

糖尿病照護藥物的新發展

唐正乾*,**** 周昌樺** 徐維信*** 蔡東榮****

新樓醫院 *藥劑科 **胃腸科 ***新陳代謝科

****高雄醫學大學 藥學研究所

摘 要

美國糖尿病學會 1997 年放寬糖尿病診斷的暫行標準，以期發現更多潛在的先期「準病患，提早作預防性處置措施，目前糖尿病可說是中老年人的慢性殺手，尤其是 type 2 糖尿病更具威脅。雖然糖尿病發生原因是多重性的，據美國國家糖尿病消化與腎臟病總署「血糖控制與併發症實驗」(DCCT) 的報告，type 1 糖尿病人若能有效控制血糖與糖化血色素的濃度，糖尿病人的微小血管併發症如，眼睛視網膜病變、腎臟病變能有效的降低達 63%。英國前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 的報告，type 2 糖尿病人有效控制血糖濃度，同時有效控制血壓及改善血脂異常，對大血管事故有初發性預防效果。相同的結論：積極的血糖控制，可以有效延緩微小血管併發症的發生；同時良好的生活飲食習慣、適度的運動與避免肥胖，仍舊是糖尿病最好且不可或缺的預防性措施。

由於生物科技的進步，近幾年來，胰島素製劑也有不錯的發展，如速效型胰島素與作為生理基礎胰島素的長效劑型的問世，提供醫師與病患多重選擇。然而長期的注射給藥也是糖尿病患的夢魘，新的無痛式胰島素導入方式更是所有病人的期望，如超音波經皮導入法、經鼻吸入的胰島素噴霧製劑、經口腔黏膜吸收的胰島素噴劑、口服劑型（小腸吸收）的胰島素與經皮膚吸收 (transdermal patches) 的胰島素，業已在臨床試驗中，日後必能成功的造福糖尿病患。

新近上市的數種新的口服糖尿病治療藥品，如 α -配糖酵素抑制劑、meglitinide 衍生物、D-phenylalanine 衍生物與 thiazolidinedione 衍生物；給病人更多的實用性與選擇性，尤其是 thiazolidinedione 類的發展，雖然尚存在一些問題，卻也開拓了糖尿病治療的另一個研究思考空間。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes Mellitus)

胰島素 (Insulin)

磺醯尿素 (Sulfonylurea)

α -配糖酵素抑制劑 (α -glucosidase inhibitor)

雙胍類 (Biguanide)

前言

隨著社會文明，生活水平的高度提昇，高齡人口比例及慢性病患迅速增加，尤其以 type 2 糖尿病最具威脅。2002 年糖尿病高居台灣第四位的死因 1；台灣地區糖尿病盛行率，1978 年每十萬人口 6.5 人，2001 年每十萬人口增至 42.5 人；65~74 歲的老年人口中，竟有百分之十以上罹患糖尿病。1998 年台灣地區糖尿病患者超過 80 萬人，治療糖尿病的花費為 300 億以上，佔健保醫療費用的 11.5%。2001 年在美國有一千七百萬人口罹患糖尿病 2，是美國排名第六的死因，消耗了四百四十億美元的醫療費用，更耗損了五百四十億美元的經濟生產力。預估全球糖尿病人口將因二次大戰後的嬰兒潮人口，在 2010 年後成為高危險群，屆時將增加至二億二千一百萬人。這將是全球公共衛生的定時炸彈，若不事先防範，不僅是醫療體系將瓦解，甚至會造成全球經濟的崩盤。

胰島素阻抗為 type 2 糖尿病發生的主要原因，肇因於臟器脂肪組織釋放過多的游離脂肪酸進入肝門脈循環，導致胰島素阻抗及高胰島素血症 (hyperinsulinemia)；胰島素阻抗不僅降低糖尿病人對胰島素的敏感度 (insulin sensitivity)、增加肝醣釋出，同時產生血糖耐受性 (glucose tolerance) 異常及高胰島素血症，造成病人的高血糖濃度，形成葡萄糖毒性作用 (glucotoxicity)；高胰島素血症會增加糖尿病人游離脂肪酸濃度 (non-esterified fatty acid, NEFA)，形成脂質毒性作用 (lipotoxicity)，造成肥胖、血脂異常、高血壓及動脈粥樣硬化 (atherosclerosis) 等胰島素阻抗現象 (syndrome of insulin resistance)。

美國國家糖尿病消化與腎臟病總署 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) 3,4 所公佈的 Diabetic Control and Complications Trial (DCCT, 1983~1993) 研究報告：Type1 糖尿病人若能有效控制血糖與糖化血色素濃度，可以降低糖尿病人的微小血管 (microvascular) 併發症如，眼睛視網膜病變、腎臟病變及神經病變，降低比例可達 63%。英國前瞻性糖尿病研究 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1977~1997) 5 的報告：Type2 糖尿病人有效控制血糖濃度，可以降低糖尿病人的微小血管併發症；若同時有效控制血壓 (140/80mmHg 以下) 及有效改善血脂異常狀況，對因高胰島素血症造成的動脈粥樣硬化所導致的大血管事故 (macrovascular events 如，心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病、心衰竭、深層血管栓塞及皮膚壞疽等)，有初發性預防 (primary prevention) 的正面評價效果；且對於大血管事故續發性預防 (secondary prevention) 也有益處，惟仍需有更多的證據來證明。

診斷與監測

1997 年美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 公佈正常人與糖尿病診斷之暫行標準 (表一)，重點為放寬糖尿病的診斷標準，將空腹八小時血糖值 $\geq 126\text{mg/dl}$ ($>7\text{mmol/dl}$) 納入，以期提早發現更多「準糖尿病」患者。

ADA 對血糖控制的建議為空腹血糖值 80~120mg/dl (4.4~6.7mmol/dl)，睡前血糖值 100~140mg/dl (5.6~7.8mmol/dl)，且 HbA1c $<7.0\%$ 。但有更多的證據顯示 6 餐後高血糖對糖尿病及其微小血管和大血管的併發症均有重要的影響，糖尿病患如只控制空腹血糖，而餐後血糖控制不佳，心肌梗塞的發生率及死亡率均增加；但加強全面性 (空腹及餐後) 血糖控制，可使 type 2 糖尿病人的心血管事故發生率降低 1/3。近年國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 及美國內分泌學院 (American College of Endocrinology, ACE) 均已將餐後

2 小時血糖列為控制的目標之一（前者<135 mg/dl，後者<140 mg/dl），且建議控制 HbA1c <6.5%。

糖尿病的診斷主要以血糖測定為依據；而糖化蛋白如，糖化血色素（HbA1c）、糖化白蛋白，或果糖胺甚至丙酮酸，都曾被用來做診斷與偵測的依據。其中代表病人長時間血糖控制指標，以糖化血色素最重要；糖化血色素乃紅血球內的血色素與葡萄糖形成不可逆的結合反應，其與平均血糖濃度成正比，且可在任何時段採樣取血，而不受飲食及近日所罹患疾病之影響，因此亦有人建議做為糖尿病之診斷及篩檢工具。不過正常人、葡萄糖耐量異常病人（impaired glucose tolerance, IGT）或糖尿病病人三者之糖化血色素值有極大的分佈重疊區域，在糖尿病的診斷或篩檢上並不比血糖測定來得準確，因而較適合於糖尿病的追蹤檢查，作為血糖控制的重要指標。

有效控制血糖的關鍵，除了嚴謹的飲食攝取及適度運動之外，在於適時且準確的血糖測定及降血糖藥物的使用（表二）。雖然人人都知道控制血糖的重要性，但依美國的一項統計，只有 10% 的病患認真地做血糖控制，原因有三：1. 適時的血糖測定、胰島素注射或服用降血糖藥品，實在繁瑣，很少有人持之以恆；2. 胰島素注射除了痛還真是痛；3. 血糖失控的惡果通常不會立即呈現，因而有意無意的被忽略，直到併發症嚴重到難以收拾。

胰島素製劑

1980 年代後，基因工程合成人類胰島素（recombinant biosynthesis human insulin）的問世，掃除了使用傳統動物胰島素的缺點，然而長期的注射給藥也是糖尿病患的夢魘。目前全球胰島素注射劑每年有二十億美元以上的市場，若有方便又無痛的導入方法，胰島素的需求可能擴增數倍。因而全球的科學家與生技廠商莫不全力投入研發「無痛式胰島素導入器材」⁷：目前市面使用的半植入式胰島素幫浦（insulin pump），至少減輕病人「痛」的恐懼，新的胰島素幫浦更結合血糖監測器裝置（Paradigm system, Medtronic MiniMed），於 2003 年七月獲美國 FDA 許可上市，不僅讓病人疼痛的恐懼減輕，同時更具方便性與安全保障。無針噴射式導入法-----以無針高壓槍將胰島素注入皮膚，使患者不覺疼痛，Injex 30 R（Equidyne systems）已於 2001 年獲美國 FDA 許可上市。超音波經皮導入法-----以超音波將胰島素經皮導入，U-strip R（Encapsulation Systems）為代表產品，此技術日趨成熟不久將可上市。新一代經鼻吸入的胰島素噴霧製劑（Exubera R, phase III, Pfizer）、經口腔黏膜吸收的胰島素噴劑（Oralin R, phase II, Genex Biotech）、口服乳糜劑型（小腸吸收）的胰島素（Macruline R, phase II, Nobex & Glaxo）與經皮膚吸收（transdermal patches）的胰島素貼片（BIPHASIX R microencapsulation system, Helix），業已在臨床試驗中，希望日後能成功造福糖尿病患。

近年來有四種新的胰島素製劑上市 8~13，包括速效型 insulin lispro（Humalog R, Eli Lilly）、insulin aspart（Novolog R, Novo Nordisk）及長效型胰島素 insulin glargine（Lantus R, Aventis）、insulin detemir（NN304, Novo Nordisk 歐洲上市），這四種新的胰島素製劑是為「modified insulin」，乃些微改變或置換 insulin 胺基酸排序。以往市面上的短效型胰島素（regular insulin, RI）製劑，經注入體內大抵約一小時左右，才會由所凝聚成的六聚體（hexamer）或四聚體（tetramer）解離為具有藥效的單體胰島素，與正常人用餐後血中胰島素

急升遽降的作用模式不盡相同。新的速效型胰島素 8~10 (insulin lispro、insulin aspart) 為單體胰島素製劑，具有不凝聚、藥效快速(起始作用時間約 15 分，最大作用時間<1 小時) 且作用期短 (半衰期約 1 小時)，類似正常人體進食後的胰島素分泌特性，低血糖發生的機率也比 RI 低，對糖尿病的治疗是很好的另類選擇。

以往的長效型胰島素製劑，囿於藥動學的特性，無法塑造出類似人體正常生理(非進食時)胰島素分泌曲線；新的長效型胰島素 (insulin glargine) 10~13，利用胰島素在等電點 (isoelectric point) 有結晶沉澱析出的特性，將正電荷加入胰島素製劑中使呈偏酸性 (pH3~4)，皮下注射後會沉澱於皮下組織，緩慢 (約 24 小時) 而平穩釋出。Insulin detemir 9 為胰島素與水溶性脂肪酸結合之可溶性長效型胰島素製劑，皮下注射後，在體內與血漿白蛋白結合，緩慢而平穩的釋出胰島素，作用時間可達 24 小時以上。理論上兩者均可塑造出類似人體正常生理胰島素分泌曲線。在比較 insulin glargine、insulin detemir、NPH、ultralente insulin 與 RI 的併用療法 (combination therapy) 所做的臨床報告 11~13，insulin glargine 與 insulin detemir 有較佳的血糖控制、較低的體重增加與夜間低血糖發生率，但 insulin glargine 製劑呈偏酸性且皮下注射後形成沉澱，因而注射部位疼痛較為明顯。

口服降血糖藥

近年來有不少新的口服降血糖藥品上市，依化學結構大致可分六類 14~16，1.磺醯尿素類 (sulfonylurea, SU)；2.meglitinide 類；3.D-phenylalanine 衍生物；4.雙胍類 (biguanide, BG)；5. α -配糖酵素抑制劑 (α -glucosidase inhibitor, AGI)；6.thiazolidinedione (TZD) 類。不同的降血糖藥物各有其不同的藥學特性與療效 (表三) 13,14，分別敘訴如下。

SU 已使用了五十年，它能刺激存在於 β 細胞膜上的 SU 接受器 (140 kDa)，關閉 ATP-sensitive K^+ channel，使鈣離子流入，刺激分泌更多胰島素；另外 6,16SU 亦被認為可抑制胰島 α 細胞分泌昇糖素 (glucagon)，因而減少肝醣之釋出，有效的降低空腹血糖。同時有些學者認為 SU 不但在胰臟作用 (刺激胰島素及抑制昇糖素的分泌)，也作用在其他組織，包括：減少肝臟對胰島素之廓清作用 (因此可有較多胰島素在週邊組織作用)，及增加細胞對胰島素敏感度。SU 直接增加胰島素與接受器之結合及結合後 (post-binding) 的作用，降低葡萄糖毒性作用及減少脂質毒性作用因而降低血糖濃度，間接加強胰島素週邊作用。適合非肥胖型且 β 細胞尚具功能的患者服用 (肥胖型患者通常有胰島素分泌過多情形，因而不需再刺激其分泌胰島素)。綜合臨床報告，SU 療效平均降低 HbA1c 1~2%；主要的藥物不良反應為病人平均體重增加 2~5 公斤；老年人、腎臟功能不佳者及用餐不正常者容易引發低血糖反應。

目前使用的 SU 以第二代為主，其中 gliclazide 的代謝物沒有降血糖活性 16，且有抗血小板凝集及血液凝固作用，因此對糖尿病併血管病變者如糖尿病視網膜病變之病人有較佳療效，且主要鍵結在 β 細胞之 SU 接受器，在心臟血管內之 SU 接受器結合力較弱，因此對心血管影響較小；gliclazide 被證實具血液動力學上減緩心血管病變併發症的效果。Glimepiride (Amaryl R, Hoechst) 為新近上市長效型降血糖藥品，它與 SU 接受器結合部位 (65 kDa)，且較具專一性 (主要作用在 β 細胞之 SU 接受器)，因此對心臟血管的影響也較少；對改善胰島素敏感度也有效果，因此不易引起病患體重增加。Glimepiride 生體可用率幾達 100%；就如同大多數的 SU 一樣，glimepiride 經肝臟 CYP2C9 酵素代謝，由腎臟排除，半衰期 5~9 小時。

據統計，有 20~30% 的 type 2 DM 病人在首次使用 SU 類藥品治療時 6,14-15，可能發生藥品失效或葡萄糖毒性作用。同時，病患使用 SU 類藥品治療時，由於長期暴露於 SU 高血濃度之環境下，會減少 (down-regulate) β 細胞之 SU 接受器之數目，反而使胰島素分泌減少，血糖控制更差，因而產生胰島素阻抗的情形，據統計平均每年約有 5~10% 續發性藥物失效率，造成病患血糖控制不良，故糖尿病患者使用此類藥品約 3~10 年後可能會 SU 藥品完全失效。Meglitinide 與 D-phenylalanine 衍生物 15-18，結構與 SU 不同，但卻也刺激 β 細胞，為另類非磺醯尿素類 (non-SU) 藥品。Repaglinide (Novonorm R, Novo Nordisk) 屬 meglitinide，能與 β 細胞膜一些非-SU 接受器結合 (36 kDa, non-SU receptor)，關閉 ATP-sensitive K⁺ 通道，因而促進胰島素的分泌，但須有葡萄糖存在方能發揮作用，因此務必進餐效果才顯出。所謂「one meal one dose, no meal no dose」即是它的特色。Repaglinide 於飯前 15 分鐘服用，30~60 分鐘達最高血中濃度，半衰期僅約 1 小時，主要經肝臟代謝 (92%)，膽汁排除，且代謝物不具活性，平均療效降低 HbA1c 1.7~1.9%。

Nateglinide (Starlix R, Novartis) 18 屬 D-phenylalanine，化學結構為胺基酸衍生物，藥動學參數與 repaglinide 相似，主要經腎臟排除，服用後到達最高血中濃度時間較快，較符合人體進食後胰島素分泌的生理反應，唯降血糖療效較 repaglinide 低，平均降低 HbA1c 0.6~1.0%。Biguanide 類僅 metformin 被臨床使用 14-16,19 (buformin 與 phenformin 因乳酸毒症，而較少使用)，作用機轉為藉由降低食慾、延緩腸道吸收葡萄糖、促進葡萄糖在腸道之厭氧性分解作用、抑制肝臟糖質分解生成葡萄糖作用、促進週邊組織對葡萄糖的利用及提高胰島素受體的感受度，能夠降低糖尿病患的血糖值，平均降低 HbA1c 1.0~2.0%。但對「非糖尿病人」的正常血糖值幾不受影響，單一藥品治療時低血糖的情形很少發生。

近年來研究發現 20-22，metformin 能激化肝臟與肌肉細胞之 AMP 活性蛋白活化酉每 (AMP-activated protein kinase, AMPK)，使 AMPK 支端的蘇胺酸 (threonine) 磷酸化作用，導致細胞內 AMP:ATP ratio 升高，改變細胞內能量狀態。激化肌肉 (主要為 AMP- $\alpha 2$) 細胞內的葡萄糖輸送蛋白 GLUT4 跑到細胞表面來參與輸送工作，使細胞表面之葡萄糖輸送蛋白量顯著增加，讓更多葡萄糖分子進入細胞作工；同時激化肌肉與肝臟組織脂肪酸的氧化反應及抑制肝臟細胞的醣質分解作用；也會促使一氧化氮合成酉每 (NO synthase) 增加 23，改善心血管內皮功能。Metformin 有降低三酸甘油酯 (TG) 與低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇，增加高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇的作用，且體重會減輕 (至少不會增加體重)，因此 UKPDS 建議為肥胖型糖尿病人 (body mass index >25 kg/m²) 首選藥品。由於主要副作用為葡萄糖在腸道之厭氧性分解作用會產生乳酸鹽 (lactate)，易造成乳酸中毒致死，對於老人 (65 歲以上) 或併有心、肺、肝、腎功能不佳者，均應特別注意。其他可能不良反應有腸胃道症狀，偶而也會因維他命 B12 的吸收不良而導致貧血及週邊神經症狀；至於 type1 糖尿病人，因本身即有酮酸中毒之傾向，使用 metformin 更會增加酸中毒之危險而應禁用。

Acarbose (Glucobay R, Bayer)、miglitol (Glyset R, Pharmacia & Upjohn) 與 voglibose (Basen R, Takeda) 為糖酉每抑制劑 14~16,19 目前上市藥品，具抑制胰臟 α -amylase 及可逆性競爭小腸內之 α -glucosidase 與 hydrolase 之作用，抑制碳水化合物在腸道前端之分解及吸收，導致腸道後段 L 細胞之 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 的釋放，GLP-1 可延遲胃的排空、抑制食慾、及促進 β 細胞對葡萄糖敏感度，因而有效降低餐後血糖及胰島素濃度，減少動脈粥樣硬化危

險因子。一般而言，此類藥品約可降低空腹血糖 20~30 mg/dl，餐後血糖 70~ 80 mg/dl，平均降低 HbA1c 0.5~ 1.0%，且對高澱粉食物（碳水化合物佔總熱量 50%以上）的病人，效果益加明顯。口服後不到 2%被吸收，因而全身性副作用少，主要為腹脹或偶爾腹瀉。單一藥品治療時不會發生低血糖反應。但當併用其他降血糖藥物而發生低血糖時，不可口服蔗糖、糖果或果汁取代葡萄糖，因 AGI 會延緩多糖類轉化為葡萄糖。

TZD 為最近頗受重視的藥品 24-26，由於曾有嚴重肝毒性反應報告，目前僅 rosiglitazone (Avandia R, Glaxo Smithkline) 與 pioglitazone (Actos R, Takeda) 被許可使用，rosiglitazone 經 CYP2C8 與 2C9 酵素代謝，pioglitazone 經 CYP3A4 酵素代謝。此類藥品主要作用於脂肪組織、肌肉與大腸之調控脂肪細胞分化的核轉錄因子 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 的核接受器，機轉為促進肌肉與脂肪組織接受體之胰島素活性，使細胞內葡萄糖運輸蛋白 GLUT1 及 GLUT4 增加，將葡萄糖帶進細胞內代謝。為胰島素接受體的增敏劑。此外，研究指出 21,26 rosiglitazone 也會活化 AMPK，使脂肪酸運輸蛋白及結合蛋白也增加，讓游離脂肪酸進入細胞，因此增強胰島素的敏感性，也使皮下脂肪增加及體重稍微上升；lipoprotein lipase 的活性也增加因而促進三酸甘油脂的代謝。研究顯示 22~26 TZD 增高 HDL 膽固醇與 LDL 膽固醇及減低高胰島素血症。另外，TZD 活化內皮細胞 PPAR- γ ，降低內皮素 (endothelin-1) 的合成及分泌（內皮素會干擾胰島素的作用及升高血壓），因此可有效的減低胰島素阻抗及降低血壓。

最近發現脂肪組織不止釋放脂肪酸，還會分泌細胞激素 (cytokine) 25,26，包括瘦質素 (leptin)、腫瘤壞死因子 (TNF- α)、血管張力素 (angiotensin)、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、adipsin、阻抗素(resistin)及脂網素(adiponectin) 等都與胰島素阻抗有關。研究發現 27-28，肥胖、糖尿病、血脂異常及高尿酸者，血中 adiponectin 基因蛋白質濃度明顯偏低，血中 adiponectin 愈低的人，胰島素阻抗性愈高，意謂著這類人對胰島素的利用效率不好。Adiponectin 被證實 29 會抑制吞噬細胞之活化，減低動脈致粥樣瘤 (atherogenesis) 病程，故血中 adiponectin 濃度愈高，冠狀動脈硬化的風險就愈低。研究指出 type2 糖尿病人服用 rosiglitazone 可改善血管內皮細胞功能降低發炎指數 CRP (C-reactive protein)、endothelin-1 及 PAI-1 30-31 濃度；同時增加 adiponectin 血中濃度，對心血管疾病病程的預防有正面的意義。

TZD 適用於肥胖或出現胰島素阻抗性的病人，平均降低 HbA1c 1.1~1.5%。主要副作用為血漿體積擴散 (expansion) 引起的貧血與末梢水腫及皮下脂肪組織發育 (development) 與重新分布導致的體重增加，對鬱血性心臟疾病與肝臟機能不良患者應謹慎使用。

結語

空腹高血糖主要與肝臟的醣質分解生成葡萄糖有關，餐後高血糖大部分是肌肉與脂肪細胞的胰島素阻抗有關 32，目前較常使用的降血糖藥品，其藥理作用機轉各不相同，對於糖尿病的治療方式提供了理論基礎 (圖一)，但是何種治療方式能對病患的療效，得到最佳的控制，尚無定論。合理的結論為，對多數病患而言，可用於治療的藥品種類愈多愈有選擇性與正面結果；兩種 (或以上) 不同作用機轉的降血糖藥品併用，可能比單一藥品的療效，有更不錯的療效評價。研究指出睡前 (at bedtime) 注射長效型胰島素製劑 insulin glargine 或 insulin

detemir，可有效減少降血糖藥品日間使用劑量的一半以上，同時夜間低血糖的發生率也明顯降低。

參考文獻

- 1.行政院衛生署 <http://www.doh.gov.tw>.
- 2.American Diabetes Associate <http://www.diabetes.org>.
- 3.National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases <http://www.hiddk.nih.gov>.
- 4.Genuth S, Lipps J, Lorenzi G, et al. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002; 287: 2563-9.
- 5.Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999; 281: 2005-12.
- 6.林興中。2003 年口服抗糖尿病藥物新知 <http://www.vghks.gov.tw/meta/>.
- 7.U. S. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov>.
- 8.唐正乾。新的胰島素製劑。當代醫學 2002; 29: 221-3.
- 9.Kaku K, Matsuda M, Urae A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, a rapid-action analog of human insulin,in healthy japanese volunteers. Diabetes Res Clin Pract 2000; 49: 119-26.
- 10.Heinemann L, Heise T. Clinical effects and pharmacodynamic of insulin analogs- lispro,aspart and glargin. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 597-604.
- 11.Rosenstock J, Park G, et al. Basal insulin glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. Diabetes Care 2000; 23: 1137-53.
- 12.Barlocco D. Insulin detemir. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 449-54.
- 13.Ellmerer M. Hamilton-Wessler M, Kim SP, et al. Mechanism of action in vitro of slow-acting insulin analog 0346. Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2256-62.
- 14.Hannele Y J. Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: S77-81.
- 15.Rendell MS, Kirchain WR. Pharmacotherapy of type 2 Diabetes Mellitus. Ann Pharmacother 2000; 34: 878-95.
- 16.Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes- scientific review. JAMA 2002; 287: 360-72.
- 17.Kalbag J B, Walter Y H, Nedelman J R, McLeod J F. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. Diabetes Care 2001; 24: 73-5.
- 18.Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. Diabetes Care 2000; 23: 202-6.
- 19.Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18:

S70-6.

20. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074-81.
21. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226-32.
22. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes* 2002; 51: 2420-5.
23. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-7.
24. Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57: 921-4.
25. Blicke JF. Thiazolidinediones: clinical data and perspectives. *Diabetes Metab* 2001; 27: 279-83.
26. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) deficiency and PPAR gamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 41245-54.
27. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.
28. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-9.
29. Masoudi FA, Wang YF, Inzucchi SE, et al. Metformin and thiazolidinedione use in medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-5.
30. Dios ST, Bruemmer D, Dilley RJ, et al. Inhibitory activity of clinical thiazolidinedione peroxisome proliferator activating receptor-gamma ligands toward internal mammary artery, radial artery, and saphenous vein smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2003; 107: 2548-50.
31. Viberti GC. Rosiglitazone: potential beneficial impact on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 128-34.
32. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 614-9.

表一：糖尿病診斷之暫行標準

	症狀	空腹血糖值*	任意血糖值	飯後 2 小時血糖值	葡萄糖耐受試驗(OGTT)
正常人	無	< 110mg/dl	< 110mg/dl	< 140mg/dl	< 140mg/dl
葡萄糖耐量異常+	症狀	大多無		≥ 140mg/dl	≥ 140mg/dl
糖尿病人+	多飲、多食、多尿，體重減少	≥ 126mg/dl	≥ 200mg/dl	< 200mg/dl	< 200mg/dl
			≥ 200mg/dl	≥ 200mg/dl	≥ 200mg/dl

*空腹-至少禁食 8 小時

+建議必須另日再用以上任何一點檢測，確定診斷。

表二：降血糖藥物

增加胰島素之濃度

Sulfonylurea

第一代 carbutamide、tolazamide、tolbutamide、chlorpropamide

第二代 glibenclamide、glipizide、gliclazide、glimepiride*

Meglitinide..... repaglinide

D-phenylalanine nateglinide

Insulin...lispro、aspart、RI、mixtard、lente、NPH、ultralente、glargine、detemir

抑制肝臟糖質分解及改善標的細胞胰島素感受度

Biguanide.....metformin、phenformin+、buformin #

抑制多糖分解與延緩葡萄糖吸收

α -glucosidase inhibitor.....acarbose、miglitol、voglibose

降低胰島素的阻抗，改善胰島素接受體感受度

Thiazolidinedione rosiglitazone、pioglitazone

*有謂第三代 +中國大陸仍有使用 #西歐各國除西班牙外皆已禁用

表三：降血糖藥物特性與療效

	平均降低 HbA1c(%)	作用點	對血糖影響	適合病患
Insulin			降低餐後與 24 小時均值	Type1 DM 及胰島素阻抗病患
Sulfonylurea	1.0~2.0	β -細胞	降低空腹與 24 小時均值	新近診斷病患
Meglitinide	1.7~1.9	β -細胞	降低餐後值	餐後血糖偏高且新近診斷
D-phenylalanine	0.6~1.0	β -細胞	降低餐後值	餐後血糖偏高且新近診斷
Biguanide	1.0~2.0	肝臟與肌肉	降低空腹與 24 小時均值	肥胖且新近診斷病患
α -glucosidase inhibitor	0.5~1.0	腸道	降低餐後值	餐後血糖偏高且新近診斷
Thiazolidinedione	1.1~1.5	脂肪與肌肉	降低空腹與餐後值	肥胖且胰島素阻抗

New Medication Approaches of Diabetes Mellitus Care

Chang- Chen Tang^{1,4}, Chang- Hua Chou², Wei- Sin Hsu³, and Tong- Rong Tsai⁴

¹Pharmacy, ²Gastroenterology, ³Endocrinology, Sin- Lau Hospital, Tainan, Taiwan

⁴Graduate Institute of Pharmaceutical Sciences,

Kaohsiung Medical University, Taiwan

The population of Diabetes Mellitus in most countries, especially type2 diabetes, is increasing. It has been estimated that diabetes will affect 220 million people by 2010. The American Diabetes Associate (ADA) was slightly modified the clinical diagnosis to type1, type2 diabetes, and provided extensive documents, references, scientific rationale, and recommendations for the treatment of Diabetes in 1997. According to the Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) in patients with type1 diabetes, demonstrated that, the value of tight glycemic control, plasma sugar and glycosylated hemoglobin (HbA1c), in significance delaying the onset and slowing the progression of serious long-term diabetic microvascular complications, including retinopathy, nephropathy by as much as 63 percent. Lately the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrated that, tight blood glucose control in patients with type2 diabetes, significantly reduces the complications of diabetic eye and kidney damage. Mean while tight control of both blood pressure and dyslipidemia significantly primary prevent the risks of death from macrovascular events associated with diabetes, coronary heart disease, stroke and the other major blood vessels damage. Recently, there are 4 new insulin analogs developed via recombinant DNA technology, are marketing. The rapid-acting insulin preparations, insulin lispro, insulin aspart, and long-acting insulin preparations, insulin glargine, insulin detemir are available for clinical use. Results from a recent comparative study indicate that insulin glargine or insulin detemir plus oral therapy may provide better post-dinner glucose control as well as less symptomatic and nocturnal hypoglycemia than oral therapy combined with NPH insulin in patients with type2 diabetes. There are also other kinds of insulin preparations developed, including pills, patches, and puffs slowly making their way down the pipeline. There are 6 classes of oral antidiabetic agents available for clinical use, including sulfonylureas, meglitinide derivatives, D-phenylalanine derivatives, α -glucosidase inhibitor, biguanide, and thiazolidinedione derivatives. Even though thiazolidinedione derivatives have shown some serious side effects of hepatotoxicity, the development of thiazolidinedione derivatives is an important researching area for oral antidiabetic agent in future. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 215-223)