



簡介減重新藥Liraglutide及其對代謝症候群的影響

沈欣儀¹ 廖廣榆² 陳曾基³



前言

自2019年底新冠肺炎(COVID-19)開始肆虐全球，疫情至今仍持續延燒。根據世界衛生組織(WHO)公布，在2020年有8千萬人確診，造成200萬人死亡^[1]。面對大量死亡，各國開始詳細研究造成COVID-19重症的危險因子。在感染COVID-19導致呼吸衰竭而住進加護病房的病人中，70-90%有體重過重的問題。代謝症候群更是入住加護病房和使用侵入性呼吸器的重要危險因子之一^[2,3]。這些研究顯示，在疫情之下，肥胖及代謝症候群不只使健康產生慢性的變化，感染時更可能造成立即的影響。然而隨著疫情範圍逐漸擴張，人們活動限制也逐步增加。這也使得傳統的生活飲食控制及增加運動的減重方式在施行上也變得困難。因此不少病人在此時開始尋求藥物的協助。

減重除了飲食管理和運動外，藥物輔助對於中度肥胖(BMI >27 kg/m²)以上

的病人，一直是重要的體重控制方法之一^[4]。然而，安全且有效的體位控制藥物在台灣卻非常少。過去曾有亞培藥廠的諾美婷(REDUTIL[®]，含Sibutramine)，可藉由抑制norepinephrine、serotonin及dopamine再吸收而降低食慾。在2010年9月發表的Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT)完整研究中發現，Sibutramine組顯著增加心血管事件之發生，特別是非致死性心肌梗塞(HR=1.28; 95% CI: 1.04-1.57)及非致死性中風(HR=1.36; 95% CI: 1.04-1.77)尤為顯著^[5]。台灣衛生福利部因而在2010年10月下架諾美婷等15種藥物。衛生福利部食品藥物管理署通過的另外兩種藥物，羅氏鮮(ORLISTAT[®])在臨床使用上病人常會有腹瀉、油便等不適情形^[6]，進而降低病人使用意願；而沛麗婷(LORCASERIN[®])也有潛在罹癌風險而主動下架^[7,8]。

在2014年，美國食品藥物管理局(FDA)核准另一個新的減肥用藥Liraglutide (善纖達SAXENDA[®])。同成份之藥物(胰妥善VICTOZA[®])已於2011年於台灣核准用於第二型糖尿病，使用劑量為每日1.8mg^[9]。在經過多年國外臨床使用經驗，台灣也於2020年8月核准

1 臺北榮民總醫院家庭醫學部住院醫師

2 林口長庚紀念醫院家庭醫學部主治醫師

3 臺北榮民總醫院家庭醫學部主任

關鍵詞：liraglutide, obesity, weight loss

通訊作者：陳曾基



Liraglutide上市用於減重，使用劑量為每日3.0mg。本文主要是針對Liraglutide的使用療效及安全性進行探討。

藥理機轉

GLP-1 (glucagon-like peptide-1)是一種天然荷爾蒙，進食後釋出，為調節食慾和食物攝取的生理性調節因子。Liraglutide是將天然的GLP-1進行2個結構調整而得，使半衰期從不到2分鐘延長至約13小時。Liraglutide與人類內源性GLP-1的相似性高達97%，可結合並活化GLP-1受體(GLP-1 receptor)，作用在下視丘飽食中樞，與食慾和食物攝取調節有關的特定神經元進行交互作用，進而降低食慾與減少食物攝取^[9,10,11]。

Liraglutide能藉由活化胰臟beta細胞膜表面的GLP-1受體，刺激G蛋白(Gs)活化腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)而產生作用。當葡萄糖濃度增加時，Liraglutide增加細胞內環磷酸腺苷(cAMP)而導致胰島素分泌。反之，當血糖濃度下降且接近正常血糖時，胰島素分泌會減弱。Liraglutide也會依照葡萄糖濃度來調控昇糖素的分泌。透過刺激胰島素分泌與降低昇糖素分泌，作用於第二型糖尿病族群調控血糖^[9]。

此外，Liraglutide能延緩胃排空，藉由增加飽足感與降低飢餓感，體重可因攝食量減少而減輕。降低體重時，Liraglutide主要減少脂肪量，內臟脂肪減

少的相對降幅大於皮下脂肪^[10,11]。

使用方法

Liraglutide用於體重控制，作為低熱量飲食及增加體能活動外之輔助療法，其適應症為成人病人且初始身體質量指數(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，或是身體質量指數 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 至 $< 30 \text{ kg/m}^2$ ，且病人至少有一項體重相關共病（例如第二型糖尿病、高血壓或血脂異常）。禁忌症為個人或家族有甲狀腺髓質癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)病史、有第2型多發性內分泌腫瘤綜合症(multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, MEN2)、懷孕婦女和對此藥物及其任何賦形劑過敏者。建議使用方式為一天一次，以起始劑量0.6 mg皮下注射，每週循序遞增0.6 mg劑量的方式，以達到3.0 mg治療劑量後維持每天3.0 mg治療。使用12週後應評估效果，如果體重並未減輕至少5%，則應停止Liraglutide治療^[11]。

副作用

Liraglutide最常見的副作用為腸胃道反應（噁心、嘔吐、腹瀉、便秘）。94%的腸胃道事件為輕度至中度，是造成治療中止最常見的原因。整體來說，只有6.4%的病人因腸胃道不適而退出臨床試驗，相較地對照組有0.7%退出試驗。噁心、嘔吐等不適反應通常發生在剛開始治



療前4到8週，可在持續治療後幾天或幾週內減輕。2.5%的病人發生膽囊相關事件，包括膽囊炎和膽結石，相較地對照組有1%發生相關事件。在自發性低血糖事件方面，治療組病人有1.3%回報，而對照組也有1.0%，低血糖事件並未嚴重到需要他人協助^[10,11]。

Liraglutide的療效

由數個大型試驗得知，Liraglutide除了顯著減輕體重，也可改善血糖與血脂，分別解說如下^[10,12]。

Liraglutide對於減重的療效

Liraglutide的減重療效都有實證。除了體重減輕，身體質量指數、腰圍等指標也明顯改善。

在大型非糖尿病患的試驗(SCALE)中，共收案3,731位病人進行雙盲隨機臨床試驗，為期一年（56週），以評估體重減輕情況^[10]。同時，在3,731位病人中，篩選出糖尿病前期的2,254位病人，隨機分配接受為期三年（160週）的試驗，以評估第二型糖尿病發病時間^[12]。

在一年期試驗裡，2,590人完成試驗，實驗組有63.2%的病人可以減去5%的體重，33.1%的病人減10%體重，14.4%的病人減15%體重，相較地對照組有27.1%的病人減5%體重，10.6%

的病人減10%體重，3.5%的病人減15%體重，Liraglutide的減重效果顯著（ p 值 <0.001 ）^[10]（圖1）。

在三年期試驗中，1,128人完成試驗，實驗組有49.6%的病人可以減去5%的體重，24.8%的病人減10%體重，11.0%的病人減15%體重，相較地對照組有23.7%的病人減5%體重，9.9%的病人減10%體重，3.1%的病人減15%體重，Liraglutide的減重效果顯著（ p 值 <0.001 ）。此外，實驗組的身體質量指數、腰圍等指標亦較對照組有顯著減少^[12]（圖2）。

Liraglutide對血糖的影響

大型非糖尿病患的試驗(SCALE)中，分別有為期一年和三年的試驗。

在為期一年的SCALE中，以Liraglutide治療的實驗組裡，原先正常血糖值者於試驗結束時，7.2%進展到糖尿病前期，相較地對照組有20.7%（ p 值 <0.001 ）。實驗組裡，原先有糖尿病前期的病人於試驗結束時，只有30.8%還有糖尿病前期，相較地對照組有67.3%（ p 值 <0.001 ）。Liraglutide實驗組的糖化血色素、空腹血糖、空腹胰島素值，亦較對照組明顯減少^[10]（圖3）。

在為期三年的SCALE中，以Liraglutide治療的實驗組裡，於試驗結



試驗一年後體重減輕情況

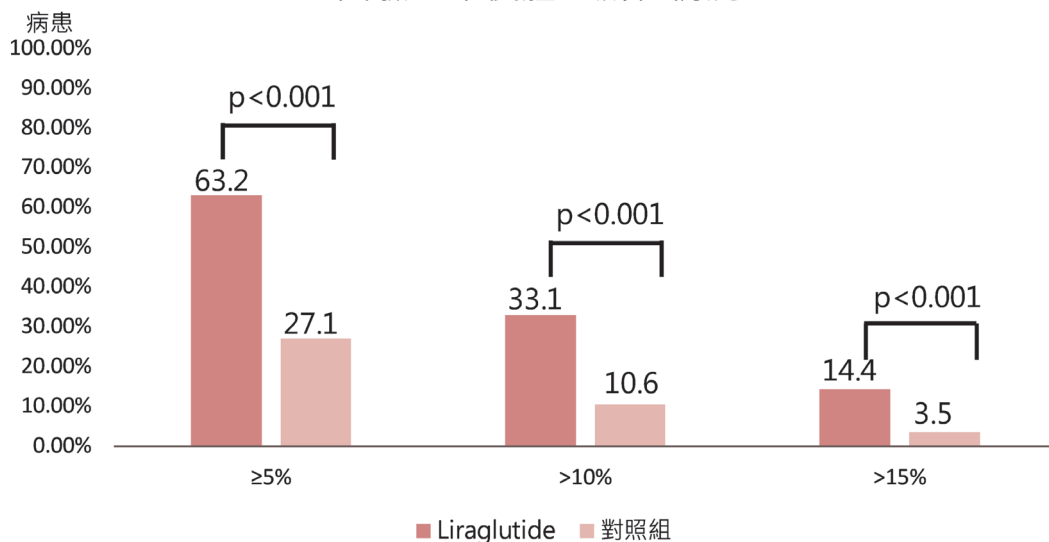


圖1 SCALE為期一年（56週）試驗體重減輕情況

（資料來源：參考資料9）

試驗三年後體重減輕情況

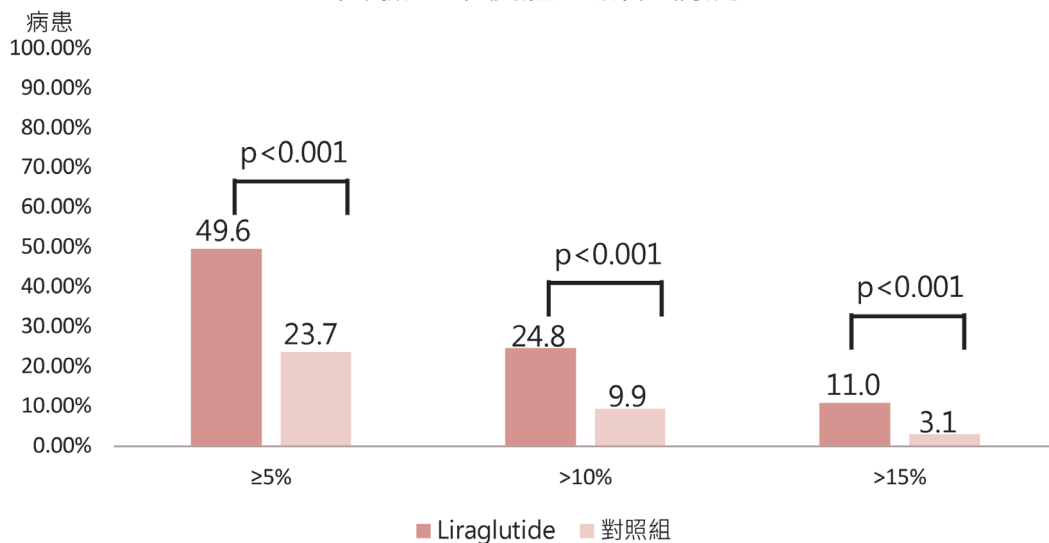


圖2 SCALE為期三年（160週）試驗體重減輕情況

（資料來源：參考資料11）

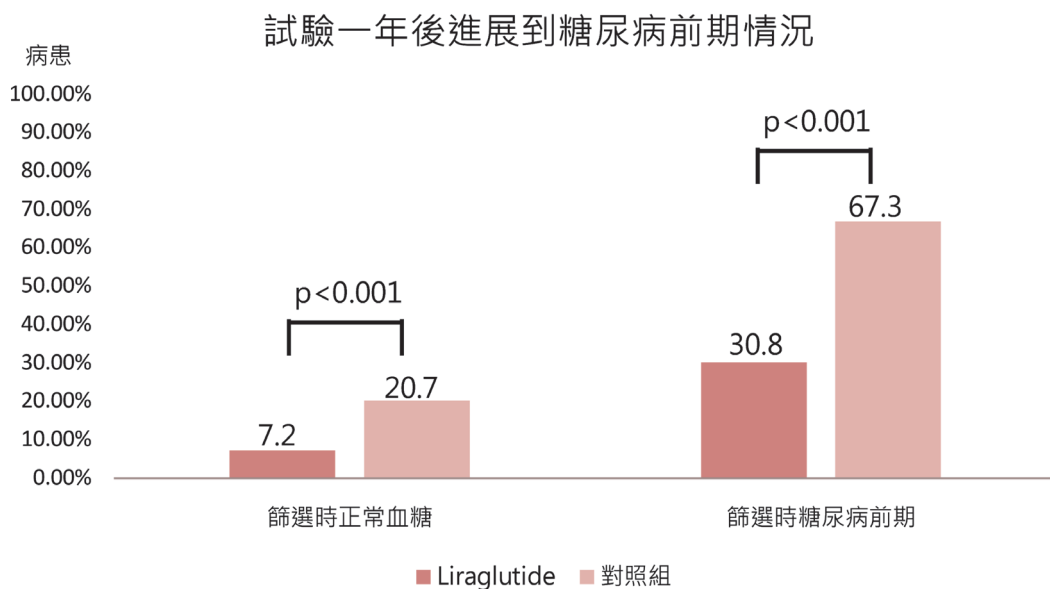


圖3 SCALE為期一年（56週）試驗病人進展到糖尿病前期之情況

（資料來源：參考資料9）

束時，有2%診斷出第二型糖尿病，相較地對照組有6%。此外，實驗組第二型糖尿病發病時間延後2.7倍（95%信賴區間[1.9, 3.9]， p 值 <0.0001 ），發生第二型糖尿病的危險比為0.21（95%信賴區間[0.13, 0.34]， p 值 <0.0001 ）^[12]。

針對糖尿病患族群，為期一年的大型試驗(SCALE)結果顯示，Liraglutide實驗組的糖化血色素、目標糖化血色素達成率、空腹血糖，亦較對照組明顯減少^[13]。

由試驗結果可知，對於非糖尿病患族群，Liraglutide能減少病人發生糖尿病前期，同時也能延後發展為第二型糖尿病的時間；對於糖尿病患族群，調控血糖的效果也是非常明顯的。

Liraglutide對血脂肪的影響

在為期一年的SCALE中，使用Liraglutide的病人相較於對照組，總膽固醇明顯降低較多（實驗組降低3.1%，對照組降低1.0%， p 值 <0.001 ），低密度脂蛋白膽固醇降低較多（實驗組降低3.0%，對照組降低1.0%， p 值0.002），高密度脂蛋白膽固醇增加較多（實驗組增加2.3%，對照組增加0.7%， p 值0.001），與三酸甘油酯降低較多（實驗組降低13.3%，對照組降低5.5%， p 值 <0.001 ）^[10]。

Liraglutide對體重維持的效果



於體重減輕維持試驗(SCALE Maintenance)中，675位病人於導入期(4至12週)，必須透過低熱量飲食(low-calorie diet, LCD)(每天1,200至1,400 kcal)和增加運動(每週150分鐘快走)，以減輕5%初始體重。422位病人達到平均減輕6%的初始體重後，繼續為期56週的隨機試驗。藥物實驗與對照兩組的病人皆接受飲食熱量控制(每天飲食減少500 kcal)和持續運動，共305位病人完成試驗，以評估體重維持和體重減輕的情況。使用Liraglutide治療的病人可再減少6.2%的體重，相較地對照組只再減少0.2%的體重(p 值 <0.0001)。以Liraglutide治療的病人，加上導入期平均減輕6%的體重，整個試驗共減輕了12.2%的體重，減重效果顯著，81.4%的病人可維持減輕5%初始體重，而對照組只有48.9%的病人維持(p 值 <0.0001)^[14]。

56週試驗結束後，停藥12週，於68週時，兩組病人的體重皆有上升。停止使用Liraglutide的病人，仍可維持減輕4.1%的隨機體重，相較地對照組增加了0.3%的隨機體重^[14]。

以上的試驗結果可以得知，Liraglutide在減重維持方面有顯著的效果。

Liraglutide對心血管風險的評估

對於心血管風險，Liraglutide也是使用無虞。由幾個大型針對過重或糖尿病患的試驗可以得知，使用Liraglutide的病人

發生重大心血管不良事件(心血管疾病死亡、非致命心肌梗塞、非致命中風)的機率，明顯較對照組低^[15,16]。

結語

Liraglutide已於2020年8月正式在台灣增加減重的適應症，減重藥物又多了一個新選擇。在正確使用下，醫護人員與病人互相合作，Liraglutide可以協助改善肥胖與控制代謝症候群。無論是否使用減重藥物，都必須配合飲食控制、規律運動與生活習慣調整，才能達到且維持最好的減重效果。

參考資料

1. World Health Organization: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021年6月6日，取自 <https://covid19.who.int/>.
2. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al: High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* (Silver Spring) 2020; 28: 1195-9.
3. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al: Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 896-7.
4. Cheung BM: Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. *Drug Saf* 2011; 34: 641-50.
5. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al: Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905-17.
6. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al:



- Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31: 53-65.
7. Sharretts J, Galescu O, Gomatam S, et al: Cancer risk associated with lorcaserin - the FDA's review of the CAMELLIA-TIMI 61 trial. *N Engl J Med* 2020; 383: 1000-2.
 8. 蘇聖傑、林文玟、顏啟華：臨床用藥與減重。家庭醫學與基層醫療 2020；35：101-7。
 9. 胰妥善注射液 VICTOZA® 中文仿單，衛部菌疫輸字第000914號。2021年6月6日，取自<https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=10000914&Seq=011&Type=9>.
 10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
 11. 善纖達注射液 SAXENDA® solution for injection 中文仿單，衛部菌疫輸字第001140號。2021年6月6日，取自<https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=60001140&Seq=003&Type=9>.
 12. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al: 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389: 1399-409.
 13. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al: Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 687-99.
 14. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al: Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443-51.
 15. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 734-9.
 16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.