控糖新里程:“模擬腸降血糖素”- Exenatide

文/李致遠藥師
黃莉茵組長審閱

糖尿病是多種代謝功能異常所導致，其主要特徵為胰島素分泌、胰島素作用或兩者功能皆出現異常，而使病患的血糖值過高，進而使病人所排出的尿液含有多餘的糖份。基本上糖尿病可分為兩種，第一種為第Ⅰ型糖尿病，也就是所謂的胰島素依賴型糖尿病，第Ⅰ型糖尿病的確切病因並不是非常清楚，但是最近的醫學研究顯示可能是因為環境和遺傳（基因）之間相互作用所致。具有遺傳體質的人比較容易得到第Ⅰ型糖尿病，一般相信可能是因某些環境因素引起，例如病毒感染；第二種為第II型糖尿病—又稱非胰島素依賴型或成人型糖尿病—即體內仍製造胰島素但血糖值仍會上升，正常情況下細胞能利用胰島素使血糖轉變成為能量，亦即第II型糖尿病病患多有胰島素分泌不足或胰島素拮抗的缺失。第II型糖尿病約佔所有糖尿病之90%，通常發生於超過四十歲之成人，也有少部分年輕人也會得病。不論是第Ⅰ型或第II型糖尿病病人，如未經診斷及治療，或未加以控制，都會增加嚴重併發症產生的危險性。病人的高血糖容易堆積在心臟、腦部、腳及其他部位的血管而造成阻塞。同時，高血糖也會傷害體內的神經，造成麻木及疼痛，尤其是在腿及腳，嚴重者可能面臨截肢的下場。近年來臨床上用於治療糖尿病患的方式包括非藥物及藥物治

療，非藥物治療包括營養控制、運動。藥物治療包括傳統口服降血糖藥物（oral antidiabetic drugs）及注射胰島素。

傳統的口服降血糖藥，例如: metformin、sulfonylureas、meglitinides、thiazolidinediones 和 α-glucosidase inhibitors 在臨床上對於糖尿病病患血糖的控制已有相當良好的療效，然而，在傳統的藥物治療下仍然存在著一些問題，包括服藥後造成病患體重增加、抗藥性（drug tolerance）及低血糖的副作用等。日前美國食品藥物管理局（FDA）批准 exenatide（Byetta）注射藥劑，作為輔助療法，適用於未能以 metformin 或 sulfonylureas 妥善控制血糖的第 II 型糖尿病患者。相較於目前臨床上使用的口服降血糖藥物，exenatide 是一種全新的藥理機轉，根據美國 FDA 發布的公告介紹，exenatide（Byetta）它是一種“模擬腸降血糖素”（incretin mimetic）藥物，特點是可以模擬人體內自然分泌的賀爾蒙來調節血糖，並且還有助於患者恢復對製造胰島素的 β 細胞的第一時相（first phase）分泌。第一時相分泌指的是由攝取食物而引發的胰島素分泌，第Ⅱ型糖尿病患者通常在患病初期就已經喪失了這種能力。

其實，早在 20 世紀初期就有研究發現腸胃道會釋放一些訊息因子來影響胰島素的分泌及控制人體血糖值的穩定。而這些腸胃道訊息因子（incretin）的觀念（如圖一）是來自觀察當人體用口服的方

式來攝取葡萄糖會比用注射的方式刺激更多的胰島素分泌。後來發現這些腸胃道賀爾蒙會加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌（glucose dependent insulin secretion)，這也合理的解釋在用餐後為何胰島素分泌的量增加。而目前對於這一類賀爾蒙擬態物質（incretin mimetic）的研究，了解較多的包括有:glucose dependent insulinotropic polypeptide（或 gastric inhibitory polypeptide）簡稱 GIP 及 glucagon-like peptide 1 簡稱 GLP-1。以下分別來介紹 GIP 及 GLP-1 生理活性及對於第 II 型糖尿病患臨床上應用的潛力。

GIP (gastric inhibitory polypeptide)

GIP 是一種由位於十二指腸近端上皮組織上（proximal duodenum）的 K 細胞所合成及分泌的一種由 42 個氨基酸所組成的賀爾蒙，而 GIP 的分泌主要是由食物中的營養成份所調控，尤其是脂肪。GIP 所具有的 incretin 的作用主要是刺激葡萄糖依賴性胰島素的釋放。因此有些學者認為第 II 型糖尿病病患者體內的 incretin 作用可能是有缺陷的，導致無法分泌足量的胰島素。

雖然，GIP 具有刺激胰島素分泌的生理機轉，的確具有治療第 II 型糖尿病患的潛力，然而，目前在臨床上的應用確是有限，可能的原因包括:GIP 的作用沒有預期的理想，部分研究發現當 GIP 注射到人體內時會被一種名為-絲氨酸蛋白酶（dipeptidyl-peptidase IV，

DPP-IV）的酵素快速的分解而失去活性，半衰期僅有短短的 7.2 分鐘。另外，在 Vilsboll 等人的研究中也發現，在比較糖尿病病患與對照組在高血糖箝定（hyperglycemia clamp）情況下，注射 GIP 後去觀察胰島素分泌的狀況，早期時（early phase，0~20min）胰島素的分泌兩組都會增加，但在晚期時（late phase，20~120min）糖尿病組的受試者無法使胰島素分泌增加。而目前我們也發現如果長期處在高血糖的情況下，會使β細胞上 GIP 接受體往下調整（down regulation），失去對 GIP 的敏感性，這或許也可以用來解釋目前臨床使用 GIP 來治療糖尿病病患效果不如預期的原因。

目前的研究也發現人體對 GIP 的反應（insulinotropic effects）不良具有遺傳的情形，是成為發展成糖尿病的危險因子之一。GIP 雖然目前尚無法在臨床上使用於治療第 II 型的糖尿病患，確依然受到高度的重視，主要的原因是在近年的研究中發現 GIP 具有刺激β細胞增生及抗凋亡（apoptosis）的作用，和 GLP-1 合併使用時可能可以增加β細胞的質量及讓受傷的β細胞再生。

GLP-1 (glucagon-like peptide 1)

GLP-1 主要是由迴腸黏膜上 L 細胞所合成及分泌的一種賀爾蒙，GLP-1 主要有兩種分子型態分別是 GLP-1（7-36）amide 及 GLP-1（7-37）amide。其中以 GLP-1（7-36）amide 的生理活性較強。相較

於GIP，GLP-1具備的生理活性較為廣泛，也較受到期待，日前美國食品藥物管理局（FDA）批准exenatide（Byetta）注射藥劑即是GLP-1的相似物。GLP-1主要的生理活性包括：1、刺激葡萄糖依賴性胰島素（glucose-dependent insulin）的分泌；2、抑制葡萄糖依賴性昇糖素的分泌（inhibition of glucose-dependent glucagon secretion)；3、減少β細胞的凋亡（apoptosis）及增加β細胞的質量；4、延緩胃的排空（gastric empty)；5、對大腦中樞刺激可抑制食物的攝取（intake)。以下分別說明:

1、刺激葡萄糖依賴性胰島素的分泌:

在一些研究中已經發現GLP-1活化incretin接受體後，會增加β細胞內cAMP的產生及活化鈣離子的通道而刺激胰島素的釋放。GLP-1也可以增加glucose tranporter-2（GLUT-2）和glucokinase的表現而促進胰島素的釋放。從臨床上應用的潛力來看胰島素的分泌若具有葡萄糖依賴性，將可減少第II型糖尿病患者服藥時發生低血糖副作用的機率。

2、抑制葡萄糖依賴性昇糖素的分泌:

目前，對於究竟有那些因子會直接調節α細胞的分泌尚未非常明朗，然而胰島素、somatostatin、GLP-1都可能具有抑制昇糖素釋放的生理活性。

3、減少β細胞的凋亡（apoptosis）及增加β細胞的質量:

研究發現有些生長因子可能會增加胰臟β細胞的量，其中包括GLP-1及GIP。在2002年Farrila等人的動物試驗報告中，每天皮下注射Zucker糖尿病鼠（Zucker diabetic rats）2次，在第四天移除注射幫浦（infusion pump)，發現接受GLP-1治療這一組，減少約20%的β細胞凋亡量。Tourrel等人也報告用streptozocin處理過的初生糖尿病大鼠（Wilster rats）用GLP-1治療後β細胞的質量增加51%，高血糖的情形也有改善。而且多數報告也證實質量的增加並不是細胞變大（cellular hypertrophy)，而是細胞增殖（proliferation）與分化（differentiation)。較有爭議的是這些增殖與分化而成的新細胞並無法像原本的細胞一樣，具有合成與分泌胰島素的作用，因此有人認為細胞增生是否會反而導致其他不良反應的發生。雖然在Hiles等人的報告中發現使用GLP-1類似物exenatide以18、70或250μg/kg/day的劑量(約是人類施打20μg/day的6,25和90倍)施打到大鼠（N=130）體內連續兩年的時間，並沒有出現惡性胰島細胞瘤的病鼠，在良性胰島細胞腺性瘤跟對照組比較也沒有明顯的差異。但目前在人體試驗的部份還沒有相關的報告可以證實，因此這樣的增生是否可能造成其他不良的影響是有待進一步評估。

4、延緩胃的排空:

GLP-1 會延緩胃的排空，而且這個作用不管在健康的受試者或第 II 型糖尿病患者身上都有影響。在部分研究提出，GLP-1 可以使胃鬆弛而維持較大的容積，進而減低因食物造成的壓力振動波的敏感性。而胃的排空速率是決定飯後血糖值主要因子之一，因此 GLP-1 可以減緩飯後血糖值的異常上升。因為這項生理活性，未來對於治療糖尿病患者在飯後血糖值控制上將有其角色地位。

5、抑制食物的攝取:

目前的研究已經發現人體內除了胰臟、胃、肝臟有 GLP-1 的接受體分佈外，在大腦中樞神經也有其接受體的存在，在 Edward 等人的報告中也發現靜脈注射給予 exendin-4 0.05/pmol/kg/min 跟給予生理食鹽水組做比較，在 exendin-4 這一組可以降低約 19%的卡路里熱量的攝取（867 VS 1075 kcal；p=0.012)，而長期的報告結果也發現 exendin-4 這一組有體重下降的現象，而且無論是糖尿病患者或非糖尿病患者皆有這樣的結果，因此未來對肥胖者來說 GLP-1 也有發展成為抗肥胖藥物的潛力。對糖尿病患者而言也有助益於體重的控制。

然而，發展中 GLP-1 衍生物應用於第 II 型糖尿病患的治療卻也面臨跟 GIP 一樣的問題，GLP-1（7-36）amide 一旦注射入人體內，在幾分鐘內很快會被 dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV)從 N 端切除代謝掉，當 GLP-1 的兩個 N 端的氨基酸被切除後會形成無活性產物

GLP-1(9-36)amide，而失去了 incretin 的生理活性。目前已有透過結構修飾的方式來強化對 DPP-IV 的抗性，而獲得較長半衰期的藥物。也已有多種 GLP-1 類似物正在做臨床評估，相信未來在第 II 型糖尿病的治療藥物將有其角色及地位。以下介紹第一個達到上市目標之具“模擬腸降血糖素”作用的藥物: exenatide (Byetta)。

Exenatide (Byetta)

Exenatide 是從分布在北美洲西南部及墨西哥沙漠的一種名為 Gila monster，Heloderma suspectum (如圖二) 的鈍尾毒蜥蜴唾液中所分離出的天然胜肽物質，含有 39 個氨基酸，跟天然的 GLP-1 序列對照有 53%的相似性 (如圖三)，也具有跟 GLP-1 接受體結合的生理活性。而且相較於天然的 GLP-1，exenatide 不會被 DPP-IV 所分解，成功的克服先前半衰期過短的問題。

藥理機轉(Mechanism of action)

Exenatide 雖然在結構上跟人體內的 GLP-1 略有不同，但是確有相似的生理作用，包括:1、刺激葡萄糖依賴性胰島素；2、抑制葡萄糖依賴性昇糖素的分泌；3、減少 β 細胞的凋亡 (apoptosis) 及增加 β 細胞的質量；4、延緩胃的排空；5、對大腦中樞刺激可抑制食物的攝取；6.胰島素敏感性作用

第 III 期臨床試驗 (phase III trials)

三個隨機（randomized)、三盲（triple-blind）為期 30 週的臨床試驗，合併治療的藥物分別為 metformin、sulfonylurea 或 metformin 加一種 sulfonylurea。臨床試驗其他詳細的試驗設計（如表一、二及三)，在三個試驗中主要效益技術指標（primary efficacy endpoint）是觀察病人在 30 週後糖化血色素（HbA1c）改變的情形，次要效益技術指標（secondary efficacy endpoint）則包括有:空腹及飯後血糖值的改變，血漿血糖值及空腹血漿胰島素、體重及達到糖化血色素小於 7%（美國糖尿病協會（ADA）建議控制糖化血色素之理想值）的比例。在三個試驗結果中，我們可以看到在每天注射 5 μg exenatide 2 次的這一組 HbA1c 下降幅度約 0.4%到 0.55%，而每天注射 10μg exenatide 2 次的這一組 HbA1c 下降幅度約 0.77%到 0.86%，相較於安慰劑（placebo）這一組的增加 0.08%到 0.23%，在統計學上有明顯的差異(P<0.0005)[如圖三（a)]，而且最快在第四個星期糖化血色素就有明顯的改善。

對於糖尿病患者在服藥期間造成體重上升的困擾，exenatide 似乎也帶來一個希望，在三個臨床試驗中，在體重改善情形，我們可以看到在每天注射 5μg exenatide 2 次的這一組，依合併治療的藥物不同來排序(1.metformin 2.a sulfonylurea 3. metformin + a sulfonylurea)，體重的變化分別為-1.6kg、-0.8kg、-1.6kg，而每

天注射 10μg exenatide 2 次的這一組體重的變化分別為-2.8kg、-1.6kg、-1.6kg，相較於安慰劑（placebo）這一組的-0.2kg、-0.6kg、-0.8kg（p<0.05），在統計學上也有明顯的差異[如圖三(b)]。

另外在糖化血色素達到小於 7%的比例，我們可以看到在每天注射 5μg exenatide 2 次的這一組，達到的比例分別有 32%、33%、27%。每天注射 10μg exenatide 2 次的這一組，達到的比例分別有 46%、41%、34%。相較於安慰劑(placebo)這一組的 13%、9%、9%(P<0.01)，在統計學上也有明顯的差異。對於目前若已經使用 metformin 或 sulfonylureas 等藥物治療無法有效控制血糖的病患來說,exenatide 提供了一個新的藥物治療選擇。

和 insulin galargine 的比較

Heine R.J.在研究報告發現，在為期 26 周的試驗中讓病患分別使用 exenatide（Byetta）或 insulin galargine 作為合併治療藥物，HbA1c 下降的幅度（exenatide vs galargine = 1.0% vs 1.1%）而在 HbA1c<7%的達成率(exenatide vs galargine = 48% vs 46%)，在統計學上對血糖控制的效益沒有明顯的差異，但是在體重的影響，在 exenatide(Byetta）這一組下降了 2.3kg，反觀 glargine 組卻上升了 1.8kg。

安全性及副作用

在三個臨床試驗及和 insulin glargin 比較的試驗中，最常出現的副作用有噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、低血糖［如圖四］。在試驗中，因無法忍受噁心而中止試驗的比例約 2~4%(5μg exenatide BID 2%；10μg exenatide BID 4%)，通常在治療的前四周是出現噁心、低血糖等副作用的高峰期，而這些副作用會隨著治療時間增加而慢慢消失。在三個試驗中發現若合併治療的藥物中含有 sulfonylureas 則出現低血糖的情形較為嚴重（5μg exenatide BID 14.4%；10μg exenatide BID 35.7%；placebo 3.3%/Kendall DM,et al.2005 5μg exenatide BID 19.2%；10μg exenatide BID 27.8%；placebo 12.6%)，若合併使用 metformin，低血糖出現的情形則較少(DeFron RA et al.2005 5μg exenatide BID 4.5%%；10μg exenatide BID 5.3%；placebo 5.3%)。但在三個試驗中僅出現一位嚴重低血糖患者，跟使用 insulin glargine 的患者來比較每年約少了 1.5 人次(0.9 vs 2.4 events/patient-year；p<0.001)。

由於 exenatide (Byetta) 是從天然爬蟲類唾液中所萃取出的胜肽物質，在人體中可能會有 anti-exenatide antibodies 產生的問題，試驗中發現約有 41~49%的受試者體內出現抗體陽性反應，然而試驗僅持續 30 周且抗體數量並不多，因此目前尚無法評估長期使用

是否會產生內生性拮抗作用而影響血糖的控制及副作用的發生。

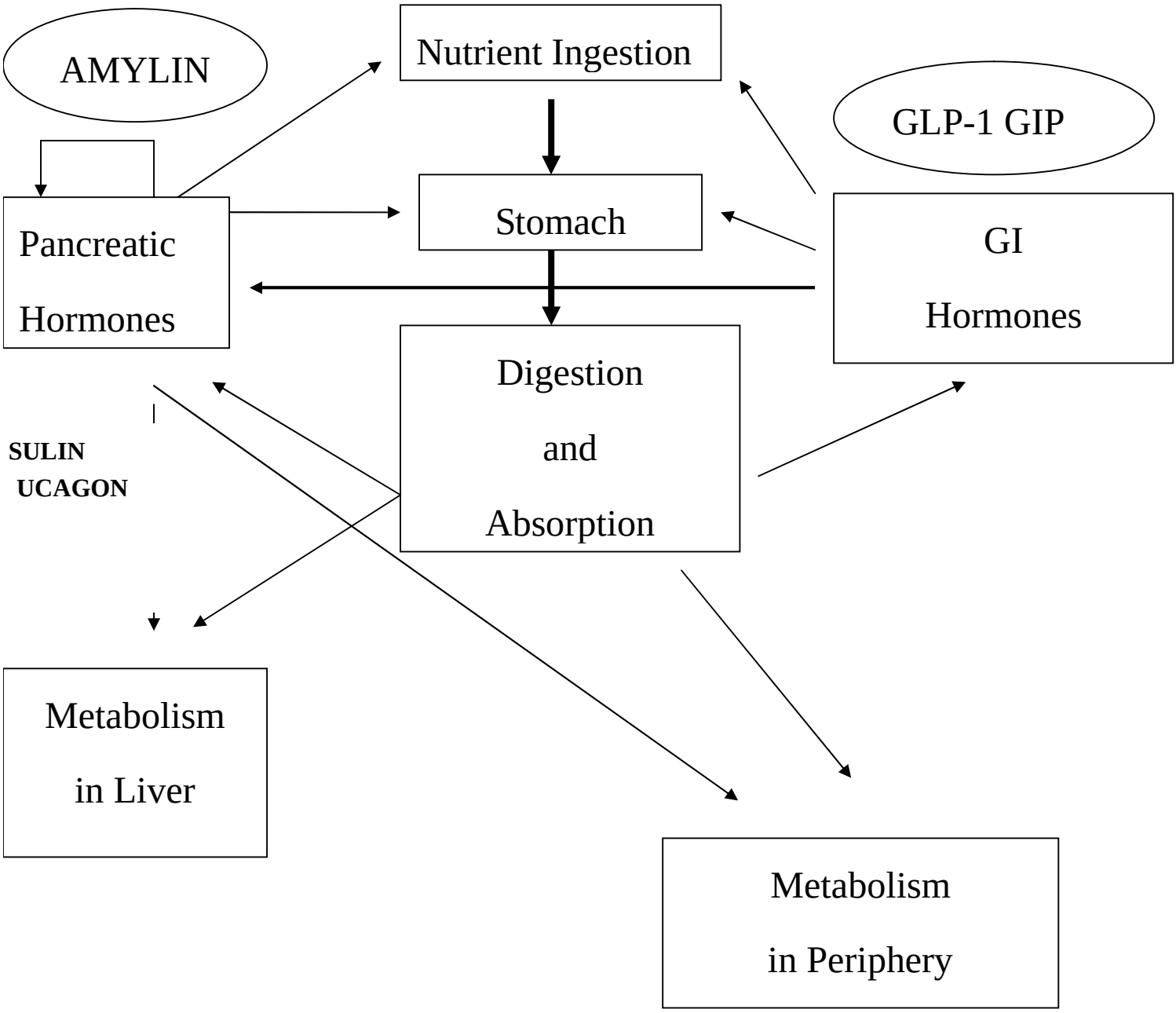
劑量及使用方式

Exenatide (Byetta) 必須以皮下注射的方式給藥，可施打的部位包括:大腿、腹部及上臂。起始治療劑量是每天 5μg BID 使用，可以在一個月後根據病人臨床反應調高至 10μg BID 使用。施打的時間在早、晚餐前一小時。目前 FDA 核准的適用對象是針對已經使用 metformin 或 sulfonylureas 無法有效控制血糖的病患，作為輔助治療藥物。有鑑於病人合併使用 sulfonylureas 會產生較高的低血糖副作用，必要時須先降低 sulfonylureas 治療劑量。對於嚴重腎功能不全的患者及小孩子則不建議使用。

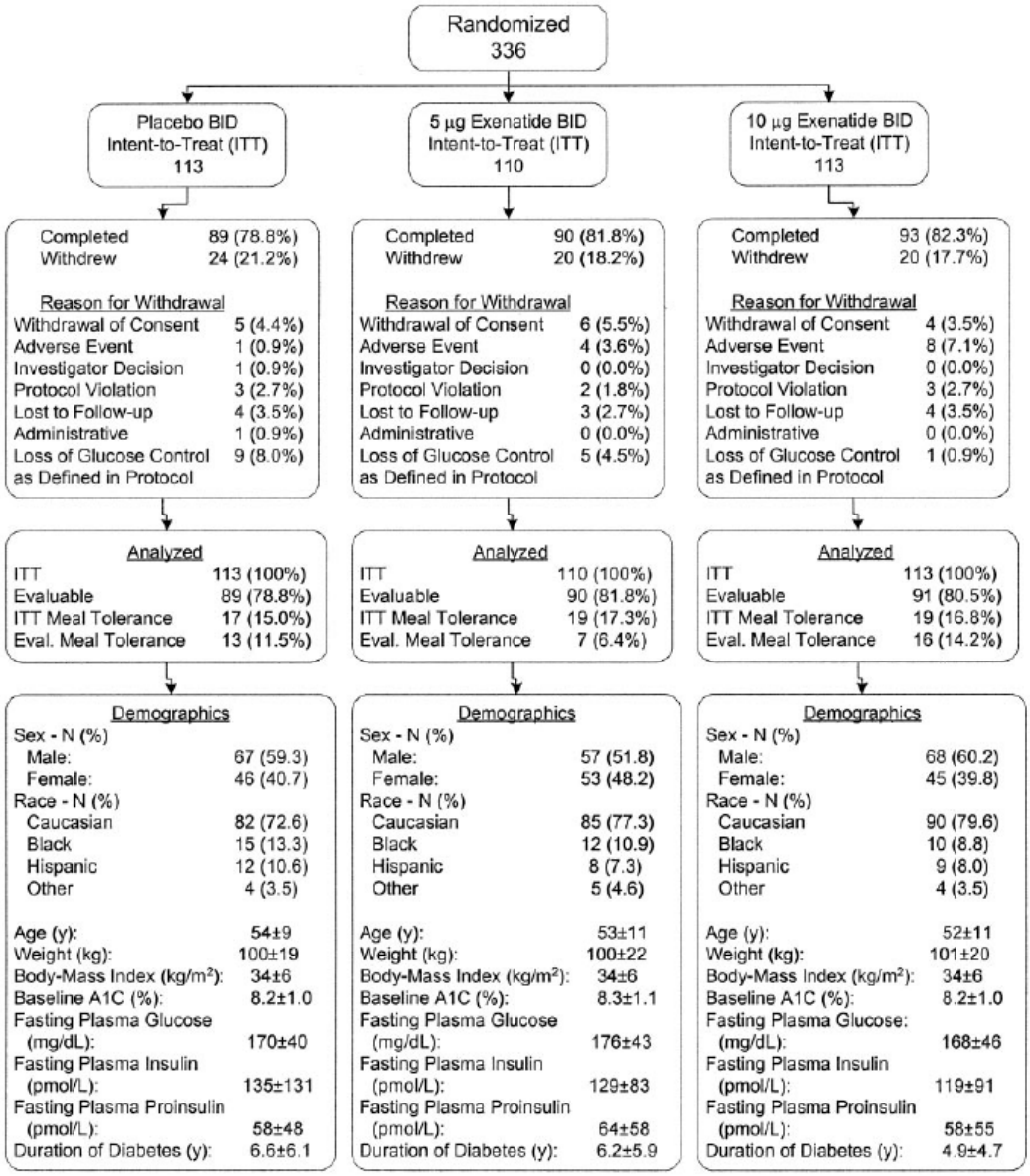
總結

Exenatide (Byetta) 是第一個具有 incretin mimetic 活性且通過 FDA 審核在美國上市的降血糖輔助藥物，目前在已發表的三個設計良好的第三期試驗中，exenatide (Byetta)對於已經使用 metformin 或 sulfonylureas 無法有效控制血糖的病患的確具有相當好的血糖控制改善效果，且在體重上的控制也提供相當的幫助。但是，目前尚缺乏和其他類口服降血糖藥物合併治療的數據，也大大限制了在臨床上的使用。不過多數的專家認為 exenatide (Byetta) 只是一個開端，在未來相信將有更多具有 incretin mimetic 活性的藥物上市，

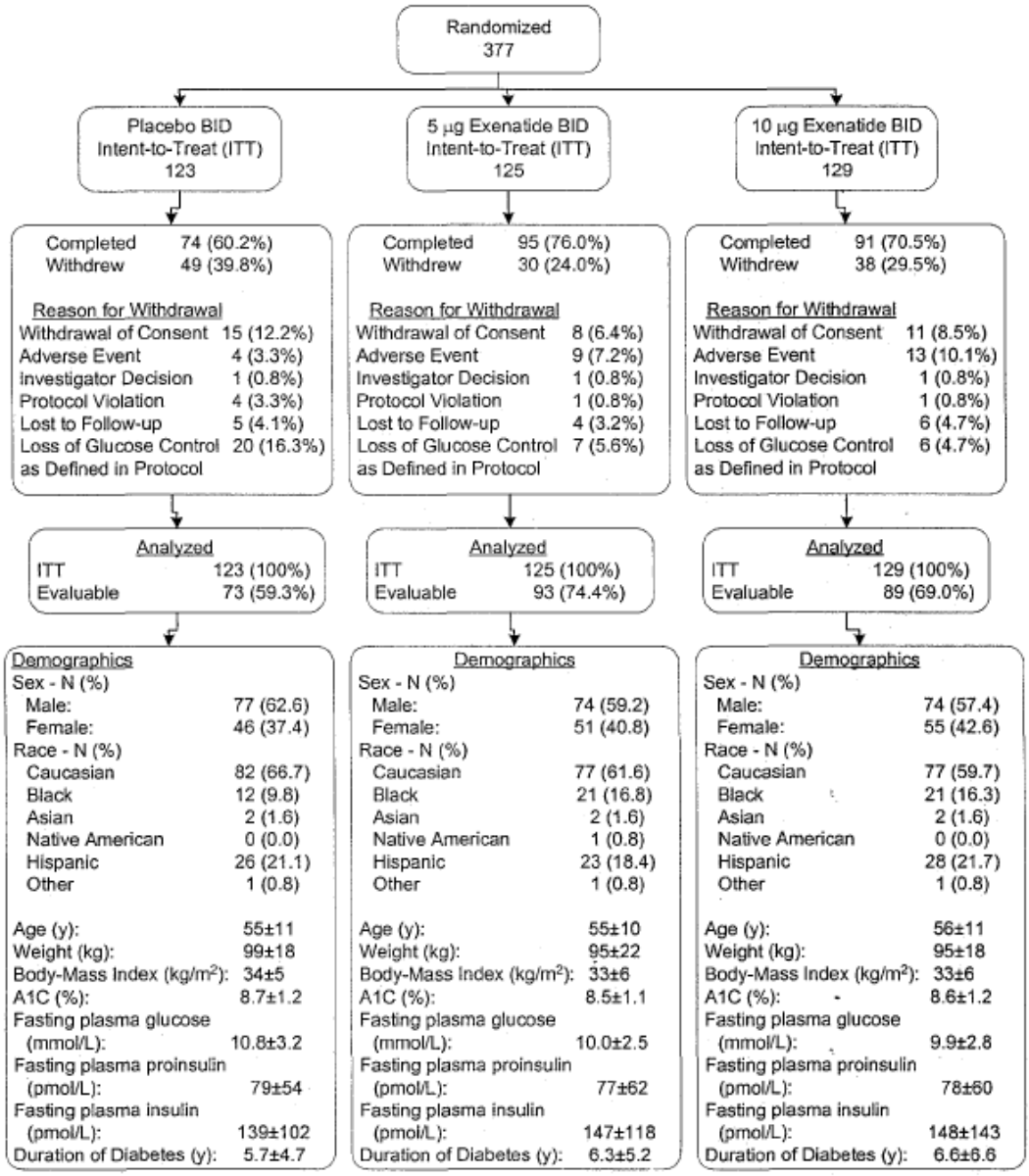
提供第 II 型糖尿病患者在血糖的控制上更多的藥物治療選擇。



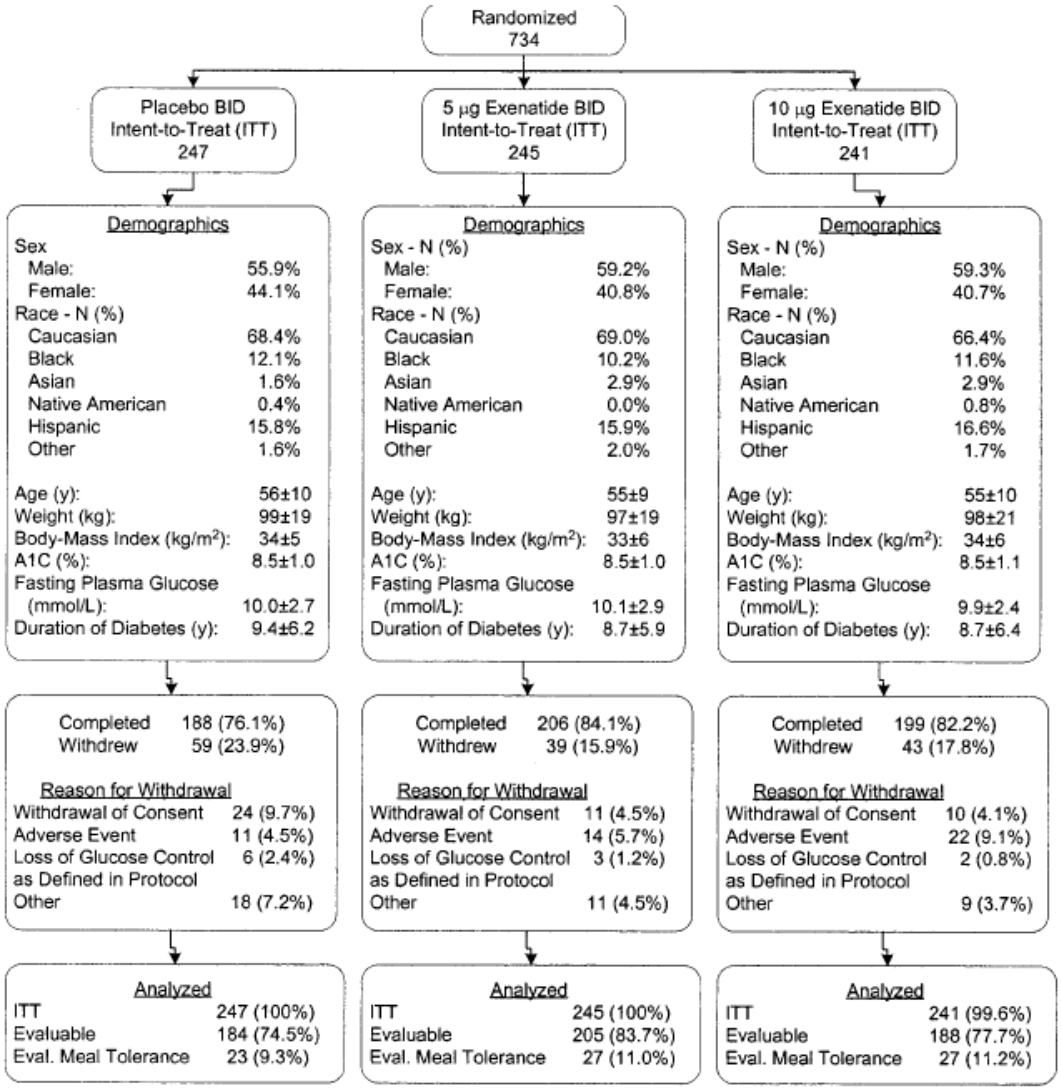
圖一、腸胃道訊息因子 (incretin) 的觀念。
(Science. 2000; 290 (5498):1959-62.)



表一、合併 exenatide 及 metformin 治療第二型糖尿病的血糖控制情形及體重控制情況。(Diabetes Care.2005; 28(5):1092-100.)

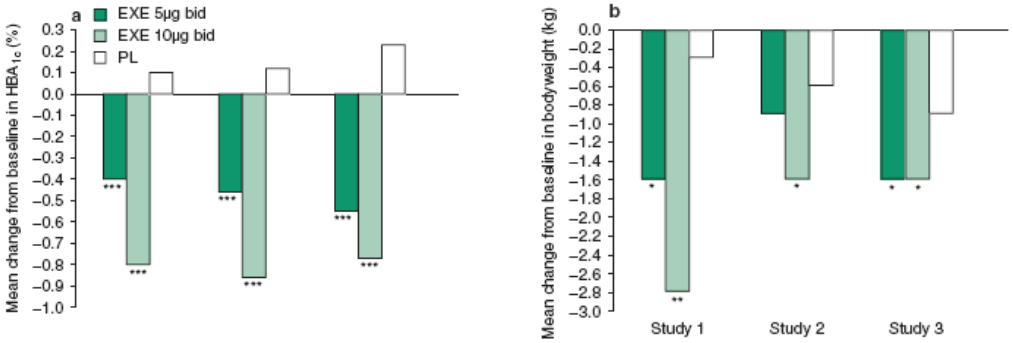


表二、合併 exenatide 及 sulfonylurea 治療第二型糖尿病的血糖控制情形及體重控制情況。(Diabetes Care.2005;28(5):1092-100.)

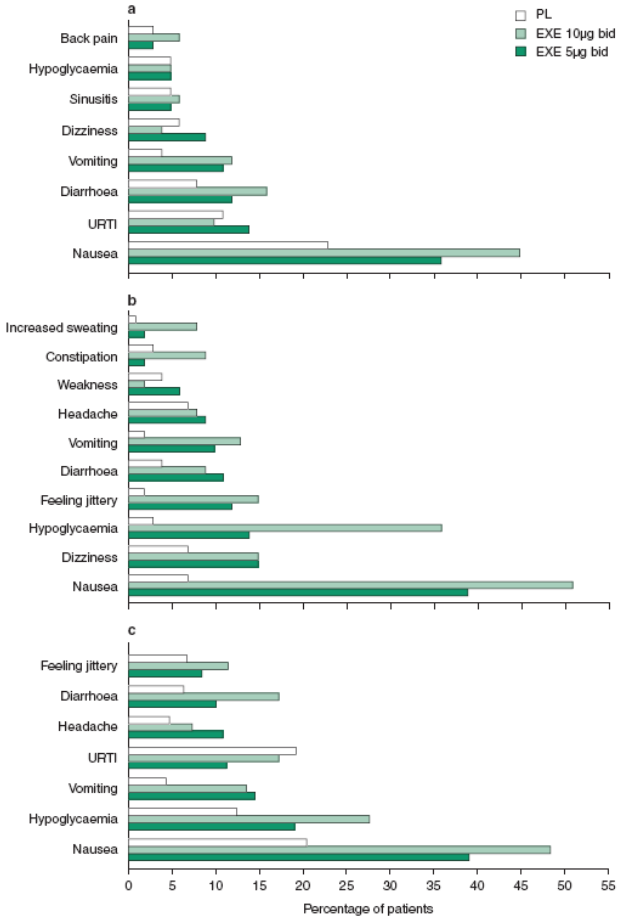


表三、合併 exenatide、sulfonylurea 及 metformin 治療第二型糖尿病的血糖控制情形及體重控制情況。(Diabetes Care.2005;28(5):1083-91.)

圖二、Exenatide 是從分布在北美洲西南部及墨西哥沙漠的一種名為 Gila monster，Heloderma suspectum 的鈍尾毒蜥蜴唾液中所分離出的天然胜肽物質。



圖三. Exenatide 的第 III 期臨床試驗 (phase III trials)結果。(Diabetes Care. 2005；28(5):1092-100.)



圖四、Exenatide 在三個臨床試驗及和 insulin glargin 比較的試驗中，最常出現的副作用。(Diabetes Care. 2005；28(5):1092-100.)

參考文獻：

1. Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, et al. Glucose-Dependent Insulin Release from Genetically Engineered K Cells. Science. 2000; 290 (5498):1959-62.
2. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (10): 3575-81.
3. Vilsboo T, Krarup T, Madsbab S, et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patient. Diabetologia. 2002；45:1111-9.
4. Trumper A, Trumper K, Trusheim H, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is a Growth Factor for beta (INS-1) Cells by Pleiotropic Signaling. Mol Endocrinol. 2001; 15(9):1559-70.
5. Ehses JA, Casilla VR, Doty T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes beta-(INS-1) cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p38 mitogen-activated protein kinase.
   Endocrinology. 2003;144 (10):4433-45.
6. Farilla L, Hui Hongxiang, Bertolotto Cristina, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Promotes Islet Cell Growth and Inhibits Apoptosis in Zucker Diabetic Rats. Endocrinology. 2002;143(11): 4397-408.
7. Hiles R, Carpenter T, SEROTA D, et al. Exenatide does not cause pancreatic islet cell proliferative lesion in rats and mice following 2-year exposure. Diabetes 2004; 53:A380.
8. Blasé E, Taylor K, Gao H-y, et al. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2005;45(5):570-7.
9. Kolterman OG, Buse, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subject with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7):3082-9.
10. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 2005;62:173-81.
11. Edwards CMB, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting

and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. Am J. Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281: E155-61.

12. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005；28(5):1092-100.
13. Buse JB, henry J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004；27(11): 2628-35.
14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005；28(5):1083-91.