

以 GLP-1 為基礎的第二型糖尿病治療藥物

黃盈焜藥師

人體的血糖依賴多種荷爾蒙間錯綜複雜的作用，以保持衡定，例如胰臟 β 細胞分泌的胰島素、胰臟 α 細胞分泌的升糖素、小腸細胞分泌的腸泌素：包括 GIP (葡萄糖依賴胰島素釋放激素多胜肽 glucose-dependent insulintropic polypeptide) 與 GLP-1 (類升糖素胜肽 -1 glucagon -like peptide-1)。目前以 GLP-1 為基礎的治療包含 GLP-1 類似物和 DPP-4 抑制劑 (二肽基胜肽酶-IV 抑制劑 dipeptidyl peptidase -IV Inhibitor)。由於 GLP-1 很快的就被 DPP-4 分解成不具活性的產物，必須持續輸注才能達到穩定的濃度，因而開發出長效的 GLP-1 類似物和 DPP-4 抑制劑。GLP-1 類似物會鍵結到 GLP-1 的受體，並能抵抗 DPP-4 的分解；DPP-4 抑制劑則會抑制 DPP-4 酵素的作用，而提升 GLP-1 和 GIP 的濃度。

以 GLP-1 為基礎的第二型糖尿病治療藥物主要經由下列機轉來調控血糖：1.促進血糖依賴性胰島素的分泌，GLP-1 促 β 細胞分泌胰島素的作用是取決於葡萄糖濃度(glucose dependent)，當血中葡萄糖濃度低於 72mg/dl 時，並不具刺激 β 細胞分泌胰島素的作用，因此單獨以 GLP-1 治療不會造成低血糖。2.抑制餐後不適當的昇糖素分泌。3.延遲胃排空。4.減少進食。動物實驗發現 GLP-1 尚能刺激 β 細

胞的增殖與分化，防止 β 細胞凋亡。這兩類藥物為近年來第 2 型糖尿病治療新選擇，具有降低糖化血色素、飯前空腹血糖和飯後血糖的效果，它們最大的好處是不會產生體重增加或低血糖的情形。

GLP-1 類似物

Exenatide 是一種名為 Exendin-4 的合成荷爾蒙，美國於 2005 年核准用於第二型糖尿病，可單獨或合併其他口服藥物。Exendin-4 天然存在於墨西哥希拉毒蜥蜴的唾液中，胺基酸組成順序約有 53% 與人類 GLP-1 相似，可抵抗體內 DPP-4 的分解作用，半衰期為 2.4 小時，需要一天兩次的皮下注射；另外一週注射一次的 Exenatide 緩釋劑型 2012 年也已經在歐美上市。Liraglutide 有長達 12 小時的半衰期，因此只需一天一次的注射，目前已在歐洲、美國、日本上市。

臨床實驗證實 Exenatide 一天兩次、Exenatide 一週一次和 Liraglutide 一天一次的注射，平均約可降低糖化血色素 1~2%；常見的副作用是噁心、嘔吐和腹瀉；體重下降的程度也類似。研究指出 Exenatide 一週一次在降低糖化血色素、或將糖化血色素控制在 7% 以下的表現都比 Exenatide 一天兩次優異。和胰島素比較起來 GLP-1 類似物在價格上比較昂貴且不適用於第一型糖尿病，但在降低糖化血色素效果上較佳，也較不會引起體重上升或低血糖的危險。

DDP-4 抑制劑

DDP-4 是許多類型細胞表面上普遍存在的酵素，可以使多種具生物活性的胜肽失去活性，包含 GLP-1 及 GIP，而 DPP-4 抑制劑則會抑制 DPP-4 酵素的作用，提升 GLP-1 及 GIP 生理活性。Sitagliptin（商品名：佳糖維 Januvia）、Saxagliptin（商品名：糖佳雅 Onglyza）、Vildagliptin（商品名：高糖優適 Galvus）和 Linagliptin（商品名：糖漸平 Tradjenta）皆為這類藥物，可用來單獨治療或輔助治療第二型糖尿病。在降低血糖和糖化血色素上，DPP-4 抑制劑呈現類似的效果；對體重較無影響，亦無低血糖的危險。

表一.DDP-4 抑制劑常用劑量

藥品成分	Sitagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin	Linagliptin
常用劑量	一天一次 每次 100mg	一天一次 每次 2.5 或 5mg	一天一次 每次 50 或 100mg	一天一次 每次 5mg
腎功能不	GFR 30-50	GFR \leq 50ml/min	GFR \leq 50ml/min	腎功能受損

全	ml/min 可降低劑量至 50mg GFR<30ml/min 可調劑量至 25mg	，建議使用劑量 2.5mg	不建議使用	者，不需要調整劑量。
---	---	---------------	-------	------------