

成大醫院藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

增泌素(Incretin)類藥物治療 第2型糖尿病之臨床實證

蕭淑華、歐弘毅*、吳達仁*

在二十世紀末英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, 簡稱 UKPDS)證實降低血糖與糖化血色素能改善糖尿病特有的微細血管慢性併發症，強化數十年來第2型糖尿病降血糖治療之合理性。然而該研究也顯示面對第2型糖尿病的傳統治療有數個重要主題有待進一步探討：(1)即使積極治療仍未能有效制止糖化血色素持續惡化，仍然期待治療新藥出現，以求更週全之治療。藥物治療方面，近年來已經開發出「胰島素增敏劑」，如：thiazolidinediones (TZDs)類藥物與「餐後高血糖治療劑」，如：alpha-glucosidase inhibitors 類及 meglitinides 類藥物。雖然實驗室證據顯示這些新型藥劑比傳統治療更能延緩胰島衰竭，然而臨床經驗告訴我們的也是不足以完全照顧所有病患。(2)傳統治療併發低血糖與體重增加之困擾，雖然 TZDs 類新藥延緩傳統口服藥劑治療失效的時間，在低血糖與體重增加仍然是個困擾。我們面對第2型糖尿病的威脅，仍須找尋更週全的療法。

早在二十世紀早期就發現來自胃腸道的訊息會調節胰島荷爾蒙的分泌，稱為腸胰島軸(enteroinsular axis)概念。這種來自腸道的

本期要目

- 增泌素(Incretin)類藥物治療第2型糖尿病之臨床實證……………蕭淑華、歐弘毅、吳達仁
- 流行性感冒……………蔡慧盈
- 新藥通知……………藥品諮詢組

荷爾蒙具有加強葡萄糖依賴性之胰島素分泌，稱增泌素(cretin)。增泌素效應產生之胰島素佔了餐後胰島素的分泌總量的50%左右。已知的增泌素至少有兩種：(1)葡萄糖依賴性促胰島多肽肽(glucose dependent insulinotropic polypeptide)或亦曾被命名為胃抑素(gastric inhibitory polypeptide)，簡稱GIP。(2)類昇糖素肽肽-1 (Glucagon-like peptide-1，簡稱GLP-1)。研究發現第2型糖尿病人餐後誘發的GLP-1分泌，呈有意義的減少，因此造成了第2型糖尿病人較差的增泌素效應。第2型糖尿病的腸胰島軸異常是傳統治療未能修護之處，形成「血糖-胰島-神經-腸胃道」間訊息失聯的狀況。這也可能是傳統治療造成低血糖與體重增加之主因。GLP-1的葡萄糖依賴性胰島素分泌作用以及對胰島β細胞諸多正面效應，加上抑制胃排空與中樞神經系統減少食物攝取等胰臟外效應(Extrapankreatic effect)，大家期待它將有助益第2型糖尿病患病理之正常化。

GLP-1之生理功能：胰島與胰臟外之效應

GLP-1 對胰島之生理功能主要有：(1) GLP-1 刺激胰島以促進胰島素的分泌。(2) GLP-1 減緩胰島 β 細胞凋亡(apoptosis)。(3) 經由 GLP-1 誘導細胞生長增生以及促進胰管組織分化成分泌胰島素的細胞，所以 GLP-1 可以增加胰島細胞量。(4) GLP-1 抑制昇糖素分泌。

胰臟外效應是 GLP-1 之另一代謝調節上非常重要的環節。這些包括：(1)GLP-1 會使胃鬆弛，延遲胃排空。在糖尿病患者以及非糖尿病患者都會減緩飯後血糖上升。(2)在中樞神經系統存在 GLP-1 的結合位置。將 GLP-1 打入老鼠腦室後，會減少老鼠對食物攝取。(3)最近在動物與人的研究顯示 GLP-1 可以利鈉、降血壓、增加心肌葡萄糖攝取、防範心肌於缺血/再灌流(ischemia/reperfusion)過程中之傷害、與改善內皮細胞功能等作用。所以，GLP-1 在心血管系統可能扮演著多重保護的角色。

增泌素類藥物治療學的發展

第 2 型糖尿病人之增泌素效應喪失或嚴重受損。進一步分析顯示：第 2 型糖尿病增泌素效應較差的原因在於 GLP-1 分泌不足，而 GIP 之分泌並未減少。GLP-1 一旦釋放至血液循環中，幾分鐘內很快會被血管內絲氨酸蛋白酶(endovascular serine protease) dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)從 N 端代謝切除掉兩個 N 端的胺基酸，形成無活性產物 GLP-1 (9-36 amide)，它們也就失去促胰島素分泌作用。最近幾年來發展出的 GLP-1 類藥物有兩大類：一是 GLP-1 受體激動劑，它也就是 GLP-1 擬似物且可抵抗 DPP IV 之分解者。例如 Exenatide 是自然界不受 DPP IV 分解的 GLP-1 受體激動劑。另也可藉由人工修飾 peptide 構造，或者把脂肪酸鏈(fatty acid

chain)加入 peptide 構造中，這樣 GLP-1 受體激動劑就不容易被 DPP IV 分解，而獲得較持久藥效；另一類是藉由 DPP IV 抑制劑而延長病患體內 GLP-1 的血清半衰期和作用，如：Vildagliptin (LAF-237) 與 Sitagliptin (MK-0431)。雖然 DPP IV 抑制劑具有可以口服的方便性，但是 DPP IV 並不是對 GLP-1 專一性分解酵素，臨床上必須再進一步的觀察其副作用。

增泌素類藥物的臨床實證

Exenatide (Byetta®)

美國 FDA 2005 年已經核可 Exenatide (Byetta®)用於治療第 2 型糖尿病。至少已有文獻發表 3 個第三期臨床試驗結果，這 3 個臨床試驗都是為時 30 週三盲或雙盲隨機平行對照試驗，分別以磺胺基嘧啶類(Sulfonylureas)單一治療、或雙胍類藥物(Metformin)單一治療、或磺胺基嘧啶類合併雙胍類治療後，仍然 $HbA_{1c} > 7\%$ 之第 2 型糖尿病患者。所有病人維持原先之治療外，隨機分配到安慰劑(placebo)、Exenatide 5 μg twice daily、或 Exenatide 10 μg twice daily 三組治療(表一)。

在上述三個臨床試驗主要的藥物不良反應都是輕度到中度的腸胃症狀，大多數為噁心，這些症狀隨著時間逐漸會改善。低血糖的發生也會增加，這與磺胺基嘧啶類使用的劑量有關。大致上病人對 Exenatide 忍受性良好。這三個臨床試驗結束後，三個治療組再進行解盲後 52 週展延試驗。即病人經 4 週 Exenatide 5 μg twice daily 治療，接著改為 Exenatide 10 μg twice daily 一直到 52 週結束。82 週後，可達成 $HbA_{1c} \leq 7\%$ 的比率，三組分別為 51% (10 μg 治療組)、49% (5 μg 治療組)、與 47% (placebo 組)。體重變化呈現

持續減輕平均值達 $-4.5 \text{ kg} \pm 0.5 \text{ kg}$ 。另外有一項 146 位已經完成 2 年治療的次組分析顯示： HbA_{1c} 變化平均在 $-1.2 \pm 0.1\%$ ；體重變化呈現平均值達 $-5.5 \pm 0.5 \text{ kg}$ 。另外有 265 位完成 82 週治療期的心血管病風險因子分析顯示：82 週治療期後，除了 HbA_{1c} 變化 $-1.2 \pm 0.1\%$ 與體重變化 $-4.6 \pm 0.3 \text{ kg}$ 外，血脂肪變化為： triglyceride -36.94 mg/dl (95%CI $-55.96 \sim -17.91$)， total cholesterol -2.52 mg/dl (95%CI $-6.43 \sim +1.39$)，與 HDL-C $+4.46 \text{ mg/dl}$ (95%CI $+3.64 \sim +5.27$)。血壓變化：收縮壓 -1.48 mmHg (95% CI $-3.46 \sim +0.51$)；而舒張壓 -3.24 mmHg (95% CI $-4.37 \sim -2.10$)。顯然，血脂肪與血壓都有正面的變化。

另外有一研究以磺胺脲素劑併雙胍類治療仍然控制不良之第 2 型糖尿病的病人，再給予 Exenatide 或 Insulin glargine 作比較研究：283 位以 Exenatide $10 \mu\text{g}$ twice daily 及 268 位以 Insulin glargine once daily 治療。經 26 週治療期後，Exenatide 與 Insulin glargine 達成 $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ (48% vs 46%)或 $\text{HbA}_{1c} \leq 6.5\%$ (32% vs 25%)均無差別。體重變化 Exenatide 治療組平均減少 $2.3 \pm 0.2 \text{ kg}$ ；而 Insulin glargine 治療組體重變化為平均增加 $1.8 \pm 0.2 \text{ kg}$ ($p < 0.001$)。

Liraglutide

由於起步稍慢，尚未取得美國 FDA 核可。少數小型短期臨床試驗證實可降低餐前餐後血糖、抑制胃排空、以及抑制昇糖素的分泌等藥理學作用。少數藥物動力學研究顯示 Liraglutide 可以每日一次皮下注射給藥，劑量由 0.045、0.225、0.45、0.6、0.75 mg 或 Metformin 1000 mg bid 的研究顯示 Liraglutide 要達到 Metformin 的療效，使用 0.045 mg 與 0.225 mg 是不足的。對 HbA_{1c} 之變化分別為 $+1.28\%$ ， $+0.86\%$ ， $+0.22\%$ ，

$+0.16\%$ ， $+0.30\%$ 及 $+0.09\%$ (Metformin 組)。短期研究顯示安全性與忍受性良好，維仍待中長期臨床試驗實證。

DPP IV 抑制劑(DPP IV inhibitors)

Sitagliptin (Januvia®)

2006 年 10 月取得美國 FDA 核可治療第 2 型糖尿病。有 2 個 Sitagliptin 單獨治療臨床試驗：一為 24 週($n=473$)、一為時 18 週($n=296$) 雙盲隨機平行對照試驗，對象是輕到中度 (HbA_{1c} 介於 $7.0\% \sim 10.0\%$ (平均 8.0%))之第 2 型糖尿病人。Sitagliptin 降低血糖幅度與原先 HbA_{1c} 高低有關。總和 2 個臨床試驗：在輕度($\text{HbA}_{1c} < 8.0\%$, $n=441$)、中度($8.0\% \leq \text{HbA}_{1c} < 9.0\%$, $n=239$)，重度($\text{HbA}_{1c} \geq 9.0\%$, $n=119$) 高血糖經 18 週治療之改善程度分別為 -0.6% 、 -0.7% 、與 -1.4% ($p < 0.001$)。

另有 1 個為時 24 週 Sitagliptin 100 mg once daily (add-on therapy)的雙盲隨機平行對照試驗：原來以雙胍 Metformin 單獨治療或 Pioglitazone 單獨治仍然控制不良之第 2 型糖尿病的病人，加上 Sitagliptin 或 placebo 比較：Metformin 組 HbA_{1c} 減少 -0.7% ($p < 0.001$)；而 Pioglitazone 組則 HbA_{1c} 減少 -0.7% ($p < 0.01$)。可達成 $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ 的比率：Metformin 組分別為 Sitagliptin 47% 與 placebo 9% ($P < 0.001$)。Pioglitazone 組分別為 Sitagliptin 45%與 placebo 23% ($P < 0.001$)。

血糖變化的研究在 24 週對 Metformin 單獨治療失敗加上 Sitagliptin 100 mg qd 有效地降低空腹血糖 25 mg/dl 與餐後血糖 51 mg/dl ($P < 0.001$)。24 週 Sitagliptin 單獨治療研究顯示體重變化 -0.2 kg (vs -1.1 kg in placebo)；另一 Metformin add-on therapy 研究顯示體重減少 0.7 kg (vs 0.6 kg in placebo)。低血糖發生率與 placebo 相似。主要的藥物不良反應是鼻塞、流鼻水、咽喉痛、上呼吸道感染、與

頭痛。腸胃道症狀有：腹痛、噁心、與腹瀉，其發生率均與 placebo 相似。

Vildagliptin (Galvus®)

Vildagliptin 於 2006 年 3 月送審，正等待美國 FDA 核可。一個為時 12 週雙盲隨機試驗以 279 位第 2 型糖尿病人接受不同劑量分別為 5 mg twice daily、25 mg、50 mg、或 100 mg once daily 之 Vildagliptin 或 placebo。隨劑量增加，HbA_{1c} 之改善程度漸增。與 placebo 比較：Vildagliptin 50 mg qd 及 100 mg qd 兩組 HbA_{1c} 之降低達統計意義。Vildagliptin 50 mg qd 治療組餐後 4 小時血糖有意義降低；Vildagliptin 100 mg qd 治療組餐後 4 小時胰島素值有意義升高。β 細胞功能以 HOMA-B 測定在 Vildagliptin 100 mg qd 治療組有意義升高。Vildagliptin 100 mg qd 治療劑量的安全性與忍受度良好，藥物不良反應與 placebo 無差異。

最近發表 1 個為 12 週 Vildagliptin 25 mg bid (n=70) 單獨治療第 2 型糖尿病人的雙盲隨機對照試驗：Vildagliptin 組與基礎值(平均 HbA_{1c} = 8.0%)比較，HbA_{1c} 會減少 (-0.6%)。若是就基礎值 HbA_{1c} 8.0~9.5% 的病人而言，HbA_{1c} 減少可達 -1.2%。Vildagliptin 有效地降低空腹血糖 20 ± 7 mg/dl ($p = 0.0043$) 與餐後血糖 34 ± 9 mg/dl ($P < 0.0001$)。Vildagliptin 治療對體重變化與空腹血脂變化算是中性。藥物不良反應與 placebo 無差異。

結論

增泌素類藥物兼具對胰島與胰臟外之諸多功能，補足現有第 2 型糖尿病治療藥物之缺陷。現階段臨床實證 GLP-1 受體激動劑類與 DPP IV 抑制劑類對第 2 型糖尿病血糖之療效。雖然 DPP IV 抑制劑具有可以口服給藥的方便性，現有數據顯示 GLP-1 受體激動

劑 Exenatide 對體重減輕、血脂肪與血壓的降低的效應較明確；而 DPP IV 抑制劑治療對這方面的效應算是中性的。相對地，Exenatide 腸胃道症狀的副作用顯著增加，而 DPP IV 抑制劑則不明顯。增泌素類藥物即將使用於臨床治療，然而對第 2 型糖尿病的心血管疾病風險與死亡風險的影響，則仍待長期臨床試驗實證。

參考文獻

1. UKPDS Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit-Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N*

Engl J Med 2006; 355: 2427-43.

5. Vahl T, D'Alessio D. Enteroinsular signaling: perspectives on the role of the gastrointestinal hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulintropic

poly-peptide in normal and abnormal glucose metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6: 461-8.

表一、Exenatide (Byetta[®]) 臨床試驗比較

Meier JJ., 2003	SU+Exenatide 10 µg	SU+Exenatide 5 µg	SU+Placebo	
30 週後 HbA _{1c} 變化	-0.86 ± 0.11%	-0.46 ± 0.12%	0.12 ± 0.09%	
達 HbA _{1c} ≤ 7% 的比率	41%	33%	9%	(P < 0.001)
體重變化 (vs Placebo)	-1.6 ± 0.3 kg	-	-	(P < 0.05)
Buse JB, 2004	Metformin + Exenatide 10 µg	Metformin + Exenatide 5 µg	Metformin + Placebo	
30 週後 HbA _{1c} 變化	-0.78 ± 0.1%	-0.4 ± 0.11%	+0.08 ± 0.1%	(P < 0.002)
達 HbA _{1c} ≤ 7% 的比率	46%	32%	13%	(P < 0.01 vs Placebo)
體重變化	-2.8 ± 0.5 kg	-1.6 ± 0.4 kg	-	(P < 0.001 vs Placebo)
DeFronzo RA, 2005	SU+Metformin + Exenatide 10 µg	SU+Metformin + Exenatide 5 µg	SU+Metformin + Placebo	
30 週後 HbA _{1c} 變化	-0.8 ± 0.1%	-0.6 ± 0.1%	+0.2 ± 0.1%	(P < 0.0001 vs Placebo)
達 HbA _{1c} ≤ 7% 的比率	34%	27%	9%	(P < 0.0001)
體重變化	-1.6 ± 0.2 kg	-1.6 ± 0.2 kg	-0.9 ± 0.2 kg	(P < 0.01)