



◆ 醫學新知與專欄

第二型糖尿病新藥介紹: GLP-1 (類升糖素胜肽-1 glucagon-like peptide-1) 在第二型糖尿病治療的角色

高雄榮民總醫院 內分泌新陳代謝科 莊琬琦醫師

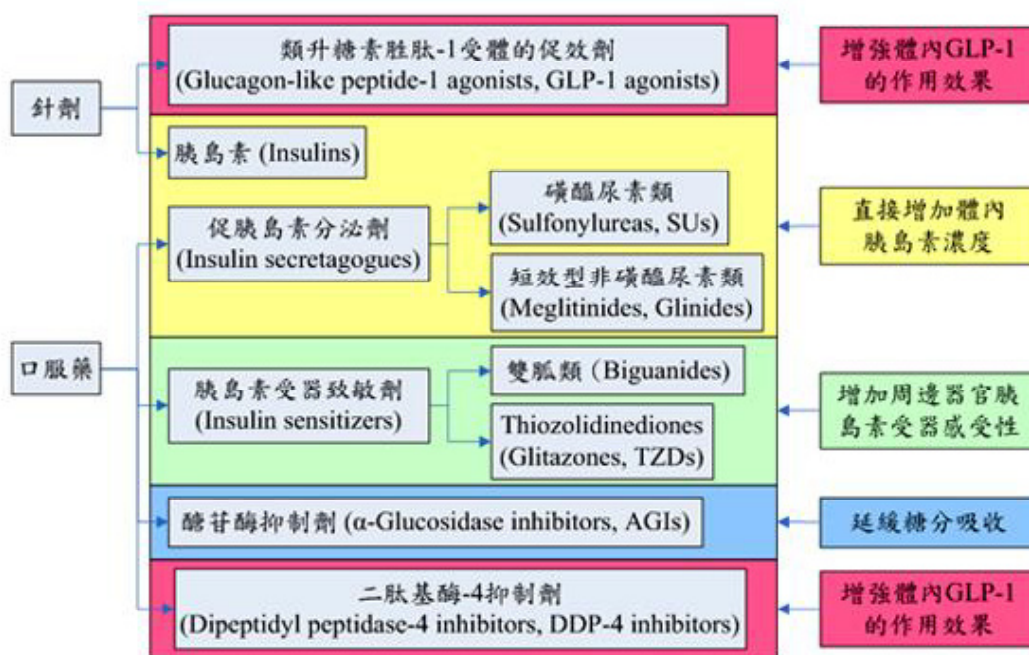
前言

人體內最主要的腸泌素 (incretin) — 昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide 1, 簡稱GLP-1), 是由遠端迴腸 (distal ileum) 及部分大腸 (colon) 所分泌的腸道荷爾蒙。食物會刺激 GLP-1 由腸道分泌, 進而根據血中葡萄糖濃度的上升程度, 促進胰臟β細胞 (β cells) 之胰島素 (insulin) 分泌, 抑制胰臟阿爾發細胞 (α cells) 之昇糖素 (glucagon) 的分泌, 以調節降低血中葡萄糖濃度。由於GLP-1 的作用依賴血中葡萄糖濃度而定, 因此很少會引起低血糖的副作用。GLP-1 也會抑制屬於周邊器官組織之胃部的排空 (gastric emptying), 並且促使屬於中樞神經之下視丘產生飽足感 (satiety sensation), 造成抑制食慾及控制體重的效果。內生性的GLP-1 在人體會立刻被雙基胜肽酶-4 (dipeptidyl

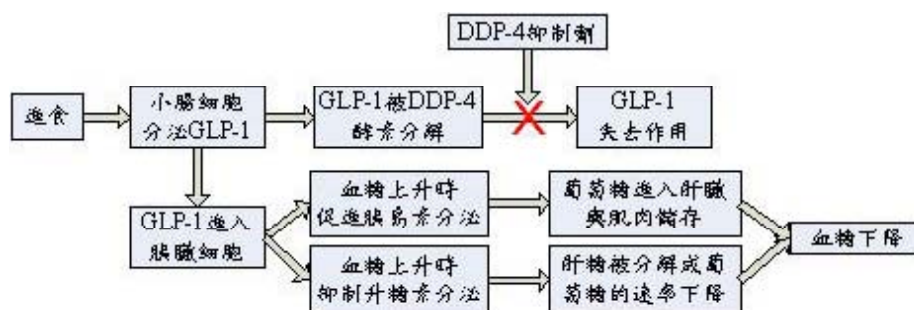
peptidase 4, 簡稱DPP-4) 分解, 轉變為不具生物學活性的代謝產物。利用腸泌素治療糖尿病, 目前有兩種方式可以提升第二型糖尿病T2DM患者體內的腸泌素作用 (incretin action): 其一為施打不會被DPP-4 所分解的腸泌素類似物 (incretinmimetics); 其二為口服小分子的DPP-4 抑制劑 (DPP-4 inhibitor)。本文將探討昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide 1 agonists, GLP-1 agonists)。

第二型糖尿病治療指引

T2DM的藥物治療可分為針劑與口服藥兩大類 (圖一)。早期的藥物治療機轉可分為延緩糖分吸收 (如醣苷酶抑制劑)、提高體內胰島素的濃度 (如促胰島素分泌劑或注射型胰島素) 與使周邊器官的胰島素受器對胰島素的感受性增強 (如胰島素受器致敏劑) 三大類; 近年發展出許多新機轉的藥品, 其中又以類升糖素胜肽-1受體的促



(圖一) 第二型糖尿病治療藥品與作用機轉



(圖二) GLP-1調節血糖的機轉

效劑 (glucagon-like peptide-1 agonists, GLP-1 agonists) 與二肽基酶-4抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DDP-4 inhibitors) 兩種藥品最為人注意。

什麼是GLP-1？

胰高血糖素樣肽1 (GLP-1) 是

營養物刺激下由腸道L細胞分泌的一種腸促胰素。GLP-1不僅作用於胰腺、肝臟、參與血糖調節，還可能作用於中樞、胃腸道、心血管系統等，發揮調節食欲、血壓、血脂，改善心功能等作用。在此基礎上，將GLP-1的多效性特點應用於T2DM，也是有很大的成效。



GLP-1的作用機制和特點

GLP-1可作用於人體的多個器官和組織，並產生有利的生理學作用：高血糖時促進胰島素分泌並抑制胰高血糖素分泌。

與其他胰島素促泌劑不同的是，GLP-1促進胰島素分泌的作用依賴於較高葡萄糖水平，在正常和較低葡萄糖水平下，GLP-1促胰島素分泌和抑制胰高血糖素分泌的作用很弱。也就是說，此劑只對高血糖患者有降低血糖的功用，如果血糖正常者並不會因為此劑而有低血糖的徵狀。

保護β細胞

β細胞功能衰退是T2DM進展的核心原因。GLP-1連續輸注6周可顯著改善T2DM患者的細胞功能。在動物試驗和體外研究中，GLP-1還能啟動β細胞再生，保護人β細胞的正常形態，並且抑制β細胞的死亡。這一特性使GLP-1有希望遏制T2DM的疾病進展。

新藥介紹

目前臺灣有exenatide（Byetta®, 降爾糖；Bydureon®, 穩爾糖）與liraglutide（Victoza®, 胰妥善）三種GLP-1促效劑。

Exendin-4是從希拉毒蜥（Gila monster）唾液中所分離出來的一種多肽，結構與人的GLP-1非常類似，但不易被DDP-4分解。Exenatide即為合成的exendin-4，目前衛生署核可用於接受過metformin、磺醯尿素類或glitazone類藥品後仍無法有效控制血糖之病人作為輔助治療。Exenatide有兩種製劑：短效型的Byetta®的起始劑量為5微克（ μg ）皮下注射一天兩次（早晚餐前或午晚餐前，兩次施打需間隔6小時以上且施打後需間隔60分鐘以上才可用餐），根據臨床反應可增加至10微克一天兩次；長效型的Bydureon®則每週一次皮下注射2毫克（mg）即可。Exenatide降低糖化血色素（HbA1C）的效果與其他口服降血糖藥接近，主要降低餐後血糖，對於空腹血糖的影響較小；因為exenatide具抑制食慾的效果，病人使用後多有體重下降的情況。常見的副作用包括噁心嘔吐、腹瀉與頭暈；急性胰臟炎與腎功能惡化為罕見但嚴重的副作用。由於exenatide主要經腎臟排除，不建議重度腎功能不全的病人使用。Liraglutide與人體GLP-1的結構更為類似，在體內可與白蛋白結合，延長其作用時間。起始劑量為0.6毫克皮下注射每日一次，根據臨床反應可增加至

1.2-1.8毫克每日一次；注射時間不受進食時間影響。Liraglutide對HbA1C的影響優於exenatide，且可降低空腹與餐後血糖，但降低餐後血糖的效果不如exenatide。常見的副作用如噁心、嘔吐與腹瀉，皆與exenatide類似。

總結

GLP-1 類似物在2005年被首度引進及使用於人體，DPP-4 抑制劑則在2006年上市。到目前為止，對於第二型糖尿病的患者，的確有顯著改善血糖的效果。以基礎值約8.0%的HbA1C來說，GLP-1 類似物平均可以減少HbA1C1.5%。愈高的基礎HbA1C，似乎伴隨較多的HbA1C下降程度。由於GLP-1 刺激餐後胰島素分泌及抑制餐後昇糖素分泌的能力，具有仰賴血中葡萄糖濃度而改變的特性，因此單獨使用時幾乎不會引起低血糖的副作用。對於肥胖及體重過重的T2DM患者，GLP-1 類似物有減輕體重的好處。

這些優點，使得GLP-1 類似物在T2DM治療可以達到較佳的早期控制，並且可能可以逆轉第T2DM最根本的致病原因。

參考文獻

1. 江瑞坤等，新糖尿病用藥-incretin類似物、DDP-4抑制劑及其他。基層醫學第二十三卷第五期：頁137-140。(圖一、圖二出處)
2. Henriksen JH, de Muckadell OB. Secretin, its discovery, and the introduction of the hormone concept. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 463-71.
3. AK. Mitra Assemi Betsy AC. Diabetes Mellitus. In: Koda-Kimble Mary Anne et al. Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 9th ed. 2009, Chap. 50.
4. Diabetes Mellitus. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th ed. 2009, Chap. 83.
5. Andre J Schen. A Review of gliptins in 2011. Pharmacother. 2012, 13(1):81-99.