

## 非胰島素注射型降血糖藥類升糖素肽-1 受體促效劑(GLP-1 Receptor Agonist)

三泰醫院內科、神經科 劉水壽醫師

### 前言：

台灣目前罹患糖尿病的人口已達一百七十萬人以上，大部份是2型糖尿病，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因素。世界著名的糖尿病專家DeFronzo教授認為2型糖尿病的發病機轉有八項，即胰島素抵抗、胰島素分泌缺乏、肝臟葡萄糖製造過多、Incretin（腸促胰素）下降或功能異常、胰臟 $\alpha$ 細胞分泌Glucagon（升糖素）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。

### Incretin（腸促胰素或翻譯成腸泌激素，腸降糖素）

Incretin是由Intestinal Secretion of Insulin（腸道分泌胰島素）這幾個英文字而來的。腸促胰素是腸道的腸內分泌細胞（enteroendocrine cells）為了反應吃進去的營養物而分泌的荷爾蒙，以調節血中葡萄糖的濃度。Incretin的歷史背景如表一。

- 1906年，Morre B，第一個研究指出，腸黏膜產生一種因素（factor）可治療糖尿病
- 1932年，incretin這個名詞，第一次被使用，它來自腸道，可能是一種激素，在吃東西後會調節胰島素之分泌
- 1960年，發明放射免疫測定法，可以測量血漿胰島素濃度
- 1964-1967年，臨床證明一種腸的衍生物因素，可以調整胰島素之分泌
- 1971年，第一種腸促胰素，GIP（以前名稱是gastric inhibitory polypeptide，胃抑制肽，現在被採用的名稱是glucose-dependent insulinotropic polypeptide，依賴葡萄糖向胰島素肽）
- 1985年，第二種腸促胰素GLP-1（glucagon like peptide-1，類升糖素肽-1）被發現

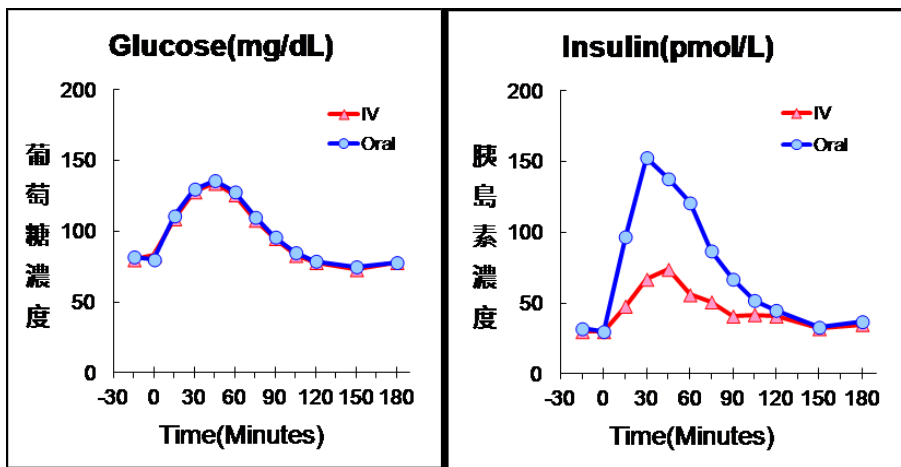


## Incretin effect (腸促胰素作用)

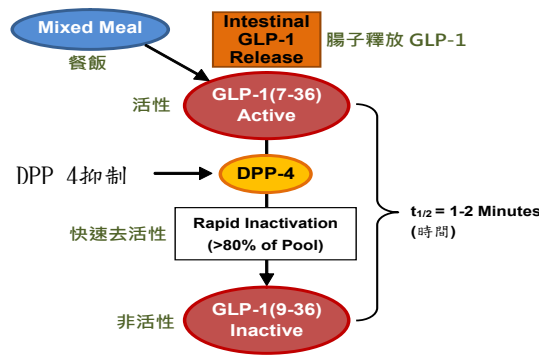
注射葡萄糖入人體時，胰島素的上升並不比口服葡萄糖明顯。即口服葡萄糖與靜脈注射葡萄糖，兩者成相同的血中葡萄糖濃度，口服者分泌較多的胰島素這種現象就是腸促胰素作用。口服葡萄糖或營養物攝取後，腸促胰素作用負責70%的胰島素分泌。如圖一。

## GLP-1 (類升糖素肽-1)

目前腸泌激素已發現有2種GIP及GLP-1，在2型糖尿病人的腸促胰素作用明顯的損害或喪失，其中GIP (胃抑制肽) 已完全失去作用。而GLP-1機能仍存在，可能血中濃度變低或機能較差，因此藥物方面的發展就放在GLP-1方面。GLP-1由腸道分泌出來後，很快地被這種酶DPP-4



圖一：口服葡萄糖與靜脈葡萄糖注入後，維持相同血中葡萄糖濃度，血中胰島素濃度之比較



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

圖二:GLP-1之釋出與被DPP-4分解失去活性(3)

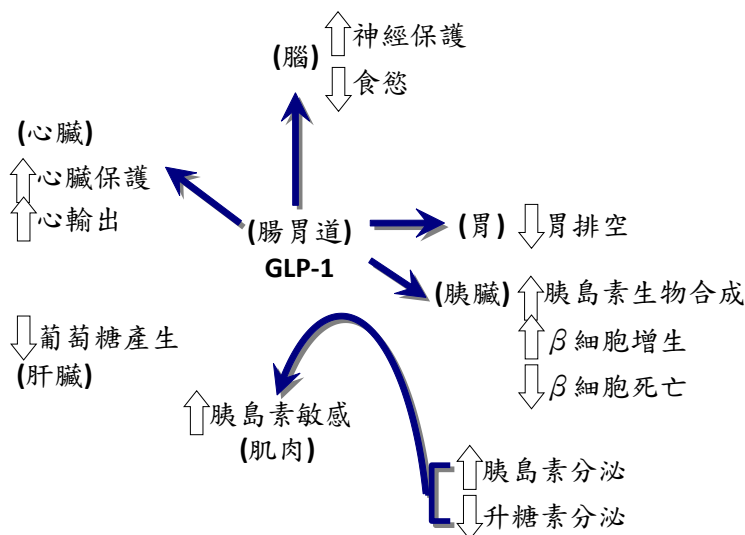
(二肽基酶-4) 破壞而失去活性，半衰期很短，只有幾分鐘而已。如圖二。

因此有2種藥被發明以提高GLP-1之作用。DPP-4抑制劑，抑制DPP-4，使得內源性GLP-1的生理濃度升高。2. GLP-1類似物，構造與機

能類似GLP-1，但不被DPP-4代謝，使得血中GLP-1之藥理濃度升高。

### GLP-1之作用

主要的作用是依據血中葡萄糖之濃度與β細胞的GLP-1受體結合，在高血糖時刺激β細胞分泌胰島



圖三、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) (4)

表二：DPP-4抑制劑與GLP-1受體促效劑之不同處

	DPP-4抑制劑	GLP-1受體促效劑
主要不同處		
服用途徑	口服	注射皮下
耐受性問題	無	噁心(大部份是暫時性)
A1C降低的幅度	~0.5-1%	~1.0-1.7%
體重影響	中性(無影響)	減輕
附加的不同處		
胃排空速率	沒作用	減慢(exenatide BID)或輕微影響(exenatide QW, Liraglutide QD)
飽足感	沒作用	促進
血壓	沒作用	收縮壓減少1-7mmHg
三酸甘油酯	+16至-35mg/dl	-12 To -40mg/dl



素，抑制 $\alpha$ 細胞分泌升糖素。減慢成延遲胃的排空速率，促進腦部的飽足中心，有減輕體重之作用，圖三

### GLP-1與受體促效劑與DPP-4抑制劑不同之處

GLP-1受體促效劑所產生的腸泌激素作用比DPP-4抑制劑強很多，其差別如表二。

### GLP-1 RA (GLP-1 Receptor Agonist 類升糖素肽-1受體促效劑)

當初學時看英文的文獻常被這些名詞困擾，Glucagon like Peptide-1-Receptor Agonist、

GLP-1 Mimetics、GLP-1 Analogs、GLP-1 Analogues、GLP-1 Agonists。102年03月25日美國紐約 Bloomgarden 教授於高雄漢神巨蛋演講有關GLP-1RA的議題時，我請教他這些名詞的異同點，他告訴我這些英文的用語都是同樣的意思，即GLP-1受體的促效作用藥物。目前總稱GLP-1 RA。

GLP-1 RA是蛋白質的成份，不能口服，只能注射，一般是皮下注射，美國FDA（食物藥物管理局）在2005年通過Exenatide BID（短效型一天兩次），2010年通過

表三：台灣目前已使用GLP-1受體促效劑的主要不同處

	Exenatide BID *(Byetta)	Exenatide QW *(Bydureon)	Linagliptide QD *(Victaza)
降幅			
糖化血色素 (A1C, %)	0.8-1.5	1.3-1.9	1.1-1.5
早上空腹血糖 (mg/dl)	11-25	32-41	19-28
飯後血糖 (mg/dl)	124	95	無評估
服用次數	一天二次	一星期一次	一天一次
服藥與用餐之關連性	在兩大餐, 60分內 兩餐間隔至少60分	與用餐無關 任何時間	與用餐無關 任何時間
開始作用時間	幾天內	2星期	幾天內
給藥的容易性	預先填充的筆 29, 30, 31號針頭 5及10 Mg劑量, 不同的筆	須要特別裝備 23號針頭	預先填充的筆, 30或32號針頭 0.6, 1.2至1.8 Mg, 用同樣的筆
噁心 (nausea)	顯著	極微的	輕微
胃排空速率	慢	慢	作用小
注射處反應	不常見, 自動消失	小塊形成	不常見, 自動消失

\*商品名



Liraglutide QD (一天一次)，2012年通過Exenatide QW (一星期一次)。這三種製劑在台灣皆已上市使用，各有其優缺點，如表三。

### 使用GLP-1 RA的時機與注意事項：

GLP-1 RA一般被建議用在第二線及第三線上使用，因藥價昂貴，本院參考文獻，因有減重的好處、延遲胃排空速率、飽足的感覺而訂出使用規範。

GLP-1 RA適用的條件(三泰醫院)：1. BMI  $\geq$  35，2. 年紀 $<$ 50，女性首選，3. 糖尿病少於10年，4. 至少用過2種口服降血糖藥，A1C  $\geq$  8.5%，5. 肝、腎機能正常者，6. 酒精成癮或胰臟炎病史者禁用。而DeFronzo教授建議三藥合一：Metformin + pioglitazon + GLP-1RA。

使用時需注意：1. 胰臟 $\beta$ 細胞仍存在且具有功能時才使用 2. 腎機能不良者請小心使用，eGFR $<$ 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>不可使用 3. 有胰臟炎病史及酒精成癮者不建議使用。

### 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

胃的排空速率，抑制食慾，減少食物攝取，對心血管有益處。GLP-1RA在嚙齒動物(如老鼠、松鼠...等)可引起 $\beta$ 細胞的增生，在胰臟的管道上皮可產生新的 $\beta$ 細胞。體外試驗對人體胰臟 $\beta$ 細胞可減少死亡及增生。可能有保護糖尿病人的 $\beta$ 細胞，而調整疾病的進展過程。但是GLP-1受體促效劑，自2005年，美國FDA允許上市還不到十年，因此其持效性及安全性仍需長期的追蹤。

### 參考文獻

1. Daniel J. Drucker: The biology of incretin hormones, Cell Metabolism;2006;3:153-165.
2. Daniel J Drucker, Michael A Nauck: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Lancet 2006;368:1696-705.
3. Timothy S. Reid: Practical use of glucagons-like peptide-1 receptor agonist therapy in primary care. Clinical Diabetes 2013;31:148-157.
4. Mansur Shomaili: Optimizing the care of patients with type 2 diabetes using incretin-based therapy: focus on GLP-1 receptor agonists. Clinical Diabetes:2014;32(1):32-43.