

Incretin-based Therapy- GLP-1 Analogues and DPP-4 Inhibitors

李弘元

臺大醫院代謝內分泌科

近年來，糖尿病的藥物治療有了長足的進步，除了我們熟知的藥物，包括 α -glucosidase inhibitors、sulfonylurea、metformin、glinides 與 thiozolidinedione 之外，又有了新一類的藥物- incretin 類似物與 dipeptidyl peptidase 4 (DPP 4) 抑制劑。在正常人，當我們吃了含醣的食物之後，會經由腸子吸收使血糖升高，因而促使胰島的 β 細胞分泌胰島素，同時抑制升糖素(glucagons)的分泌。最新的研究指出，食物還會促進腸胃道分泌 incretins，包括 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 與 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)，這兩種 incretins 可以促進胰島素的分泌，抑制升糖素的過度分泌，也有抑制食慾的效果。而在糖尿病人，他們血中的 GLP-1 濃度比健康人低，GIP 的作用也比健康人不好。在臨床試驗中，對糖尿病人靜脈注射 GLP-1 後，可顯著的增進胰島素分泌，抑制升糖素的分泌並且降低血糖。然而，人類血中的 incretins 在幾分鐘內就會被 DPP 4 這個酵素所分解，因此必須用靜脈持續灌注的方式使用，實務上並不方便，也不容易普及化。針對這個問題，有藥廠研發出人類 GLP-1 的類似物，可延緩被 DPP 4 分解的時間，因而可以皮下注射方式施打，GLP-1 的類似物，除了可以控制糖尿病人的血糖外，並可減輕體重，副作用是會有噁心嘔吐等症狀。另一方面，也有藥廠研發出 DPP 4 的抑制劑，藉以延長體內 incretins 的作用時間，這個藥物是口服，使用上比 GLP-1 類似物方便，但是並無法減輕體重。此外，由於 DPP 4 也在免疫細胞上有表現，服用後可能會使鼻咽炎與泌尿道感染的機會稍微增加。