

2型糖尿病治療藥物—明日之星 類升糖素肽-1受體促效劑 (GLP-1 RAs)

為好診所 劉水壽醫師

前言

2015年8月16日，日本Mastuda教授；2015年10月30日，德國Nauck教授；2015年11月13日美國Schuster教授，相繼於高雄演講。主題都是有關於GLP-RAs，這表示GLP-RAs在2型糖尿病治療的角色，愈來愈被重視。尤其是Nauck教授研究腸促胰素（Incretin）方面，是世界頂尖的學者，我讀過他發表的論文，收穫很多，很榮幸親自聽到他精彩的演講。

台灣目前罹患糖尿病人口已達一百七十萬人以上，大部份是2型糖尿病。它是屬於多重病因複雜性疾病，一般認為基因遺傳與外在環境是重要的誘發因素。世界著名的糖尿病專家De Fronzo教授認為2型糖尿病的發病機轉共有八項，即胰島素抵抗、胰島素分泌缺乏、肝臟製造過多的葡萄糖、胰促胰素（Incretin）分泌下降或功能異常、胰臟 α 細胞分泌升糖素（Glucago）增加、脂肪分解增加、

腎臟對葡萄糖再吸收增加、腦部的胰島素抵抗而引起高血糖。

GLP-1（類升糖素肽-1）

目前人體的腸促胰素已發現2種，有確切作用的GIP（胃抑制肽，以前的名稱是gastric inhibitory polypeptide，現在被採用的名稱是glucose-dependent insulintropic polypeptide）及GLP-1（glucagon like peptide-1）。在2型糖尿病病人中，腸促胰素作用（incretin effect）（用餐後含碳水化合物，營養物可促進腸子分泌腸促胰素，而作用於小島 β 細胞釋放胰島素）有明顯的損害或喪失，其中GIP已完全失去其作用。而GLP-1機能仍在，可能血中濃度變低或機能較差。因此藥物的發展都放在GLP-1方面。GLP-1由腸道分泌出來後，很快地被二肽基酶-4（DPP-4）這種酶破壞而失去活性，半衰期短，只有幾分鐘而已。（圖一）

因此有2種藥被發明以提高GLP-1之作用。(1) DPP-4抑制劑，抑



制DPP-4之作用,使得內源性GLP-1的生理濃度升高。(2)GLP-1類似物,其構造與機能類似人體的GLP-1,但不被DPP-4破壞分解,使得血中GLP-1之藥理濃度升高。這篇文章的重點放在GLP-1類似物(GLP-1受體促效劑)。

GLP-1之作用

GLP-1主要由遠端小腸及近端大腸的L細胞所分泌。其主要的作用是依據血中葡萄糖之濃度與胰臟的 β 細胞GLP-1受體作用,在高血糖時刺激 β 細胞分泌胰島素,抑制 α 細胞分泌升糖素。在胰臟外的作用,它可減慢或延遲胃的排空速率,及穿過血腦屏障(Blood-Brain Barrier),進入腦部促進飽足中心,減少食慾,減輕體重。(圖二)

GLP-1 RAs之分類

雖然GLP-1 RAs作用類似於內源性之GLP-1,但存在著異質性(heterogeneity)。各種製劑有著不同的分子構造,大小、作用時間、藥物動力學、穿透不同組織腔隙的能力,服藥間期(dosing interval),降糖化血色素的能力,降血糖作用的不同,副作用發生頻率不同。目前GLP-1 RAs被分類為以exendin-4為基礎或以人體GLP-1為基礎者。exendin-4為美洲毒蜥蜴唾液提煉的一種蛋白質,構造上53%

類似人體GLP-1,不被DPP-4分解,直接作用於GLP-1受體。如圖三又有依作用時間長短影響空腹及飯後血糖作用之不同而分成:

1. 短效飯後作用製劑(Short-acting prandial compounds),如exenatide及Lixisenatide,主要抑制及延遲胃的排空。
2. 長效非飯後作用製劑(long-acting nonprandial compounds)如exenatide長效作用釋效型,liraglutide,albiglutide,Dulaglutide,經由增加內源性胰島素及抑制升糖素(glucagon)對於空腹血糖有很強之作用(表一)。

GLP-RAs的未來

最近Nauck教授發表一篇很有趣的文章。以腸促胰素為基礎的治療,50年後我們將如何看待這種藥物(Incretin-based therapies: where will we be 50 year from now?).文中提出GLP-1 RAs之適用情況(適應症)目前用於2型糖尿病及減肥(Liraglutide 3mg,美國FDA已通過)。正在研究及發展的是:用於1型糖尿病,糖尿病前期,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome)。未來的發展研究可能



適用於神經退化性疾病，牛皮癬 (psoriasis)，冠心病 (coronary heart disease)。

最近即將在台灣上市的新藥 Dulaglutide，隱藏式針頭，自動注射，29號針頭，疼痛度減到最小，一星期打一次，不限時段，比較不痛，注射處沒反應，方便，被病人接受度高。如果將來可製成口服的 GLP-1 RAs，不被胃酸破壞 (目前諾和諾德藥已完成第二期 phase 2 的實驗)，若臨床試用能夠成功，服用則更方便。

結論

GLP-1 受體促效劑，提高胰島素的分泌及敏感，同時抑制升糖素的分泌，抑制肝臟製造葡萄糖，減慢胃的排空，抑制食慾，減少食物攝取，對心血管有益處，在啮齒動物 (如老鼠、松鼠... 等) 及體外蘭氏小島細胞的實驗，GLP-1 RAs 可引起 β 細胞的增生，在胰臟的管道上皮可產生新的 β 細胞，對人體胰臟 β 細胞可減少死亡及增生。可能有保護糖尿病人的 β 細胞，而調整疾病的進展過程。目前 GLP-1 RAs 的研究發展著重於長效型 (一星期一次)，有利於方便性及實用性。

在 2 型糖尿病，GLP-1 受體促效劑經由急性及慢性作用改善血糖的控制。急性作用包括增強葡萄

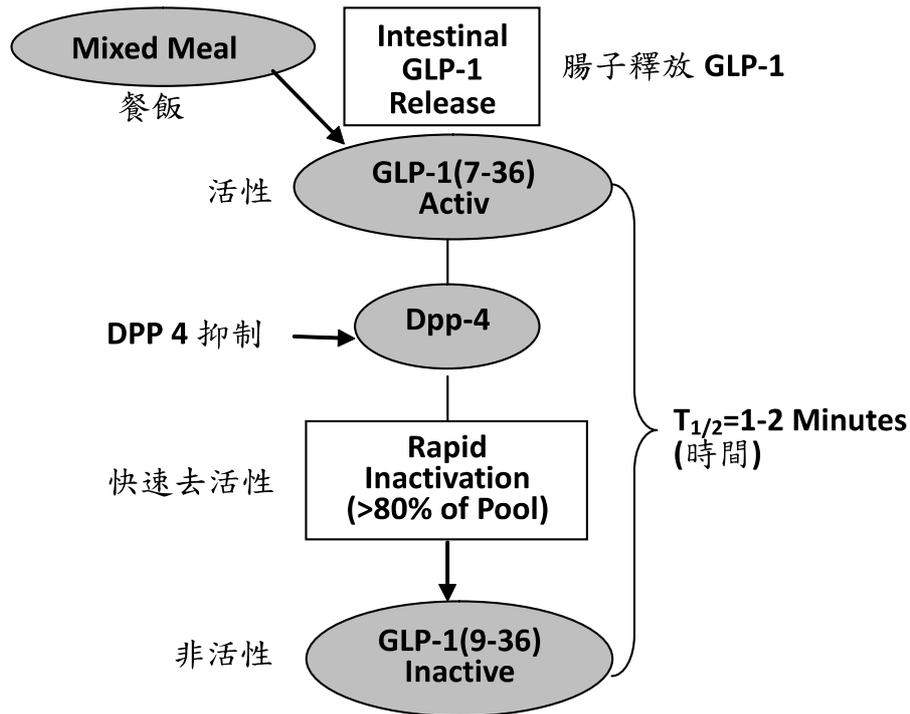
糖依賴性胰島素之分泌，恢復兩期 (biphasic) 胰島反應，壓抑升糖素異常地升高，減緩胃排空，慢性作用包括減少食物攝取，減少體重，增加胰島素敏感性，加強葡萄糖引起胰島素原 (proinsulin) 之生物合成。在動物及人體外研究，經由促 β 細胞增生及新生，抑制 β 細胞死亡，可增加 β 細胞質量 (mass)。

Schuster 教授介紹將在台灣上市的新藥 Deglutide 的演講中指出，它是 2 個 GLP-1 類似物與免疫球蛋白 G (IgG) 結合，呈現其延長的生物活性，半衰期可達 90 小時，可慢慢被吸收及減少腎臟之清除率，因此可一星期注射一次。從 AWARD 1 至 AWARD 6 之研究，降血糖的能力與 Liraglutide 相似，在減少體重方面與一天二次的 exenatide 相似，在腸胃副作用方面與 liraglutide 及一星期一次的 exenatide 相似。

Matsuda 教授指出日本腸促胰素類的 DPP-4 抑制劑的使用量已超過磺醯尿素類 (sulfonylureas)。在可見的將來，GLP-1 受體促效劑因有多方面的優點可能取代 metformin 成為 2 型糖尿病治療的第一線藥物。

參考文獻

1. 劉水壽：非胰島素注射型降血糖藥，類升糖素肽-1 受體促效劑



DPP=dipeptidyl peptidase(二肽基酶)
GLP=glucagon-like peptide(類升糖肽)

(GLP-1 Receptor Agonist) 高雄醫師會誌85：中華民國103年1月20日

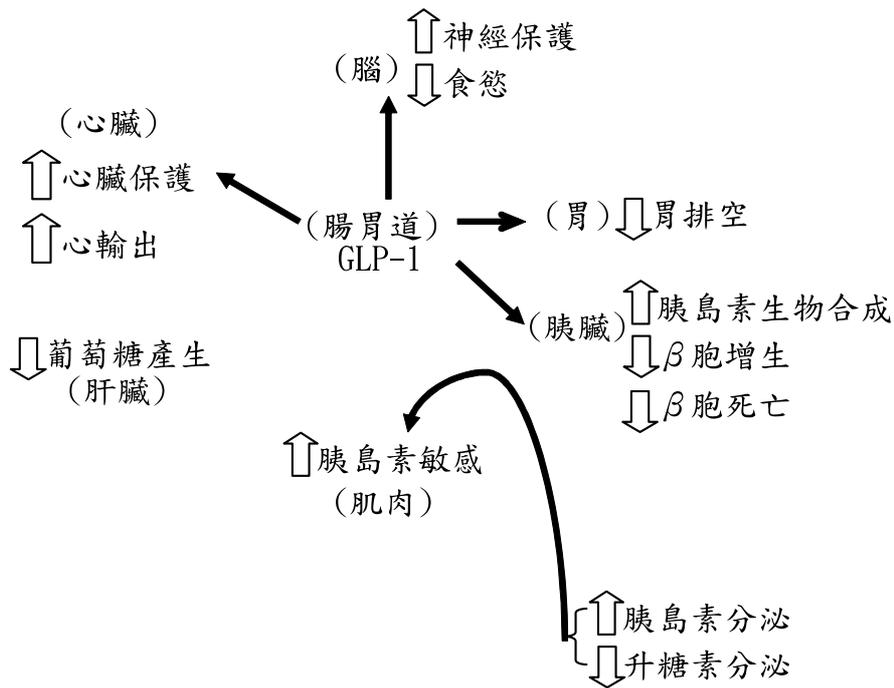
2. Debbie A Hinnen : Therapeutic options for the Management of Postprandial Glucose in Patients with Type 2 Diabetes on Basal insulin . Clinical Diabetes 2015;33:175-180.

3. Juris J. Meier:GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of Type 2 diabetes mellitus. J Nat

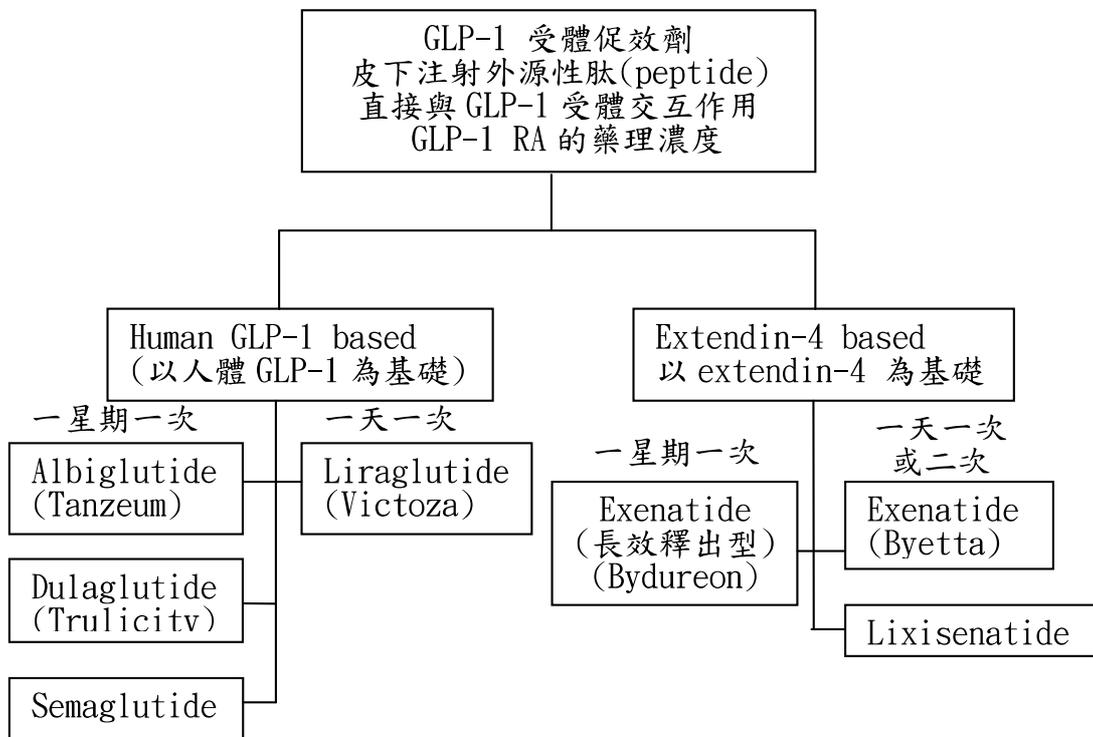
Rev Endocrinol 2012;8:728-742.

4. Jennifer M. Trujillo: Wesley Nuffer: GLP-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes Mellitus :Recent Developments and Emerging Agents. Pharmacotherapy 2014;34:1174-1186.

5. Juris J. Meier. Michael A. Nuck: Incretin-based therapies: Where will we be 50 years from now? Diabetologia. 2015;58:1745-1750.



圖二:GLP-1在末梢及中樞組織之作用 (GLP-1直接作用於胰臟、心臟、胃及腦部，而間接作用於肝臟及肌肉)



圖三. GLP-1之分類



表一:短效及長效類升糖素肽-1受體促效劑之比較

參數	短效GLP-1RA 類升糖素肽-1受體促效劑	長效GLP-1RA 類升糖素肽-1受體促效劑
化合物	Exenatide , Lixisenatide	Albiglutide, Dulaqlutide Exenatide LAR, Liraqlutide
半衰期(half-life)	2~5小時	12小時至幾天
作用(effects)		
空腹血糖值	輕微減少	明顯減少
飯後高血糖	明顯減少	輕微減少
空腹胰島素分泌	輕微刺激	明顯刺激
飯後胰島素分泌	減少刺激	輕微刺激
升糖素分泌	減少	減少
胃排空速率	減速	沒影響
血壓	減少	減少
心跳速率	沒影響或輕微增加 (0~2次/分)	中等度增加 (2~5次/分)
體重減少	1至5公斤	2至5公斤
引起噁心	20~50% 慢慢減弱(幾星期至幾個月)	20~40% 很快減弱(4至8星期)