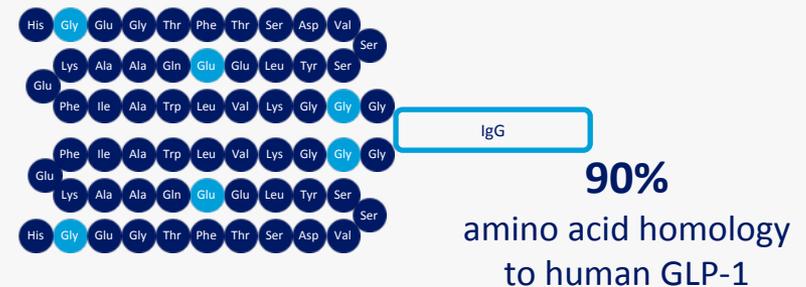
Semaglutide³



Albiglutide²



Dulaglutide⁴



GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IgG, immunoglobulin G; rH, recombinant human



1. Victoza SmPC. July 2016; 2. Bush MA et al. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:498–505; 3. Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55:497–504; 4. Kuritzky L et al. *Postgrad Med* 2014;126:60–72

GLP-1 analogues: structures and pharmacokinetics



Short acting

Lixisenatide



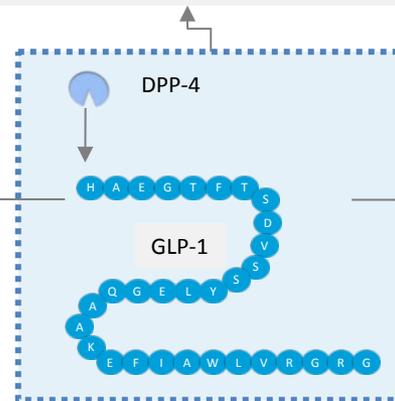
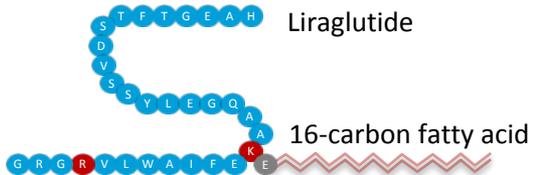
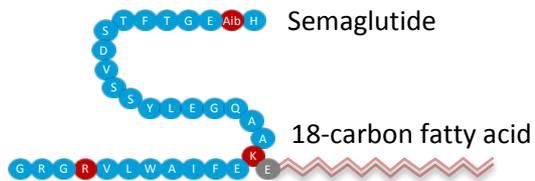
Exenatide



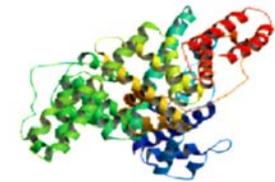
Native GLP-1



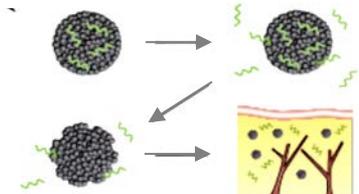
Long acting



Albiglutide
Dulaglutide



Exenatide-LAR



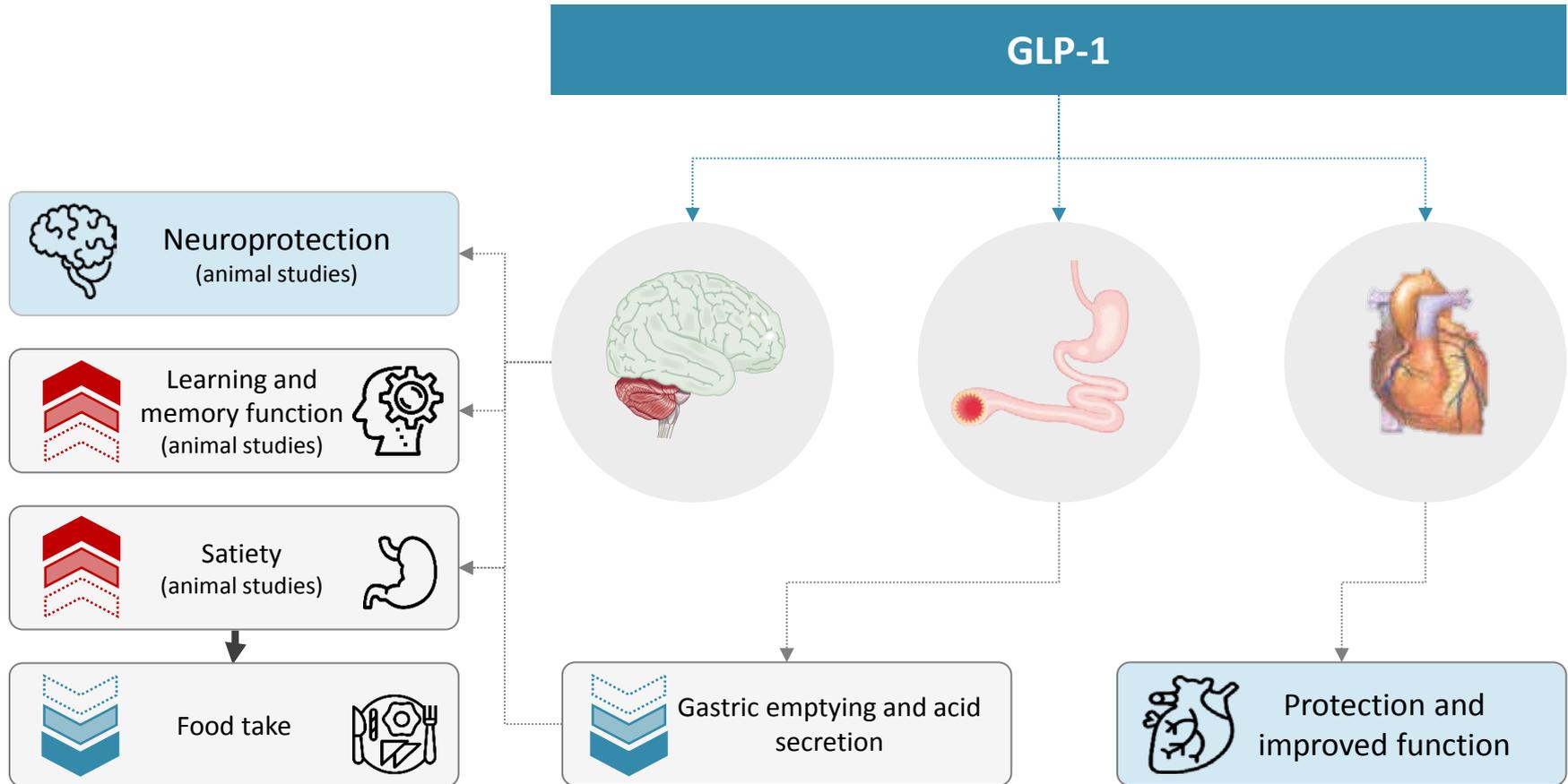
類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)



		Pharmacokinetics		Structure		Size				
		Short-acting	Long-acting	Exendin-4-based	GLP-1-based	Small	Large			
GLP-1 RA		<ul style="list-style-type: none"> Exenatide BID Lixisenatide 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide QW Liraglutide Albiglutide Semaglutide Dulaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide BID Exenatide QW Lixisenatide 	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutide Albiglutide Semaglutide Dulaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide BID Exenatide QW Liraglutide Lixisenatide Semaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> Albiglutide Dulaglutide 			
	Effect	 Gastric emptying	 FPG	 PPG		 HbA _{1c}		Antibodies	Penetration in the brain	Effect on appetite



GLP-1: effects on the gastrointestinal, cardiac and central nervous systems



Kieffer, Habener. *Endocr Rev* 1999;20:876–913. Flint et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–520. Wettergren et al. *Dig Dis Sci* 1993;38:665–673. During et al. *Nat Med* 2003;9:1173–1179. Perry et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:881–888. Perry et al. *J. Neurosci Res* 2003;72:603–612. Bose et al. *Diabetes* 2005;54:146–151. Kavianipour et al. *Peptides* 2003;24:569–578. Thrainsdottir et al. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1:40–43. Nikolaidis, Mankad et al. *Circulation* 2004;109:962–965. Nystrom et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209–1215. Nystrom et al. *Regul Pept* 2005;125:173–177.

類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)



	Exenatide	Liraglutide
特點	<ul style="list-style-type: none">• 第一個類升糖素肽-1 受體的促效劑• 半衰期為 2.4 小時	<ul style="list-style-type: none">• 半衰期為 13 小時
使用方式與建議劑量	<ul style="list-style-type: none">• 以筆針，每天皮下注射 5 μg 或 10 μg 二次	<ul style="list-style-type: none">• 以筆針皮下注射，由每天 0.6 mg 開始• 再依血糖控制狀況調整至每天 1.2 mg 或 1.8 mg• 一天任何時間每日投予一次• 建議睡前投予減低副作用
副作用	<ul style="list-style-type: none">• 噁心、嘔吐、腹脹、腹瀉、頭暈和頭痛• 可能發生急性胰臟炎	<ul style="list-style-type: none">• 與 exenatide 類似，但大部份會隨著時間減緩
腎功能不全患者的使用與劑量調整	<ul style="list-style-type: none">• 重度腎功能不全 (CCr < 30 mL/min)：不建議使用• 晚期腎臟疾病的病人：不建議使用• 中度腎功能不全的病人 (CCr 30-50 mL/min) 謹慎使用	<ul style="list-style-type: none">• 無需調整劑量

類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)



Exenatide 長效懸液注射劑

長效型 Dulaglutide

使用方式與 建議劑量

- 須在注射前將藥粉與溶劑混合至針筒內
- 每 7 天皮下注射 2 mg 一次

- 濃度建議起始劑量為 0.75 mg，每週一次
- 劑量可增加為 1.5 mg，每週一次，以達到更佳的血糖控制
- 最大的建議劑量是 1.5 mg，每週一次

注意事項

- 17.1% 的接受治療者，注射部位會有 0.5-1 公分結節，約會維持 4-8 週

- 皮下注射後，於 24 至 72 小時達到最高血中濃度

腎功能不全患者的 使用與劑量調整

- 需謹慎使用



類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)



較少低血糖、體重減輕

基礎胰島素治療後，HbA_{1c} 仍未達標時，類升糖素肽-1 受體的促效劑可考慮作為第二針注射藥物

基礎胰島素合併類升糖素肽-1 治療：

- 較少發生低血糖，並且體重會減少
- 但是病人忍受度較差



降低大小血管併發症風險

根據心血管疾病的預後研究 (cardiovascular outcome trials, CVOTs) : liraglutide (LEADER) 及 semaglutide (SUSTAIN-6)

- 降低心血管併發症之風險
- 減少糖尿病腎病變的發生



健保規範

- 2016 年 8 月 1 日起，liraglutide 可與基礎胰島素併用
- 2018 年 4 月 1 日起，dulaglutide 可與基礎胰島素併用



降血糖藥物與心血管疾病預後



LEADER 試驗 (Liraglutide)



第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群及
已有心血管疾病的患者

主要不良心血管事件風險

(心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風)

-13%

(相較於對照組)



SUSTAIN-6 試驗 (Semaglutide)



第 2 型糖尿病合併有心血管高風險族群及
已有心血管疾病的患者

主要不良心血管事件風險

(心因性死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性腦中風)

-26%

(相較於對照組)





支付規範

5.1.3.2 Liraglutide (如 Victoza) (101/10/1、105/8/1)

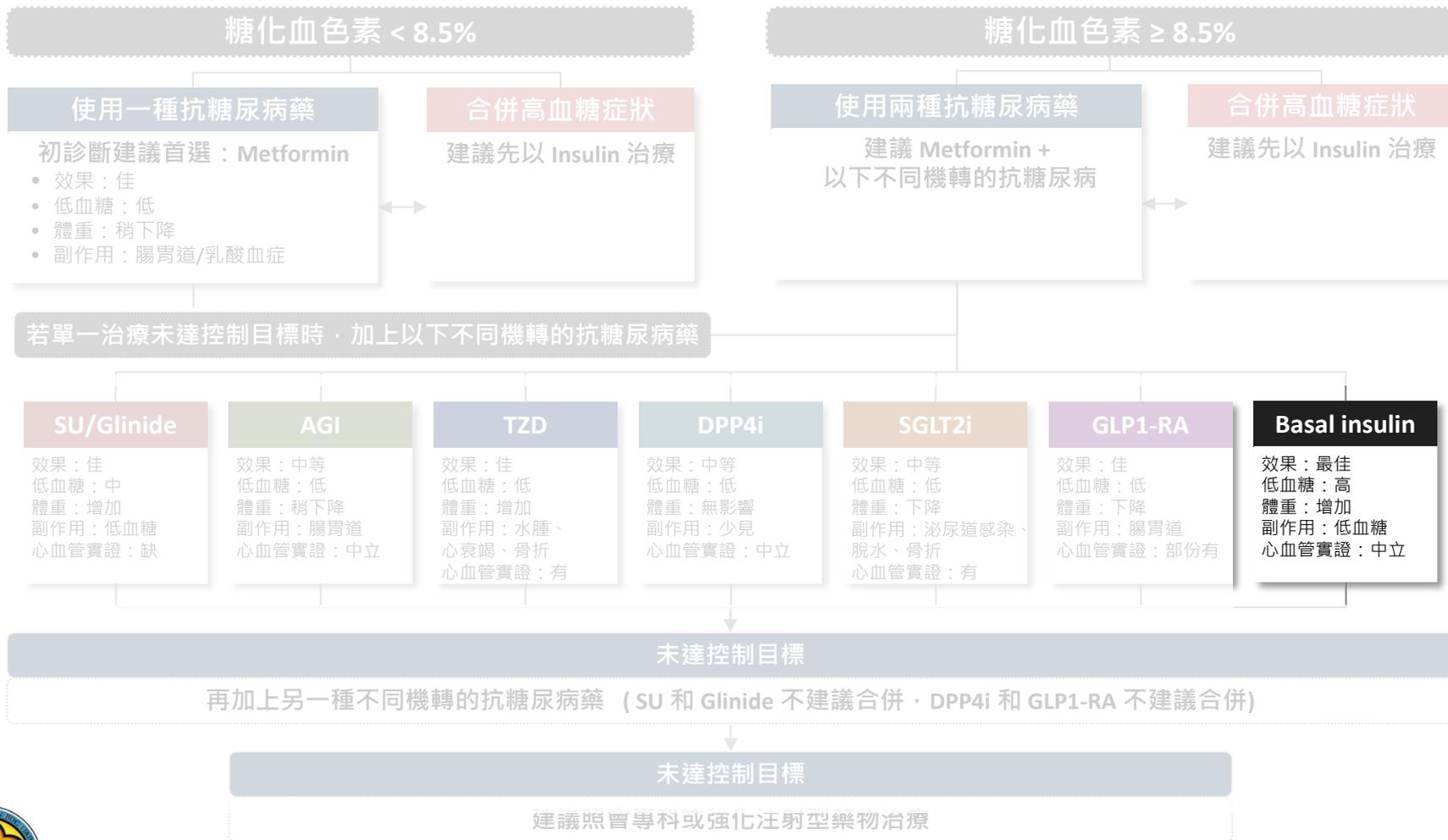
1. 限用於已接受過**最大耐受劑量**的 **metformin 及/或 sulfonylurea** 類藥物仍**無法理想控制血糖**之第二類型糖尿病患者
2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用
3. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用

備註：劃線部分為新修訂規定

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖



健康生活型態的飲食和運動



糖尿病藥物治療：胰島素



臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
新診斷的第 2 型糖尿病人，具有明顯的症狀，且/或 $HbA_{1c} \geq 10\%$ ，且/或血糖 $\geq 300\text{mg/dL}$ ，可以考慮 胰島素起始治療	低	中等	無
若單一非胰島素藥物在使用最大忍受劑量三個月後， HbA_{1c} 仍無法達標，建議 加上第二種口服藥，類升糖素肽-1 受體的促效劑或基礎胰島素	高	中等	無
第 2 型糖尿病人的血糖無法達標時， 不應該延遲胰島素治療	中	中等	無
長期控制不好或是已經有動脈硬化心血管疾病之第 2 型糖尿病人，應該考慮使用可以 降低心血管風險以及死亡率的 liraglutide	中	中等	無

糖尿病藥物治療：胰島素



起始胰島素 時機

新診斷的第2型糖尿病人，如血糖太高，且同時合併有症狀，如：體重減輕、全身倦怠等，可先考慮使用胰島素以迅速矯正病人的高血糖與臨床症狀

合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，是臨床常見的起始注射做法

?

基礎胰島素的功效：
主要為抑制肝糖輸出，因而降低空腹血糖；但對於餐後血糖的控制則不佳，往往需要藉助口服抗糖尿病藥的效果

基礎胰島素劑量

可由 **0.1-0.2** U/kg/day 開始

HbA_{1c} 未達標

當合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，HbA_{1c} 仍未達標

- 考慮加上速效或短效的餐前胰島素治療，或類升糖素肽-1 (glucagon-likepeptide-1, GLP-1)
- 或轉換成二次餐前的預混胰島素

當使用二次注射治療，HbA_{1c} 仍未達標

- 將基礎胰島素加上速效或短效的最大餐餐前胰島素治療轉換成“basal-bolus”注射治療
- 或二次餐前的預混胰島素轉換成三次餐前的預混胰島素



糖尿病藥物治療：胰島素



開始使用胰島素後，以下藥物的使用建議：

Metformin	Insulin secretagogues	Thiazolidinedione	Thiazolidinedione 或 SGLT2 inhibitors
可以繼續使用	在開始使用 1 次以上餐前短 / 速效胰島素或預混型胰島素時，就建議停用	建議減藥或停藥，以避免水腫及體重上升	使用高劑量胰島素時，若合併使用 thiazolidinedione 或鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors) 可能會改善血糖而需要調降胰島素的劑量

各種胰島素製劑作用時間 (I)



胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
速效胰島素 Insulin lispro Insulin aspart Insulin glulisine	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
短效胰島素 Regular insulin	30-60 分	2-3 小時	5-8 小時
中效胰島素 NPH insulin	2-4 小時	4-10 小時	10-16 小時



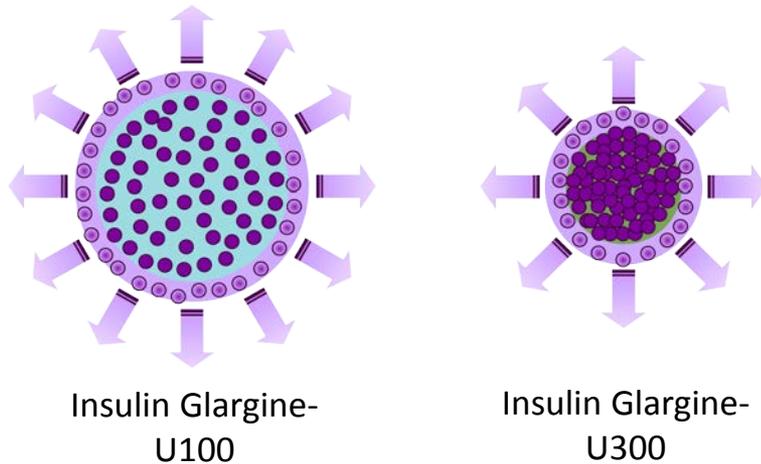
各種胰島素製劑作用時間 (II)



胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
長效胰島素			
Insulin glargine (U-100)	2-4 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin detemir (U-100)	1-3 小時		
Insulin glargine (U-300)	6 小時		24 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態至少需要 5 天)
Insulin degludec (U-100)	1 小時		25 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態至少需要 3-4 天)
預混型胰島素			
70/30 human insulin	30-60 分	2-8 小時	10-16 小時
70/30 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	
50/50 aspart insulin			
75/25 lispro insulin			
50/50 lispro insulin			

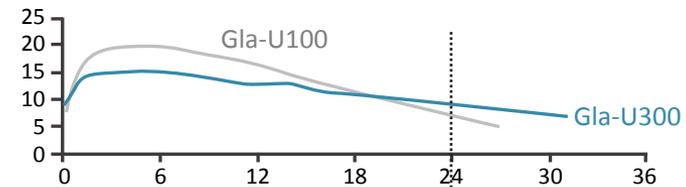


Gla-U300 is a New Long-acting Basal Insulin with a More Even and Prolonged PK/PD Profile vs. Gla-U100

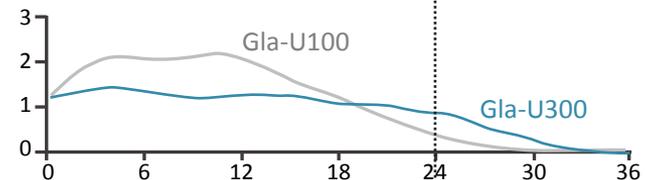


More even and prolonged PK/PD profile

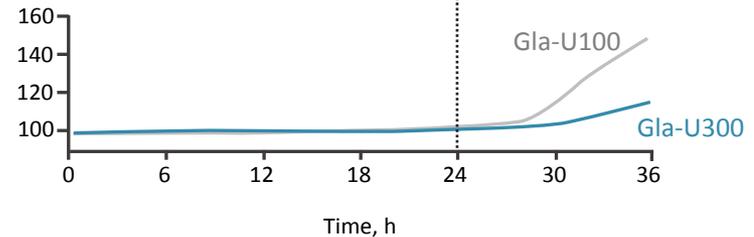
Insulin concentration, $\mu\text{U/mL}$



Glucose infusion rate (GIR), mg/kg/min



Blood glucose, mg/dL



Randomized, crossover study 30 participants received once-daily subcutaneous administration for 8 days. Direct comparison between 0.4 units/kg of each treatment. PK and PD assessments performed over 36 h.

Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:873-6; Becker RHA et al. Diabetes Care. 2014 Aug 22 pii: DC_140006. [Epub ahead of print]

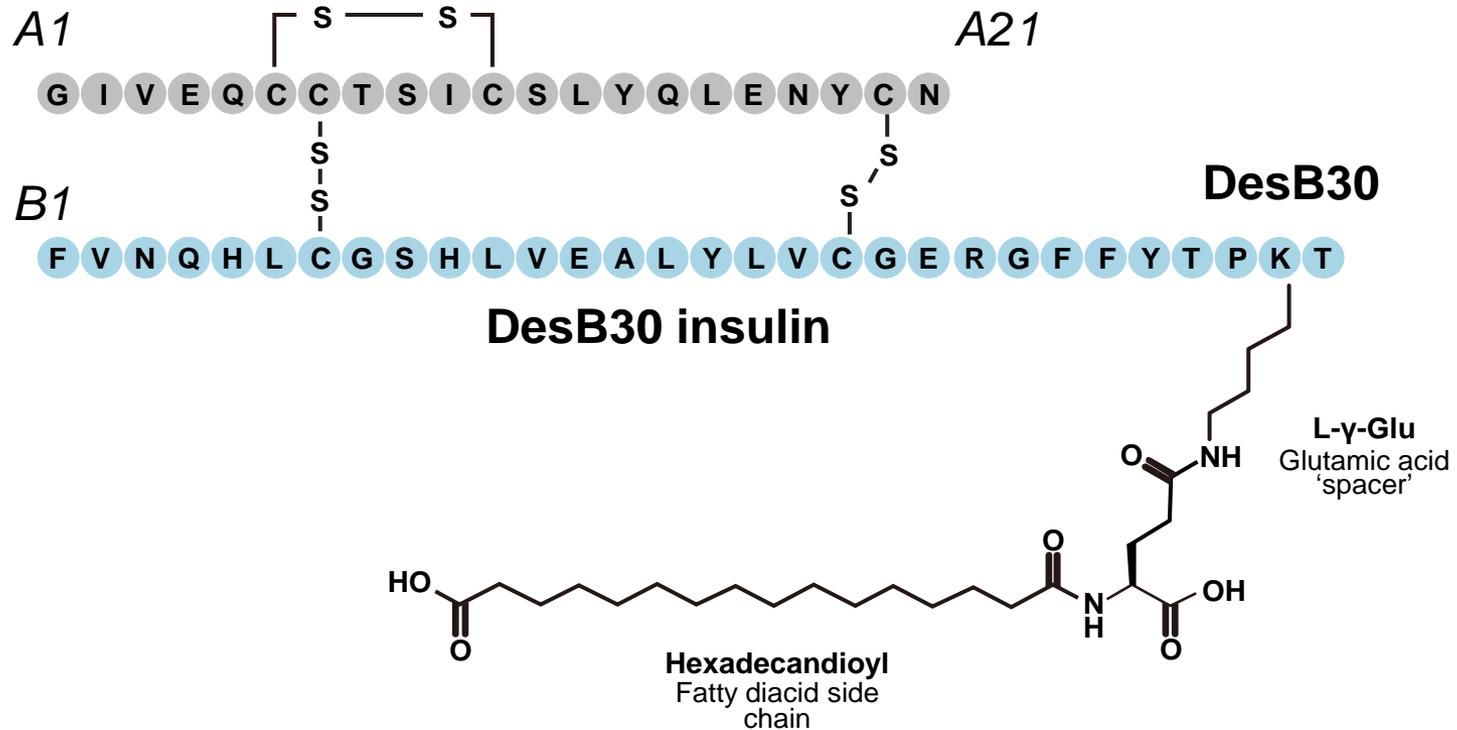


Insulin degludec

Rationally designed, beyond sequence modification



Des(B30) LysB29(γ-Glu Nε-hexadecandioyl) human insulin



Jonassen et al. *Pharm Res* 2012; 29:2014-14

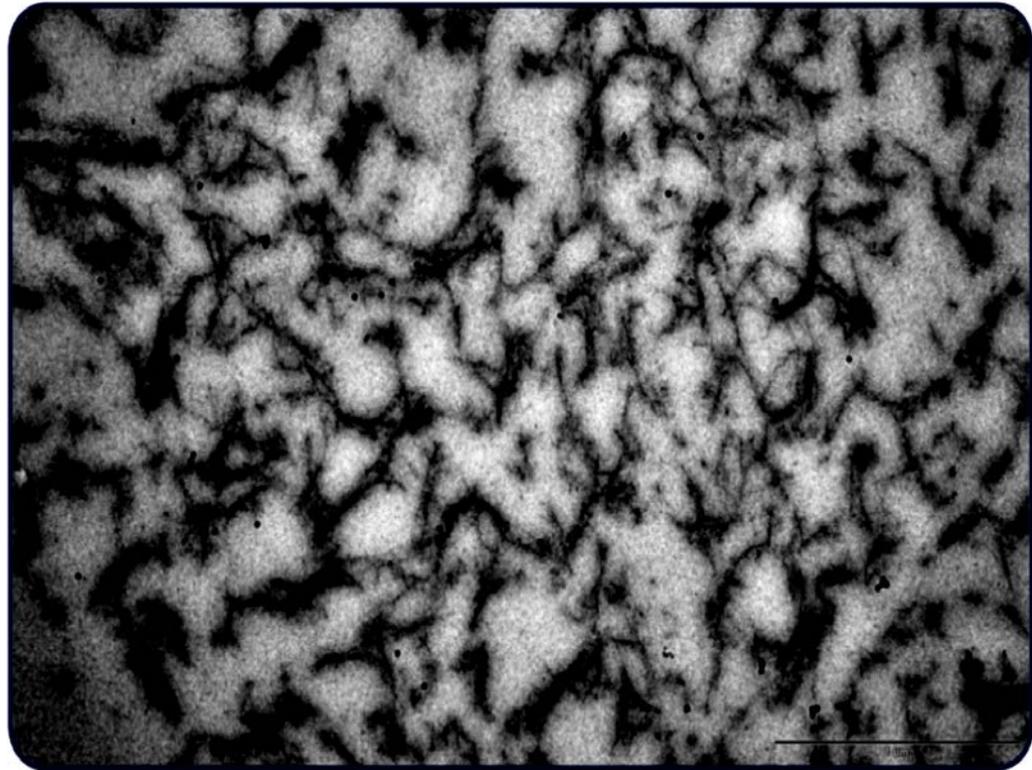
Electron Microscopic Visualisation of Soluble IDeg Multihexamers



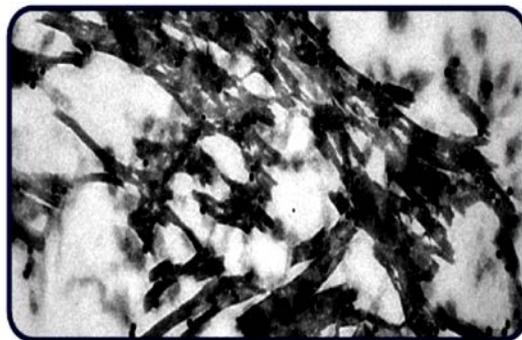
NPH crystals¹



IDeg from soluble multihexamers³



IGlar U100 precipitates as crystals²



IDeg, insulin degludec; **IGlar U100**, insulin glargine U100; **NPH**, neutral protamine Hagedorn



1. Seested et al. Diabetes 2012;61 (Suppl. 1):A250; 2. Insulin glargine image data on file; 3. Seested et al. Diabetes 2016;65 (Suppl. 1):A236

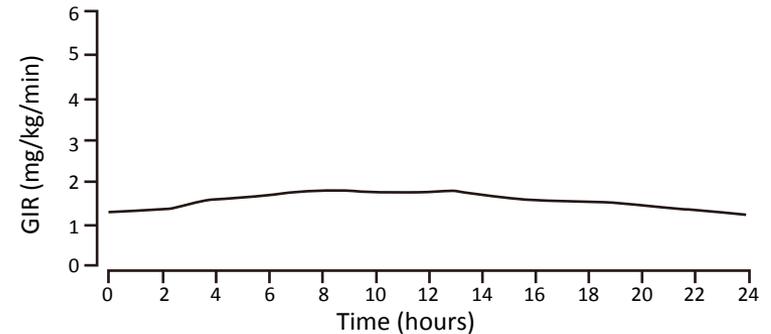
Pharmacological characteristics of IDeg



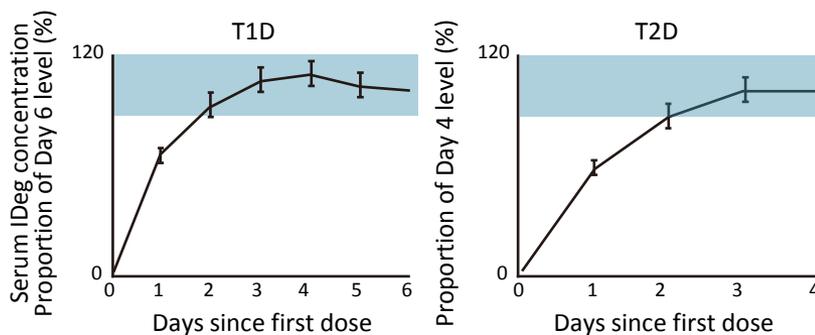
Twice as long half-life of IDeg compared with IGlir U100

	IDeg			IGlar U100		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.6	11.5	12.9	11.9
Mean half-life	25.4			12.1		

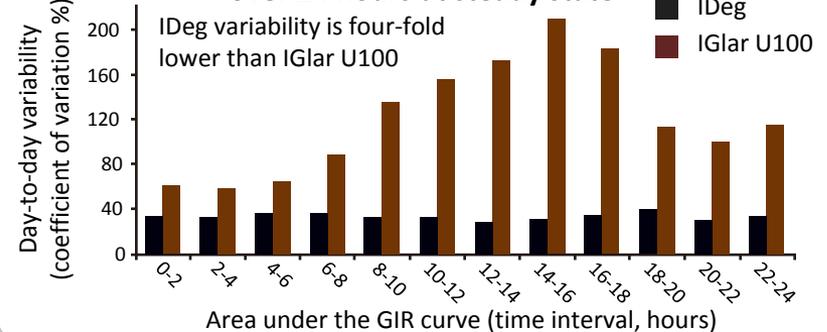
Flat time-action profile in T1D at steady state



IDeg concentration reaches clinical steady state in 2-3 day



Variability in glucose-lowering effect over 24 hours at steady state



GIR, glucose infusion rate; **IDeg**, insulin degludec; **IGlar U100**, insulin glargine U100; **T1D**, type 1 diabetes; **T2D**, type 2 diabetes

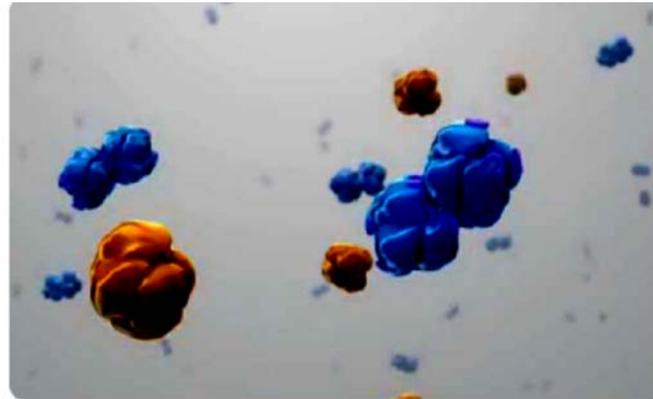


Heise et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015; 11:1193-201; Heise et al. Diabetes 2012; 61 (Suppl. 1):A259; Heise et al. Diabetes Obes Metab 2012; 14:859-64

Stable IDeg dihexamers can be co-formulated with insulin aspart



IDeg with insulin aspart (IDegAsp)



IDeg, insulin degludec



降血糖藥物與糖尿病腎臟疾病



大型前瞻性研究

EMPA-REG OUTCOME Trial
Empagliflozin

CANVAS Trial
Canagliflozin

LEADER Trial
Liraglutide

SUSTAIN-6 Trial
Semaglutide

證實

SGLT2 抑制劑

GLP-1 Receptor Agonist

DPP4 抑制劑

直接對腎臟作用 (非經由血糖控制)

 減少 CKD 的發生和惡化



抗糖尿病藥依據 eGFR 調整劑量之建議



藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m ² 建議劑量調整
Biguanide	eGFR > 45 不需調整劑量 30-45 建議減量使用 < 30 不建議服用
Metformin	
Sulfonylureas	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
Glipizide	
Glimepiride Glyburide	
Thiazolidinediones	不需調整劑量，注意心臟衰竭和骨折
Pioglitazone	
α-Glucosidase inhibitors	< 25 避免服用
Acarbose Miglitol	

藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m ² 建議劑量調整
GLP1-RAs	eGFR 30-50 謹慎使用 < 30 不建議服用
Exenatide	
Liraglutide	不需調整劑量 eGFR < 30 及腎病末期患者，臨床報告有限
Lixisenatide	60-89 不調整劑量 30-59 不調整劑量，注意副作用及腎功能 15-29 臨床報告有限 < 15 不建議服用
Albiglutide	15-60 不需調整劑量
Dulaglutide	不需調整劑量



抗糖尿病藥依據 eGFR 調整劑量之建議



藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m ² 建議劑量調整	藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m ² 建議劑量調整
DPP-4 inhibitors	eGFR	SGLT-2 inhibitors	eGFR
Sitagliptin	<ul style="list-style-type: none"> > 50 不需調整劑量 30-50 每日 50mg < 30 每日 25mg 	Canagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 60 不需調整劑量 45-59 每日 100mg < 45 不建議服用
Saxagliptin	<ul style="list-style-type: none"> > 50 不需調整劑量 ≤ 50 每日 2.5mg 	Dapagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 60 不需調整劑量 < 60 不建議服用
Linagliptin	不需調整劑量	Empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 45 不需調整劑量 < 45 不建議服用
Alogliptin`	<ul style="list-style-type: none"> > 60 不需調整劑量 30-60 每日 12.5mg < 30 每日 6.25mg 	Long acting insulin	
Vildagliptin	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 不需調整劑量 < 50 每日 50mg 	Short acting insulin	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
		Premixed insulin	





謝謝聆聽

