

2018 年美國糖尿病學會針對糖尿病血糖藥物之標準治療建議

郝立智^{1,8} 張雅琦¹ 鄭曉芬¹ 奚明德^{2,8} 潘潔慧³ 吳明瑞⁴
周昭鴻⁵ 潘慧本⁶ 王志龍⁶ 楊純宜⁷

高雄榮總台南分院¹ 新陳代謝科² 病理檢驗科³ 小兒科⁴ 腎臟科⁵ 急診科⁶ 院本部⁷
台南奇美醫院 內科部新陳代謝科⁸ 中華醫事科技大學

摘要

此次治療指引為了反應最近的心臟血管結果試驗 (CVOT) 數據研究結果，增加了針對成人第二型糖尿病抗高血糖藥物治療的新建議，指出動脈粥樣硬化性心臟血管疾病 (ASCVD) 患者應該從生活方式管理和 metformin 使用開始，並在考慮藥物的特異性和患者因素後，隨後加入一種被證明可以減少主要不良心臟血管事件和 / 或心臟血管死亡率的藥物。並更新了高血糖治療的流程圖 (圖一)，以納入新的 ASCVD 建議。新表格 (表一) 總結了抗高血糖藥物的特異性和患者因素。圖一和表一指導了抗高血糖藥物的選擇，以作為患者和醫療提供者共享決策的一部分。表二有進行修改，重點在關注美國目前可以使用的降血糖藥物的藥理學和作用機轉。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)

美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA)

動脈粥樣硬化性心臟血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

昇糖素類似胜肽 -1 (Glucagon-like-peptide-1, GLP-1)

前言

本篇文章取材自 2017 年 12 月 8 日美國糖尿病學會發布的「標準化糖尿病照護，2018 年」的第八章藥物章節部分¹，討論如何使用抗高血糖藥物來治療第一型和第二型糖尿病。美國糖尿病學會 (ADA) 出版的“糖尿病醫療照護標準”包括 ADA 目前的臨床操作建議，主旨在提供糖尿病照護的組成部分、一般治療目標和指南、以及評估照護品質的工具。ADA 專

業操作委員會的成員們是多學科的專家委員，負責每年更新“照護標準”，或必要時視需求作更頻繁的更新。有關 ADA 標準、陳述和報告的詳細描述以及 ADA 臨床操作建議的證據分級系統，請參閱美國糖尿病學會糖尿病照護 2018 年 1 月；41 (增刊 1) : S1-S156。(https://doi.org/10.2337/dc18-S008)¹。若有想要評論“糖尿病照護標準”的讀者也可以在 professional.diabetes.org/SOC 上進行評論。

建議

根據美國糖尿病學會 ADA 的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性的評論，而作出不同等級的建議²。

A- Level evidence	有力的支持證據
B- Level evidence	不少的支持證據
C- Level evidence	有限的支持證據
E- Expert consensus	專家共同的意見

第一型糖尿病的藥物治療

治療建議

大多數第一型糖尿病患者應接受每日多次注射隨餐胰島素和基礎胰島素或連續皮下胰島素輸注。(A)

大多數第一型糖尿病患者應使用速效胰島素類似物來降低低血糖的風險。(A)

考慮教育第一型糖尿病患者將隨餐胰島素劑量與碳水化合物攝入量、餐前血糖值和預期的身體活動互相配合。(E)

患有第一型糖尿病而成功使用連續皮下胰島素輸注的患者，在年滿 65 歲後應持續使用該療法。(E)

一、胰島素療法

胰島素是第一型糖尿病患者的主要治療方法。一般來說，胰島素的起始劑量是根據體重計算的，劑量範圍從 0.4 到 1.0 單位 / 公斤 / 天的總胰島素劑量，在青春期期間需要更高的劑量。在 ADA / JDRF 第一型糖尿病原始資料 (Sourcebook note) 中指出 0.5 單位 / 公斤 / 天是代謝穩定的第一型糖尿病患者典型的起始劑量，若出現酮酸中毒時則需要根據體重迅速給予更高的劑量³，並提供有關可以滿足個人化需求的強化治療詳細信息。ADA 的立場聲明“第一型糖尿病的終身管理”中還提供了第一型糖尿病治療的全面概述⁴。

應考慮教導配合碳水化合物的攝入量、餐前血糖值、和預期的活動去調整隨餐胰島素劑量；應該教導那些擅長掌握碳水化合物計算的病人，如何估計脂肪和蛋白質的公克數⁵⁻⁷。儘

管大部份每日多次注射與連續皮下胰島素輸注 (CSII) 的研究較少且持續時間較短，但系統性綜合回顧和統合分析方面 (meta-analysis) 的結論指出，兩種形式的強化胰島素治療在 A1C 方面，兩者之間的組合平均值組間差異為 -0.30% [95%CI -0.58 至 -0.02]，有利於胰島素幫浦注射治療，並且在兒童和成人的嚴重低血糖發生率方面有極少的差異⁸。對第一型糖尿病有夜間低血糖的患者進行為期 3 個月的隨機試驗，結果顯示使用傳感器增強胰島素幫浦注射治療可以降低夜間低血糖而不增加 A1C 值⁹。美國食品藥物管理局 (FDA) 也核准了第一台混合閉環系統幫浦。它的安全性和功效已在文獻中被支持可以使用在青少年和成人第一型糖尿病患者身上^{10,11}。

當患者 / 家屬積極參與時，應鼓勵他們選擇採用 CSII 和持續血糖監測進行強化治療¹²⁻¹⁴。糖尿病控制和併發症試驗 (DCCT) 清楚地表明，每日多次注射或 CSII 由醫生、護士、營養師和行為科學家的多學科團隊致力於強化治療，可以改善血糖控制並導致更好的長期預後結果¹⁵⁻¹⁷。該研究是用短效和中效人類胰島素進行的，儘管有更好的微血管、大血管和全部原因的死亡率結果，但強化治療有較高的嚴重低血糖發生率 (每 100 例患者每年治療有 61 次發生)。自 DCCT 以來，已經開發了許多速效和長效胰島素類似物，這些胰島素類似物比人類胰島素用在第一型糖尿病人身上具有較少的低血糖發生率、體重增加較少，並且能夠達到較低的 A1C 值¹⁸⁻²⁰。針對第一型糖尿病人，長效基礎類似物 (U-300 glargine 或 degludec) 比 U-100 glargine (甘精胰島素) 有較低的低血糖風險^{21,22}。

第一型糖尿病患者在餐前使用快速吸入胰島素與門冬胰島素 (aspart insulin) 相比較，在降低 A1C 方面並未較差，並且吸入胰島素治療時所觀察到的低血糖更少²³。然而，門冬胰島素組糖尿病患者 A1C 值平均下降幅度較大 (-0.21% vs. -0.40%，滿足非劣性界限 0.4%)，門冬胰島素組有較多的患者 A1C 值達到 $\leq 7.0\%$ (53 mmol / mol) 和 $\leq 6.5\%$ (48 mmol / mol)。因為吸入式

胰島素的藥筒只有 4、8 和 12 單位劑量可用，所以在第一型糖尿病中有限的劑量增量限制了飯後胰島素劑量的調整。透過調整隨餐 (bolus) 胰島素劑量的給藥時間可以更有效地控制餐後血糖波動。基於使用的胰島素的類型 (常規、速效類似物、吸入等) 不同，測量的血糖值、正餐時間和碳水化合物的消耗速率不同，注射隨餐胰島素的最佳時間是可變動的。因此，隨餐胰島素劑量給藥的建議應該個別化。

二、普蘭林肽 (Pramlintide)

普蘭林肽 (一種 amylin 類似物) 是延遲胃排空，減弱昇糖素分泌並增強飽食感的藥劑。這是 FDA 核准使用於成人第一型糖尿病。已經顯示可以誘導體重減輕和降低胰島素劑量。因此若併用時，需要同時減少隨餐胰島素劑量以降低嚴重低血糖的風險。

三、研究中的藥物

(一) 二甲雙胍 (Metformin)

添加 metformin 藥物於胰島素治療中可能會降低胰島素的需求，並改善第一型糖尿病患者的代謝控制。在一項研究中，發現 metformin 可以降低胰島素需要量 (6.6 個單位 / 天, $P < 0.001$)，導致體重、總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇的降低，但並不改善血糖控制 (絕對 A1C 降低 0.11%, $P = 0.42$)²⁴。另一項隨機臨床試驗同樣發現，在第一型糖尿病超重青少年中，與安慰劑相比，添加 metformin 和胰島素併用並不能改善血糖控制卻增加 6 個月後胃腸道不良事件的風險²⁵。第一型糖尿病患者使用 metformin 在血管不良病變進行的試驗 (REMOVAL) 中研究調查了在患有心臟血管疾病風險增加的第一型糖尿病成年人中添加 metformin 藥物於減量中的胰島素治療，發現 metformin 在三個月治療後並不會顯著改善血糖控制，雖然其他的心臟血管危險因素，如體重和低密度脂蛋白膽固醇有改善，但是動脈粥樣硬化進展 (通過頸動脈內膜中層厚度測量) 並沒有顯著降低²⁶。所以目前 metformin 未經 FDA 核准用於第一型糖尿病患者。

(二) 以腸泌素為基礎的療法 (Incretin-based therapies)

以腸泌素為基礎的昇糖素類似肽 -1 (Glucagon-like-peptide-1, GLP-1) 受體促進劑²⁷ 和二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑²⁸，由於它們對 β 細胞質量的潛在保護作用和對昇糖素釋放的抑制作用，目前正被研究用於第一型糖尿病，但目前尚未獲得 FDA 核准用於第一型糖尿病患者。

(三) 鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2)

SGLT2 抑制劑通過抑制 SGLT2 阻斷近端腎小管中的葡萄糖重吸收來提供非胰島素依賴性葡萄糖的降低。這些藥物在第二型糖尿病中提供適度的體重減輕和血壓降低。有三種 FDA 核准用於第二型糖尿病患者，但沒有一種是 FDA 核准用於治療第一型糖尿病患者⁴。SGLT2 抑制劑可能在胰島素治療中對第一型或第二型糖尿病患者有益²⁹。但是 FDA 發佈了一項警告，說明使用 SGLT2 抑制劑治療的第一型或第二型糖尿病患者在沒有顯著高血糖的情況下 (糖耐量正常的糖尿病酮酸中毒) 發生酮酸中毒的風險。酮酸中毒的症狀包括呼吸困難、噁心、嘔吐和腹痛。如果他們有症狀或有酮酸中毒的徵兆時，應指導患者立即停止服用 SGLT2 抑制劑和就醫³⁰。

第一型糖尿病的外科治療

胰腺和胰島移植

胰腺和胰島移植已顯示可以使葡萄糖值正常化，但需要終身免疫抑制以防止移植排斥和自身免疫性胰島破壞的復發。考慮到免疫抑制治療的潛在不良反應，胰島移植應該保留在第一型糖尿病患者同時進行腎移植、腎移植術後、或者對於那些有接受積極血糖控制治療但是仍然有復發性酮酸中毒或嚴重低血糖的患者³¹。

第二型糖尿病的藥物治療

建議

- 如果不是禁忌症或是無法忍受的話，metfor-

min 是用於治療第二型糖尿病的首選藥物。
(A)

- 長期使用 metformin 可能與體內生化維生素 B12 缺乏有關，所以在 metformin 治療的患者中應考慮定期測量維生素 B12 值，尤其是那些患有貧血或周邊神經病變的患者。(B)
- 考慮在有症狀和 / 或 A1C \geq 10% (86 mmol / mol) 和 / 或血糖值 \geq 300 mg / dL (16.7 mmol/L) 的新診斷第二型糖尿病患者中開始使用胰島素治療 (伴或不伴其他藥物)。(E)
- 在新診斷第二型糖尿病患者中，若其 A1C \geq 9% (75 mmol / mol) 時，應考慮開始雙重藥物治療。(E)
- 在沒有動脈粥樣硬化性心臟血管疾病 (以下縮寫 ASCVD) 的患者中，如果單一藥物治療或兩種藥物療法在 3 個月內沒有達到或維持 A1C 目標時，則根據藥物的特異性和患者因素來添加額外的抗高血糖藥 (表一)。(A)
- 應該採用以病人為中心的方法來指導藥物的選擇。考慮因素包括療效、低血糖風險、ASCVD 疾病史、對體重的影響、潛在的副作用、腎臟影響、用藥方法 (口服與皮下)、成本以及患者偏好。(E)
- 在第二型糖尿病患者和已確定的 ASCVD 患者中，抗高血糖治療應從生活方式管理和 metformin 開始，並考慮藥物特異性和患者因素 (表一)，隨後加入一種被證明可減少嚴重不良心臟血管事件和心臟血管死亡的第二線藥物 (目前有 empagliflozin 和 liraglutide)。(A)
- 對於有 ASCVD 的第二型糖尿病患者，經過生活方式管理和 metformin 治療後，根據藥物特異性和患者因素，可考慮使用抗高血糖藥 canagliflozin 以減少主要不良心臟血管事件 (表一)。(C)
- 在考量病患因素以及藥物的複雜性後，必須不斷重新評估藥物的成分以及調整藥物來符合病患的需求 (表一)。(E)
- 對於沒有達到血糖目標的第二型糖尿病患者，不應該延遲包括考慮胰島素治療在內的藥物強化治療。(B)

- 如果不是禁忌症，並且可以耐受的話，metformin 應與其他藥物 (包括胰島素) 合併使用。(A)

Metformin 作為第一線治療的使用得到了大型統合分析的支持，並可根據患者的特性選擇加入第二線藥物治療³²。ADA / 歐洲糖尿病研究學會的立場聲明“第二型糖尿病高血糖管理，2015：以病人為中心的方法”³³，當中建議採用以病人為中心的方法，包括評估療效、低血糖風險、對體重的影響、副作用、費用和患者的偏好。為個別患者選擇降血糖藥物時，也要考慮對腎臟的影響效果。改善調適健康的生活方式，應與任何藥物治療時一起被強調。

一、初始治療

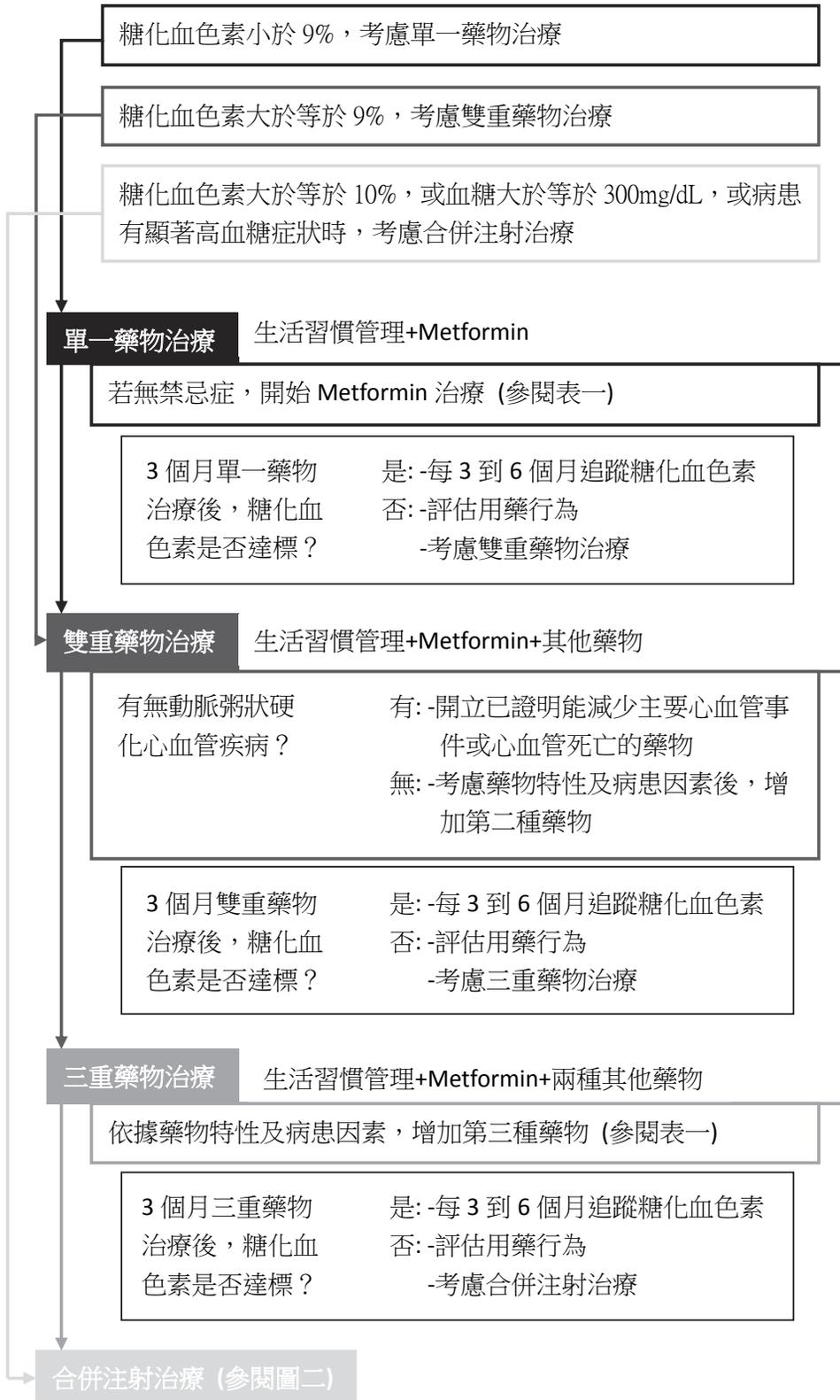
除非有禁忌症，metformin 單一藥物治療應在第二型糖尿病被診斷時就開始。Metformin 有效且安全、價格低廉、並且可能降低心臟血管事件和死亡的風險³⁴。與磺醯脲類 (sulfonylureas) 藥物相比，metformin 作為第一線療法對糖化血色素 (A1C)、體重和心臟血管死亡率都有好的作用³⁵。Metformin 可安全用於估計的腎小球濾過率 (eGFR) 低至 30 mL / min / 1.73 m² 的患者，因此 FDA 最近修訂了 metformin 的使用規範，以反應 eGFR \geq 30 mL / min / 1.73 m² 的患者使用 metformin 是安全的³⁶。建議患者在有噁心、嘔吐或脫水的情況下應該停止用藥。Metformin 與維生素 B12 缺乏有關，糖尿病預防項目成果研究 (DPPOS) 最近的一份報告表明，在 metformin 治療的患者中應考慮定期檢測維生素 B12 值，尤其是那些患有貧血或周邊神經病變的患者³⁷。

對於 metformin 有禁忌症或不耐受的患者，考慮表一中“雙重藥物治療”下所介紹的另一種初始藥物，並據此操作使用。當 A1C \geq 9% (75 mmol / mol) 時，考慮啟動雙重藥物合併治療 (圖一) 以更快地達到 A1C 目標值。當其他藥物不可用時，胰島素具有有效的優勢，當高血糖嚴重時，尤其是如果存在有分解代謝特徵 (體重減輕、酮症) 時，胰島素應被視為任何組合方案的一部分。當血糖 \geq 300mg / dL

表一：成人第二型糖尿病選擇抗高血糖藥物要考慮的藥物特異性和患者因素

	心臟血管影響		口服 / 皮下		腎臟影響		額外考量
	藥效	體重變化	動脈粥狀硬化心臟血管疾病	鬱血性心衰竭	糖尿病腎病變惡化	劑量調整	
Metformin	高	不會 不影響 (潛在有減重效果)	潛在有好處	不影響	低	口服 eGFR<30 禁止使用	- 常見腸胃道副作用 (腹瀉, 噁心) - 潛在有 B12 缺乏的風險
SGLT-2 抑制劑	中	不會 減重	好處: canagliflozin, empagliflozin	好處: canagliflozin, empagliflozin	高	口服 eGFR<30 禁止使用 eGFR<60 不建議使用 eGFR<30 禁止使用 eGFR<30 禁止使用	- Canagliflozin: 截肢風險、骨折風險 - DKA 風險 (所有藥, 第 2 型糖尿病患者見) - 生殖泌尿道感染、體液減少風險、低血壓、增加 LDL
GLP-1 受體促進劑	高	不會 減重	不影響: lixisenatide, exenatide extended release 好處: liraglutide	不影響 好處: liraglutide	高	皮下 eGFR<30 禁止使用 eGFR<30 禁止使用 eGFR<30 要小心使用 腎功能不佳會有副作用增加的風險	- 甲狀腺 C 細胞腫瘤風險 (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) - 常見腸胃道副作用 (噁心, 嘔吐, 腹瀉) - 注射部位反應 - 急性胰臟炎風險: 未知
DPP-4 抑制劑	中	不會 不影響	不影響	潛在有風險: saxagliptin, alogliptin	高	口服 腎功能不佳可以使用, 但需依據腎功能調整劑量	- 潛在急性胰臟炎風險 - 關節痛
TZD	高	不會 增重	潛在有好處: pioglitazone	增加風險	低	口服 不需調整劑量 腎功能不佳通常不建議使用, 會有體液滯留的風險	- 鬱血性心衰竭 (pioglitazone, rosiglitazone) - 體液滯留 (水腫, 心衰竭)、骨折風險 - 脂肪肝有好處 - 膀胱癌 (pioglitazone) - 增加 LDL (rosiglitazone)
SU (第 2 代)	高	會 增重	不影響	不影響	低	口服 不建議使用 Glyburide & glimepiride: 保守使用以避免低血糖	較古老的 SU (tolbutamide) 有增加心臟血管死亡的風險
人類胰島素 胰島素類似物	最高	會 增重	不影響	不影響	低	皮下 依據臨床反應調整劑量	- 注射部位反應 - 使用人類胰島素 (NPH 或預混型) 有較高的低血糖風險

診斷為糖尿病時，開始生活習慣管理、設定糖化血色素目標、並依據糖化血色素開始藥物治療



圖一：成人第二型糖尿病的抗高血糖治療一般建議。

(16.7 mmol / L) 或 A1C \geq 10% (86 mmol / mol)，或者患者有高血糖症狀 (即多尿或多飲) 時，考慮開始合併胰島素注射治療 (圖二)。隨著患者的葡萄糖毒性的消退，該處方可能需要簡化。

二、合併治療

雖然有大量的試驗比較雙重療法與單用 metformin，但很少直接比較藥物作為附加療法的效果。一項比較有效的統合分析建議³⁸，初始治療中添加的每一類新型非胰島素藥物通常將 A1C 降低約 0.7-1.0%。如果在大約 3 個月後沒有達到 A1C 目標值且患者沒有 ASCVD，可以考慮 metformin 合併其他六種治療方案中的任何一種：sulfonylurea、TZD、DPP-4 抑制劑、SGLT2 抑制劑、GLP-1 受體促進劑或基礎胰島素 (圖一)；選擇添加那一種藥物是基於藥物特異性效應和患者因素 (表一)。對於有 ASCVD 患者，在考慮藥物特異性和患者因素後，加入另一種有心臟血管風險降低證據的第二線藥物。如果在 3 個月的雙重治療後仍未達到 A1C 目標，則進行三種藥物組合 (圖一)。GLP-1 受體促進劑和 DPP-4 抑制劑不應該結合使用。如果三種組合治療將近 3 個月後沒有達到 A1C 目標，則進行合併注射治療 (圖二)。藥物的選擇是基於患者的喜好³⁹ 以及不同的患者、疾病和藥物特性，目標是降低血糖值，同時使副作用 (特別是低血糖) 最小化。如果尚未納入治療方案中，除了雙重治療外，應考慮添加具有降低心臟血管風險證據的藥物於併有 ASCVD 的患者，並應重新連續評估患者因素以指導治療的策略 (表一)。表二列出了美國現在常用的藥物。已經報導了基於臨床效用和血糖效應的較新藥物的成本效益模型⁴⁰。正在進行中的糖尿病血糖降低方法研究：比較有效性研究 (GRADE) 將比較四種藥物類別 (磺醯脲類、DPP-4 抑制劑、GLP-1 受體促進劑和基礎胰島素) 加上 metformin 治療超過四年在控制血糖和其他醫療、心理社會和健康方面的經濟成果⁴¹。

速效促胰島素分泌劑 (meglitinides) 可用於磺醯脲類藥物過敏患者或不規則用餐時間的患

者，或服用磺醯脲類藥物後出現餐後低血糖的患者。表一中未列出的其他藥物 (例如，吸入型胰島素、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、colesevelam、bromocriptine 和 pramlintide) 可以在特定的情況下嘗試，但必須考慮的因素包括第二型糖尿病的適度療效、給藥頻率、藥物相互作用的可能性、成本和 / 或副作用等。

三、心臟血管結果試驗 (CVOT)

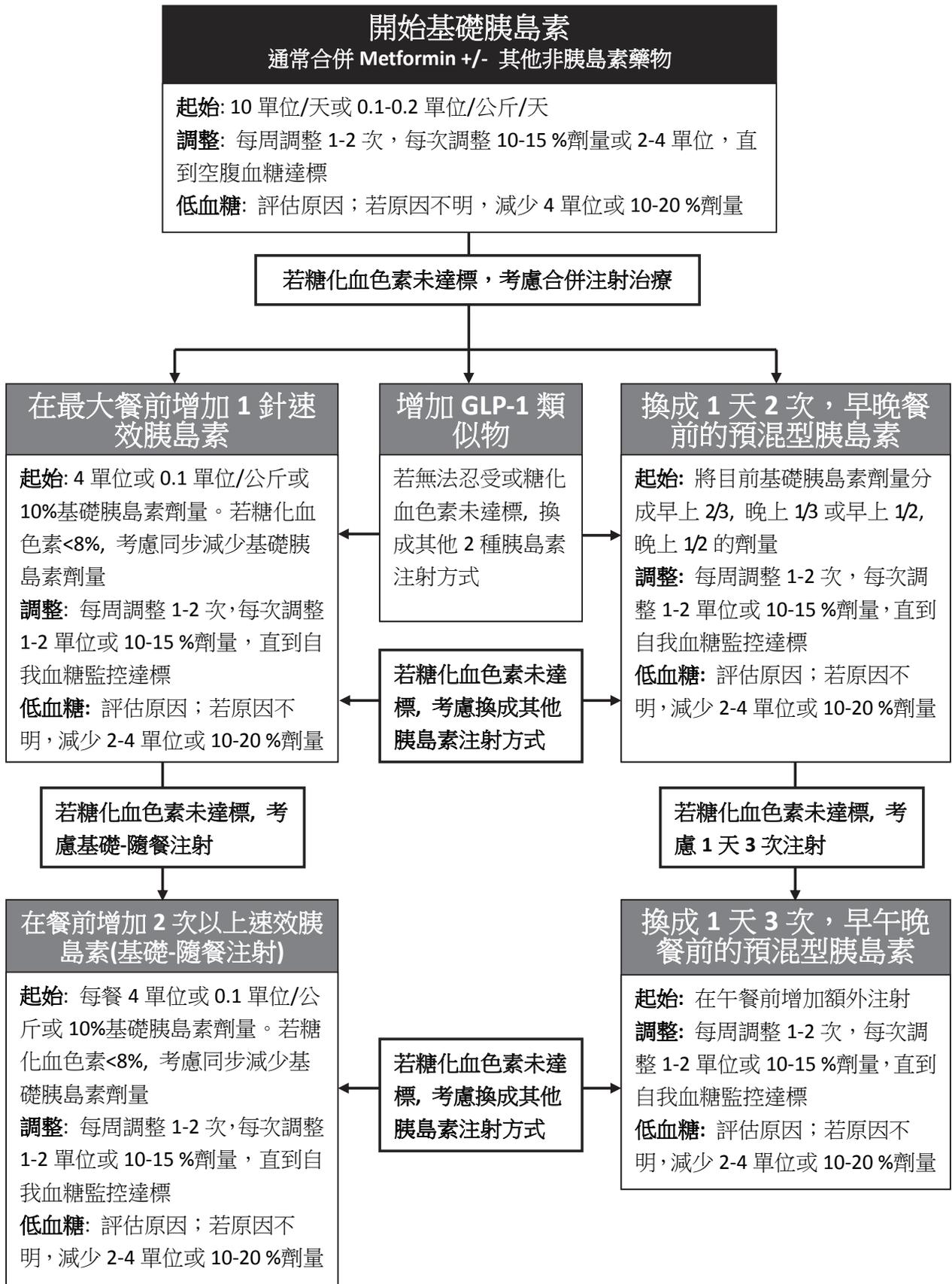
目前有三項大型隨機對照試驗報告了兩種 SGLT2 抑制劑 (empagliflozin 與 canagliflozin) 和一種 GLP-1 受體促進劑 (liraglutide) 可以統計上顯著性降低心臟血管事件，其中大多數 (如果不是全部的話) 患者在試驗中有 ASCVD。Empagliflozin 和 liraglutide 試驗顯示心臟血管死亡率顯著減少。Exenatide 每週施打一次在主要不良心臟血管事件或心臟血管死亡率方面並沒有統計學上顯著的減少，但全部原因的死亡率顯著降低。相比之下，其他 GLP-1 受體促進劑並沒有顯示類似的減少心臟血管事件¹。是否 GLP-1 受體促進劑的好處是一個類效應仍然是有待確定的。其他藥物在這些類別上的其他大型隨機試驗正在進行中。

值得注意的是，這些研究在絕大多數對於 metformin 未禁忌或耐受的患者中檢查合併 metformin 的藥物療效¹。對於有 ASCVD 的第二型糖尿病患者，在生活方式和 metformin 治療的情況下，建議在考慮藥物特異性後，加入具有降低心臟血管風險有力證據的藥物，尤其是對主要不良心臟血管事件和心臟血管死亡率有益的藥物 (表一)。有關成人第二型糖尿病抗高血糖治療的其他建議，請見圖一。

四、胰島素治療

很多第二型糖尿病患者最終需要胰島素治療並從中受益。應定期客觀地向患者解釋第二型糖尿病的進展病程。醫療照護提供者應避免使用胰島素作為威脅，或將其描述為個人失敗或處罰的標誌。

為患者提供一種基於自我監測血糖的自我調整胰島素劑量的公式算法，可改善第二型糖



圖二：第二型糖尿病的合併注射治療建議流程³³。

表二：美國現有用於治療第二型糖尿病的降血糖藥物之藥理作用

種類	藥物	機轉	生理作用	腎臟劑量調整 ⁶³⁻⁶⁶
二甲雙胍	- Metformin	活化 AMP 激酶 (其他機轉?)	減少肝醣製造	- eGFR >45 不需調整; eGFR 30-45 不曾使用過 metformin 者不建議起始治療, 已經在使用者評估風險及好處; eGFR <30 停用
第二代磺醯脲類	- Glyburide - Glipizide - Glimepiride	關閉 β 細胞質膜上的 K _{ATP} 離子通道	增加胰島素分泌	- 腎功能不佳避免使用 - 保守地從每天 2.5mg 開始治療以避免低血糖 - 保守地從每天 1mg 開始治療以避免低血糖
非磺醯脲類促胰島素分泌劑	- Repaglinide - Nateglinide	關閉 β 細胞質膜上的 K _{ATP} 離子通道	增加胰島素分泌	- eGFR <30 保守地從每餐 0.5mg 開始隨餐使用 - eGFR <30 保守地從每餐 60mg 開始隨餐使用
胰島素增敏劑	- Pioglitazone - Rosiglitazone	活化細胞核轉錄因子 PPAR _γ	增加胰島素敏感性	- 不需調整劑量 - 不需調整劑量
甲型葡萄糖苷酶抑制劑	- Acarbose - Miglitol	抑制腸道甲型葡萄糖酶	減緩腸道消化及吸收醣類	- eGFR <30 避免使用 - eGFR <25 避免使用
二肽基胺酶 -4 抑制劑	- Sitagliptin - Saxagliptin - Linagliptin - Alogliptin	抑制二肽基胺酶 -4 活性, 增加餐後腸泌素 (昇糖素類似胜肽 -1, 胃抑制胜肽) 濃度	增加胰島素分泌 (葡萄糖依賴); 減少昇糖素分泌 (葡萄糖依賴)	- eGFR >50 每天 100mg eGFR 30-50 每天 50mg eGFR <30 每天 25mg - eGFR >50 每天 5mg eGFR ≤ 50 每天 2.5mg - 不需調整劑量 - eGFR >60 每天 25mg eGFR 30-60 每天 12.5mg eGFR <30 每天 6.25mg
膽酸螯合劑	- Colesevelam	在腸道結合膽酸, 增加肝臟膽酸製造	減少肝醣製造?; 增加腸泌素?	- 不需調整劑量, 根據製造商的建議使用
多巴胺 -2 促進劑	- Bromocriptine (快速釋放) (歐洲尚未取得認可證照)	活化多巴胺受體	調節下視丘的代謝作用; 增加胰島素敏感性	- 不需調整劑量, 根據製造商的建議使用
鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑	- Canagliflozin - Dapagliflozin - Empagliflozin	在近端腎元抑制鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2	阻斷腎臟的醣類再吸收, 增加尿糖	- eGFR ≥ 60 不需調整劑量 eGFR 45-59 每天 100mg eGFR 持續 <45 停用 - eGFR <60 避免使用 eGFR <30 禁止使用 - eGFR <30 禁止使用
昇糖素類似胜肽 -1 受體促進劑	- Exenatide - Exenatide extended release - Liraglutide	活化昇糖素類似胜肽 -1 受體	增加胰島素分泌 (葡萄糖依賴); 減少昇糖素分泌 (葡萄糖依賴); 減緩胃排空; 增加飽足感	- eGFR <30 不建議使用 - eGFR <30 不建議使用 - 不需調整劑量, 根據製造商的建議使用; 但在嚴重功能不佳的病人使用經驗少

接續下頁

表二：續

種類	藥物	機轉	生理作用	腎臟劑量調整 ⁶³⁻⁶⁶
Amylin (胰淀素) 類似物	- Albiglutide	活化胰淀素受體	減少昇糖素分泌；減緩胃排空；增加飽足感	- eGFR 15-89 不需調整劑量，根據製造商的建議使用；但在嚴重腎功能不佳的病人使用經驗少 - eGFR 60-89 不需調整劑量； eGFR 30-59 不需調整劑量，但需監控副作用及腎功能變化；eGFR 15-29 臨床經驗少；需監控副作用及腎功能變化；eGFR <15 避免使用 - 不需調整劑量，根據製造商的建議使用；但在嚴重腎功能不佳的病人使用經驗少
	- Lixisenatide	活化胰淀素受體	增加醣類利用；減少肝醣製造；抑制生酮作用	- 不需調整劑量，根據製造商的建議使用
	- Dulaglutide	活化胰淀素受體	增加醣類利用；減少肝醣製造；抑制生酮作用	- 不需調整劑量，根據製造商的建議使用
胰島素	- Pramlintide - 速效類似物：Lispro, Aspart, Glulisine, Inhaled insulin - 短效類似物：Human Regular - 中效類似物：Human NPH - 基礎胰島素類似物：Glargine, Detemir, Degludec - 預混型胰島素製品：NPH/Regular 70/30, 70/30 aspart mix, 75/25 lispro mix, 50/50 lispro mix	活化胰島素受體	增加醣類利用；減少肝醣製造；抑制生酮作用	- eGFR 降低時，必須減低胰島素劑量；並根據每個臨床反應調整劑量

尿病患者初始胰島素的血糖控制⁴²。關於血糖自我監測、飲食、以及避免和適當治療低血糖的綜合教育對於任何使用胰島素的患者都是至關重要的。

(一) 基礎胰島素 (Basal insulin)

單獨使用基礎胰島素是最方便的初始胰島素處方，取決於高血糖的程度，從每天 10 個單位開始，或 0.1-0.2 個單位 / 公斤 / 天。基礎胰島素通常與 metformin 合併使用，有時加上另外一種非胰島素藥物。當基礎胰島素被添加到第二型糖尿病患者的抗高血糖藥物中時，可以使用長效基礎胰島素類似物 (U-100 glargine 甘精胰島素或 detemir 地特胰島素) 代替 NPH，以降低症狀性低血糖和夜間低血糖的風險⁴³⁻⁴⁸。當與口服抗高血糖藥物併用時，使用更長效的基礎胰島素類似物 (U-300 glargine 或甘精 degludec) 與 U-100 glargine 相比較，可以額外傳達有較低的低血糖風險⁴⁹⁻⁵⁵。儘管有證據表明新型更長效的基礎胰島素類似物可以降低低血糖風險，但那些沒有低血糖病史的人發生低血糖的風險偏低，因此極有可能安全地轉換為人類胰島素。因此，由於胰島素類似物的高成本，對於一些患者使用人類胰島素可能是一種實用的選擇，臨床醫生應該熟悉其使用⁵⁶。在過去的十年裡，胰島素組合產品的價格已經大幅度上漲，在以病人為中心的治療方法以及藥物療效、低血糖風險、體重以及其他患者和藥物特異性等因素的考量下，不同的抗高血糖藥物的成本效益也是一個重要的考慮因素 (表一)⁵⁷。

(二) 隨餐胰島素 (Bolus insulin)

許多第二型糖尿病患者除了基礎胰島素之外，可能需要隨餐胰島素劑量注射。速效胰島素類似物是一種優良的選擇，因為它們在給藥後立即起作用。2017 年 9 月，FDA 核准了新型速效製劑 insulin aspart 門冬胰島素。隨餐胰島素的推薦起始劑量是 4 個單位或 0.1 個單位 / 公斤或 10% 的基礎劑量。如果開始施打隨餐胰島素時，病人的 A1C <8% (64 mmol / mol)，則應考慮降低基礎胰島素的劑量。

(三) 預混型胰島素 (Premixed insulin)

預混型胰島素產品同時含有基礎胰島素和隨餐胰島素成分，一次注射即可滿足基礎需求和餐食需求。例如，NPH /RI 70/30 胰島素是由 70%NPH 胰島素和 30%RI 胰島素組成。預混型胰島素產品的使用有其優點和缺點，如下面在合併注射療法介紹中所討論的。

(四) 濃縮胰島素產品 (Concentrated insulin products)

目前有幾種濃縮的胰島素製劑。根據定義，U-500 RI 是 U-100 RI 的 5 倍濃度，與 U-100 RI 相比，U-500 RI 具有延遲發作和作用持續時間較久，同時具有隨餐和基礎胰島素的特性。U-300 glargine 甘精胰島素和 U-200 degludec 是 U-100 製劑的三倍和兩倍濃度，並允許使用單位體積更高劑量的基礎胰島素給藥。U-300 glargine 甘精胰島素的作用持續時間比 U-100 glargine 甘精胰島素更長。FDA 還核准了速效胰島素 lispro 濃縮製劑 U-200 (200 單位 / mL)。這些濃縮製劑對於患者可能更舒適，並且可以改善需要大劑量胰島素治療的胰島素阻抗患者的遵從性。其中 U-500 RI 有預先裝填好的筆和瓶子可以使用 (FDA 在 2016 年 7 月核准其專用注射器)，其他濃縮的胰島素只有預先裝填好的筆可用，可以使錯誤劑量的危險性最小化。

(五) 吸入胰島素 (Inhaled insulin)

吸入式胰島素具有更有限的劑量範圍，可隨餐使用。但在慢性肺病，如哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者則禁用，也不建議吸煙或最近戒菸的患者使用。在開始治療之前和之後，需要肺功能試驗 (FEV₁) 的測試來確定所有患者的潛在性肺部疾病。

五、合併注射治療 (Combination injectable therapy)

如果基礎胰島素劑量已調整至可接受的空腹血糖值 (或如果劑量 > 0.5 單位 / 公斤 / 天)，但是 A1C 仍然保持在目標值以上，則考慮合併注射治療 (圖二)。當開始合併注射治療時，應

該維持 metformin 治療，而其他口服藥物可以個別停藥以避免不必要的複雜或昂貴的治療處方 (即添加第四種抗高血糖劑)。通常，GLP-1 受體促進劑不應該隨著基礎胰島素的開始而中斷。Sulfonylurea 磺醯脲類，DPP-4 抑制劑和 GLP-1 受體促進劑通常在使用更複雜的基礎胰島素以外的治療處方後停止使用。對於血糖控制不理想的患者，特別是那些需要大劑量胰島素治療的患者，輔助使用 TZD 或 SGLT2 抑制劑可能有助於改善血糖控制並減少所需的胰島素劑量，但應考慮潛在的副作用。

一旦開始使用胰島素治療，根據血糖值和瞭解每個處方的藥物動力學 (模式控制)，在隨餐和基礎胰島素時候調整劑量是很重要的。

研究已經證實了基礎胰島素加上在最大餐食中單次注射速效胰島素，並不比每日兩次注射預混型胰島素，或基礎胰島素加上 GLP-1 受體促進劑注射來的差 (圖二)。基礎胰島素加上 GLP-1 受體促進劑與體重下降和較少的低血糖發生有相關聯，但可能有更少的可耐受性並且耗費較大的成本^{58,59}。在 2016 年 11 月，FDA 核准了兩種不同的每日一次的含有基礎胰島素加上 GLP-1 受體促進劑的固定 - 雙重組合產品：insulin glargine 加上 lixisenatide (例如 Suliqua™) 與 insulin degludec 加上 liraglutide (例如 Xultophy)。

其他強化治療的選擇包括在最大餐之前加入單次速效胰島素類似物注射 (lispro 賴脯胰島素、aspart 門冬氨酸或 glulisine 賴谷胰島素) 或停止基礎胰島素並啟用預混型 (或雙相) 胰島素 (NPH /RI 70/30, 70/30 aspart mix, 75/25 或 50/50 lispro mix) 每天兩次，通常在早餐前和晚餐前。每種方法都有其優點和缺點。例如，醫療照護提供者可能希望在為第二型糖尿病患者設計胰島素治療的啟動和調整計劃時考慮處方的靈活性。與預混型胰島素相比，速效胰島素在膳食計劃方面提供了更大的靈活性。如果一種處方無效 (即基礎胰島素加上 GLP-1 受體促進劑)，可考慮換用其他處方以達到 A1C 目標值 (即基礎胰島素加上單次速效胰島素注射或每日兩次預混型胰島素注射)^{60,61}。人類 RI 和

NPH / RI 預混製劑 (70/30) 分別是速效胰島素類似物和預混胰島素類似物的較低價位的替代物，但是其藥物動力學特徵可能略遜一籌。

圖二概括了這些選項，以及如果需要進一步強化治療的建議，以達到血糖目標。如果患者每天施打兩次預混型胰島素，A1C 仍然高於目標值的話，可以考慮轉換成每天施打三次預混型胰島素類似物 (70/30 aspart mix 門冬胰島素混合物，75/25 或 50/50 lispro mix 賴脯胰島素混合物)。一般來說，每天施打三次預混型胰島素已被發現療效不輸於基礎 - 隨餐胰島素處方注射，而低血糖發生率相似⁶²。如果患者的 A1C 在使用基礎胰島素並且在最大餐前單次注射速效胰島素，仍然高於目標值的話，則建議基礎胰島素之外並在進餐前施打隨餐速效胰島素注射 ≥ 2 次。如果 A1C 沒有達標和 / 或根據其他患者的考量，可考慮將患者從一種處方轉換到另一種處方 (例如，每日施打預混型胰島素三次轉換成基礎 - 隨餐胰島素處方注射或反之亦然)^{60,61}。如果不是禁忌症並且如果可以耐受的話，metformin 應該繼續用於合併注射胰島素治療的患者，以獲得進一步的血糖益處。

結 論

針對成人第二型糖尿病抗高血糖藥物治療的新建議，指出動脈粥樣硬化性心臟血管疾病 (ASCVD) 患者應該從生活方式管理和 metformin 開始，並在考慮藥物的特異性和患者因素後，隨後加入一種被證明可以減少主要不良心臟血管事件和 / 或心臟血管死亡率的藥物。對於大多數的糖尿病患者通常需要一到二種口服藥物或注射降血糖藥物的組合治療，來達到減少副作用的目標。因此醫療團隊應該盡可能讓病患參與所有的處理決定，尊重病患的喜好、需求、價值觀，一起擬訂可用的治療策略，“單一治療策略顯然並不適合所有的病患”！我們不僅要照顧病人，而且要提高其生活品質，建議採用以病人為中心的方法，包括評估療效、低血糖風險、對體重的影響、副作用、費用和患者的偏好。為個別的患者選擇降血糖藥物時，也要考慮其對腎臟的影響效果。改善調適健康的生活

方式，應與任何藥物的治療一起被強調。充分溝通並且尊重病患的價值觀，給予病人最周全的糖尿病照護。

參考文獻

1. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S73-S85.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1) 2009; 28: S13-31.
3. Peters AL, Laffel L, Eds. American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
4. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034-54.
5. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013; 36: 810-6.
6. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized meal-time insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 2016; 39: 1631-4.
7. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015; 38: 1008-15.
8. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336-47.
9. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
10. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 316: 1407-8.
11. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 155-63.
12. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. T1D Exchange Clinic Network. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035-7.

13. Kmiotowicz Z. Insulin pumps improve control and reduce complications in children with type 1 diabetes. *BMJ* 2013; 347: f5154.
14. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824-33.
15. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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.
16. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, 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.
17. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016; 39: 1378-83.
18. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g5459.
19. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008; 25: 442-9.
20. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
21. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 33-44.
22. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38: 2217-25.
23. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, et al. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 2266-73.
24. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53: 809-20.
25. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2241-50.
26. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 597-609.
27. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 221-32.
28. Guo H, Fang C, Huang Y, Pei Y, Chen L, Hu J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 184-91.
29. Yang Y, Chen S, Pan H, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6944.
30. U.S. Food and Drug Administration. SGLT2 inhibitors: drug safety communication - labels to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet], 2015. Available from <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedical-products/ucm475553.htm>. Accessed 3 October 2016.
31. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER, American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 935.
32. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313-24.
33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
35. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 740-51.
36. U.S. Food and Drug Administration. Metformin-containing drugs: drug safety communication - revised warnings for certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. Available from http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedical-Products/ucm494829.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed 3 October 2016.
37. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1754-61.
38. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative

- effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
39. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1227-34.
40. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the management of patients with type 2 diabetes [Internet], 2014. Available from <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>. Accessed 2 November 2017.
41. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. GRADE Study Research Group. Rationale and design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care* 2013; 36: 2254-61.
42. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 623-31.
43. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 385-97.
44. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005613.
45. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-9.
46. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124 (Suppl. C): 57-65.
47. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
48. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269-74.
49. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. EDITION 3 Study Investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386-94.
50. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 366-74.
51. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1142-9.
52. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-32.
53. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30: 1298-304.
54. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 45-56.
55. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464-71.
56. Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human insulin for type 2 diabetes: an effective, less-expensive option. *JAMA* 2017; 318: 23-4.
57. Hua X, Carvalho N, Tew M, Huang ES, Herman WH, Clarke P. Expenditures and prices of antihyperglycemic medications in the United States: 2002-2013. *JAMA* 2016; 315: 1400-2.
58. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763-73.
59. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2228-34.
60. Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghamsi A, Zilov A, Chen JW, Lavalle-González FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim Care Diabetes* 2014; 8: 111-7.
61. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 2013; 68: 28-33.
62. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016; 51: 417-28.
63. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.

64. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2263-74.
65. U.S. Food and Drug Administration. Cycloset [bromocriptine] prescribing information [Internet], 2017.[Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020866s006s0071bl.pdf. Accessed 22 September 2017.
66. U.S. Food and Drug Administration. Welchol [Colesevelam] prescribing information [Internet], 2014. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022362s0071bl.pdf. Accessed 22 September 2017.

Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018

Lyh-Jyh Hao^{1,8}, Ya-Yi Chang¹, Hsiao-Fen Cheng¹, Ming-Der Shi^{2,8}, Chieh-Hui Pan³, Ming-Jui Wu⁴, Chao-Hung Chou⁵, Huay-Ben Pan⁶, Jue-Long Wang⁶, and Chwen-Yi Yang⁷

¹*Department of Endocrinology and Metabolism,*

²*Department of Pathology and Laboratory Medicine,*

³*Department of Pediatrics, ⁴Department of Nephrology,*

⁵*Department of Emergency, ⁶Department of Administration,*

Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch;

⁷*Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center;*

⁸*Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan*

New recommendations for antihyperglycemic therapy for adults with type 2 diabetes have been added to reflect recent cardiovascular outcomes trial (CVOT) data, indicating that people with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) should begin with lifestyle management and metformin and subsequently incorporate an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality after considering drug-specific and patient factors. The algorithm for antihyperglycemic treatment (Fig. 1) was updated to incorporate the new ASCVD recommendation. A new table was added (Table 1) to summarize drug-specific and patient factors of antihyperglycemic agents. Fig. 1 and Table 1 are meant to be used together to guide the choice of antihyperglycemic agents as part of patient-provider shared decision-making. Table 2 was modified to focus on the pharmacology and mechanisms of available glucose-lowering medicines in the U.S. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 92-106)