



新糖尿病用藥-incretin類似物、DPP-4抑制劑及其他

江瑞坤¹ 陳政男² 陳欣欣³

前言

由於世界經濟快速發展，人類的生活飲食型態改變，全球糖尿病盛行率正以驚人的速度增加，國際糖尿病基金會估計，到2025年全球約有三億三千萬人罹患糖尿病，主要是第二型糖尿病，其中超過六成的病患分佈在亞太地區。根據2002年台灣地區的調查，15歲以上高血糖盛行率7.5%；在2005年對15歲以上民眾以問卷方式進行訪問，由「自述醫護人員告知有糖尿病者中」算出的糖尿病盛行率為4.9%。從2002年起糖尿病便佔台灣十大死因第4位，並且其死亡人數正快速增加中，而第二位腦血管疾病及第三位心臟疾病也與糖尿病有密切關係。

糖尿病診斷標準

1. 糖尿病症狀及一次隨機血糖值大於200mg/dL。(糖尿病症狀包括三多一

少，即多尿、多渴、多吃及體重減輕。)

2. 空腹血糖值大於126mg/dL。(空腹定義為至少8小時無熱量攝取。)

3. 口服耐糖試驗(OGTT) 2小時血糖值大於200mg/dL。(OGTT表含75克葡萄糖當量溶於200-300cc的開水中服用。)

糖尿病用藥

傳統上糖尿病用藥分為幾類：包括刺激胰島素分泌(磺醯尿素類及非磺醯尿素類)、雙胍類、減緩腸內多醣類消化及吸收藥物(如糖苷酶抑制劑)、胰島素增敏劑(如thiazolidinediones類)及近來的腸泌胰素(incretin)類似物、DPP-4抑制劑、amylin類似物等(如表一)。這些藥在作用機轉、安全及忍受度有所不同，使用上須視病人狀況而調整。

腸泌胰素〈incretin〉

在觀察口服葡萄糖比靜脈注射葡萄糖有較多的胰島素分泌時，提出假說在腸胃道的葡萄糖可以誘發正向回饋機制使胰島素分泌，後來發現胃腸分泌的胰島素釋放激素(insulinotropic hormones)又稱腸泌

1 大林慈濟醫院 家庭醫學科

2 國立嘉義大學 生化科技學系

3 大林慈濟醫院 護理部

關鍵字：diabetes, incretin, DPP-4 inhibitor



胰素，主要包括葡萄糖依賴胰島素釋放激素(glucose-dependent insulintropic hormones, GIP)及昇糖素肽胜-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)兩種。GIP舊名為腸抑胃胜肽(gastric inhibitory peptide)，由十二指腸近端的內皮K細胞分泌的胜肽，包括42個胺基酸，可以引起胰臟 β 細胞分泌胰島素。GLP-1是由小腸的L上皮細胞分泌的胜肽，包括30個胺基酸，GLP-1與胰臟 β 細胞結合，可以增加血糖辨識的程度，從而促使胰島素分泌；並且GLP-1可以抑制胰臟 α 細胞分泌昇糖素，昇糖素可以促進肝糖解成葡萄糖，GLP-1在血糖穩定上扮演重要角色。這兩種蛋白質一分泌後很快就被二肽基胜肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 分解。

GLP-1類似物

對第二型糖尿病患者的血糖控制，GLP-1類似物(如exenatide)可以降低糖化血色素，exenatide在飯前血糖控制和糖化血色素上與注射胰島素(insulin glargine 或aspart)比較無顯著差別，但在飯後血糖控制上，則是exenatide較好。在體重方面，GLP-1類似物可以逐步減輕體重達2.37公斤(95%信賴區間為0.78-3.95)，效果與劑量有關，並且在30週前無顯著停滯效果。血脂方面，exenatide比安慰劑稍微改善低密度膽固醇，但在改善高密度脂蛋白膽固醇方面則比不上胰島素。使用GLP-1類似物發生

低血糖的機率很低，且大都為合用sulfonylurea類者。其他與劑量有關的副作用為噁心、嘔吐。腹瀉則為另一個腸胃副作用，發生率約4%。

DPP-4抑制劑

DPP-4是分子量11萬道爾敦(Dalton)的glycoprotein ectopeptidase，屬於prolyl oligopeptidase家族，在哺乳類僅由內皮(endothelial)及表皮細胞(epithelial cells)分泌。普通一餐中胰島素的分泌，約50-60%是由腸泌胰素引起。DPP-4抑制劑可以提高血液循環中生理活性的GIP及GLP-1，從而增加胰島素分泌，達到改善血糖升高的程度。DPP-4抑制劑藥物有vil dagliptin、sitagliptin、saxagliptin，可單獨使用或與其他口服抗糖尿病藥物合用，DPP-4抑制劑可以降低糖化血色素、飯前空腹血糖、及飯後血糖。DPP-4抑制劑並不會增加低血糖的機率。在體重影響方面，有增加約0.5公斤，也有減少2.5公斤的研究報告，目前未有定論。血脂脂肪方面，DPP-4抑制劑可改善三酸甘油脂及高密度及低密度膽固醇。腸胃副作用則少見。其他的副作用如sitagliptin會稍微增加鼻咽炎及尿路發炎的機會，而vildagliptin稍微增加頭痛的機會。

糊精(Amylin)與其類似物

Amylin是由胰臟 β 細胞隨同胰島素一起分泌的激素包括37個胺基酸，與胰島素有同樣的飯前飯後的規律變化，作用



表一、降血糖藥物分類

種類	舉例
磺醯尿素類sulfonylureas	chorpramide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, etc.
Meglitinides類	repaglinide, nateglinide, mitiglinide
雙胍類biguanides	metformin
糖苷酶抑制劑 alpha-glucosidase inhibitors	acarbose, miglitol, voglibose
thiazolidinediones(TZD)	rosiglitazone, pioglitazone
DPP-4 inhibitors	sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin
glucagon-like peptide-1 analogues	exenatide
糊精(Amylin)類似物	pramlintide

資料來源：<http://www.emedicine.com/emerg/topic134.htm>

機轉為減緩胃排空、抑制消化酶的分泌、抑制升糖素的分泌、及經由中樞作用調節食慾降低食物攝取，與胰島素一起協同作用於葡萄糖的控制。Pramlintide是人工合成的amylin類似物，與amylin差3個胺基酸，注射後約40%以自由態出現在血漿中，在健康的成人半衰期約48分鐘，由腎排出，作用機轉為減緩胃排空，可以降低飯後血糖的平均值與波動、減少食物攝取。

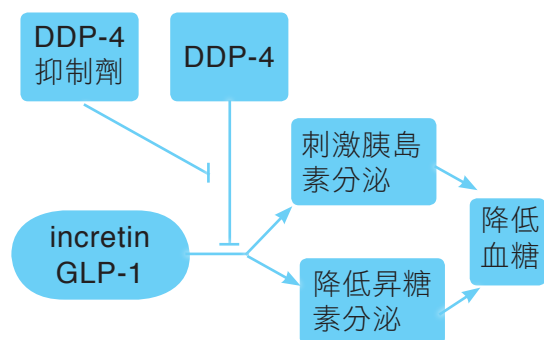
用法

Exenatide是第一個合成之GLP-1類似物，在2005年美國FDA核准上市使用，可降血糖，exenatide必須每天注射二次，會引起胃脹噁心使人不適。Sitagliptin已於2006年10月17日通過美國FDA核准上市使用，建議劑量每日1次，每次100mg，可以空腹或和食物一起服用，輕度和中度肝功能不足或輕度腎功能不足的病患不需調整劑量。使用毛地黃

(digoxin)者可能會增加副作用，對於懷孕或授乳的婦女、中度或嚴重腎功能不足病患、老人的臨床研究經驗有限。Vildagliptin已獲得歐盟的上市許可，正申請美國FDA審核中。目前關於DPP-4抑制劑的使用研究幾乎都少於30週，長期的副作用需進一步觀察。Pamlintide使用在第一型或者使用胰島素注射仍無法獲致良好血糖控制的第二型糖尿病人身上，在飯前與胰島素同時但分開皮下注射，禁忌症為對本藥過敏者、確立診斷的胃輕癱(gastroparesis)、未明瞭的低血糖。有以下情形者不考慮使用pamlintide：如胰島素使用配合度不高、無法自行血糖監測者、HbA1c大於9%者、6個月內有過低血糖者、使用腸胃蠕動刺激劑者及小孩。Rimonabant是選擇性大麻-1接受器(cannabinoid-1 receptor, CB1)阻斷劑，其機轉為作用於人體中樞神經的內源性大麻系統，可抑制食慾、提高肌肉和肝臟存



圖一、incretin及DPP-4抑制劑作用示意圖



資料來源：http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Incretins_and_DPP_4_inhibitors.svg

醣，能減重、降低膽固醇、血糖和降低三酸甘油脂、提高高密度脂蛋白膽固醇、改善胰島素敏感性。Rimonabant目前已在歐洲上市，適應症為配合飲食與運動以治療肥胖症者、有第二型糖尿病或血脂異常的過重患者，rimonabant不可用於肝臟或者腎功能不全者，也不適用於未控制的嚴重精神病患者。

結論

現今世界糖尿病患者快速增加，也

由於醫學發達，上市的糖尿病新藥越來越多，基層醫師應多學習及熟悉新藥的機轉、適應症、禁忌症，當有助於病患血糖的控制、延緩併發症的發生，增進病患的生活品質。

參考資料

1. Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
2. Drucker DJ: Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335-43.
3. Del Prato S: Dipeptidyl peptidase 4 inhibition and vildagliptin therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007; 154: 38-48.
4. Barnett A: Potential role of oral DPP-4 inhibitors in the ADA/EASD consensus statement algorithm for achieving and maintaining tight glycaemic control in type 2 diabetes: recommendations for oral antidiabetic agents. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007; 154: 12-8.
5. McIntosh CHS, Demuth H-U, Pospisilik JA, Pederson R: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: How do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005; 128: 169- 65.