

注射型腸泌素的全新升級演變

張恬君醫師

台大醫院內科副教授

中華民國糖尿病學會秘書長

第 2 型糖尿病主要的致病機轉為胰島素阻抗與胰島β細胞的功能缺損。隨著糖尿病的病程進展，胰島β細胞功能也隨之逐漸衰退。正常人經口攝食後會誘發比靜脈注射葡萄糖時更高濃度的胰島素分泌，稱為腸泌素效應(Incretin effect)。腸泌素效應在初期糖尿病時就比非糖尿病者明顯下降，這也是造成初期糖尿病患者出現飯後高血糖的原因之一。腸泌素有兩大成分，一為 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide)，另一為 GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)。在第 2 型糖尿病患者給與 GLP-1 靜脈輸注，可降低血糖濃度，但給與 GIP 並無法有效降低血糖。因此，後來便全力發展 GLP-1 receptor agonist(GLPRA)為治療糖尿病與減重的藥物。

GLP1-RA 是一種具有多重功能的藥物，可促進 glucose-dependent insulin secretion 與抑制 glucose-dependent glucagon secretion，減緩胃排空、刺激下視丘飽食中樞降低食慾、抑制肝臟糖質新生，因此具有降低飯前飯後血糖與減重的效果。GLP1-RA 依結構區分為 human GLP-1 backbone (與 human GLP-1 胺基酸序列相似度達 90%以上)，與 Exendin-4 backbone (與 human GLP-1 胺基酸序列相似度大約 50%左右)。Human GLP-1 backbone 中又分為一天皮下注射一次(如:Liraglutide)與一週皮下注射一次(如: albiglutide、dulaglutide、semaglutide)。Exendin-4 backbone 中又分為一天一次(如:lixisenatide)、一天兩次(如:exenatide twice daily)與一週一次(如:exenatide once weekly、efpeglenatide)。一般而言，長效型 GLP-1 RA 降低空腹血糖與 HbA1c 的效果比短效型好。而短效型 GLP-1 RA 降飯後血糖效果則優於長效型。

根據多個 GLP-1 RA 的 CV outcome trial，顯示 liraglutide 可降低 three-component major adverse cardiovascular events (3P-MACE)、心血管死亡、致死或非致死性心肌梗塞、總死亡率、與 composite kidney outcome including macroalbuminuria(主要是降低 macroalbuminuria; LEADER trial)。Semaglutide 可降低 3P-MACE、非致死性腦中風、與 composite kidney outcome including macroalbuminuria(主要是降低 macroalbuminuria; SUSTAIN-6 trial)。Albiglutide 可降低 3P-MACE、致死或非致死性心肌梗塞(Harmony trial)。Dulaglutide 可降低 3P-MACE、致死或非致死性腦中風、composite kidney outcome including macroalbuminuria、與減緩 eGFR 的下降速度(REBWIND trial，為現有 GLP-1 RA 中唯一可減緩 eGFR 的下降速度者)。口服 semaglutide 可降低心血管死亡與總死

亡率(PIONEER6 trial)。此外也有一週注射一次的 insulin Icodec 與 semaglutide 的混合製劑，稱為 IcoSema，目前進行第三期臨床試驗。另一方面，也有使用較高劑量的 dulaglutide (1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg)一週注射一次，為期 52 週的臨床試驗，HbA1c 分別可降-1.5%、-1.7%、與-1.8%，體重分別可降 3.5 kg、4.3 kg、與 5.0 kg，但三組之間的副作用並無顯著差異 (AWARD-11 trial)。Semaglutide 也有較高劑量的臨床試驗 (1 mg、2.0 mg) 一週注射一次，為期 40 週，HbA1c 分別可降 1.9%與 2.2%，體重分別可降 6 kg 與 6.9 kg，但兩組之間的副作用並無顯著差異。最近才發表第三期臨床試驗結果的 tirzepatide，是 GLP-1 receptor 與 GIP receptor 的 dual agonist。從 tirzepatide monotherapy、two or three OHA combination、到 combination with basal insulin，tirzepatide 15 mg 可降低 HbA1c 2.07%~2.59%，體重可降低 9.5~12.9 kg (SURPASS-1~SURPASS-5)。