

摘 要

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 和 gastric inhibitory polypeptide (GIP) 為 incretin 荷爾蒙，它們具有刺激胰島素分泌的作用。除了刺激胰島素分泌的作用外，這些 incretin 還有促進 β 細胞生長及分化的作用、減少 β 細胞凋零死亡、以及經中樞神經系統降低食物攝取的作用。這些類型的促胰島素分泌作用是受血中葡萄糖濃度所影響（即葡萄糖依賴性），所以藥理學上比較不會有低血糖的副作用。第 2 型糖尿病病人的臨床特徵為其胰島素分泌減少以及胰島素作用不好。而第 2 型糖尿病病人 incretin 效果也不正常。主要原因是第 2 型糖尿病病人的 GLP-1 「分泌」和「作用」較差所致。雖然這些 incretin 荷爾蒙有降血糖的作用已被發現了約二十年，但一直無法在臨床上應用。主要原因是它的藥物特性不穩定，很快就會被蛋白酉每 dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 分解。最近正在發展的 GLP-1 藥物是希望藉由結構修飾後可抵禦 DPP IV 分解，而能在血清有較長的半衰期和作用，寄望臨床上得以應用於糖尿病之治療。

關鍵詞：Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Gastric inhibitory polypeptide (GIP)

Incretin dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)

引言

在二十世紀早期就發現從胃腸道會釋放一些因子以影響胰島素分泌和血糖穩定。腸胰島軸 (enteroinsular axis) 代表來自胃腸道的訊息會調節胰臟胰島荷爾蒙分泌的一種概念。這種 incretin 的概念是來自觀察口服葡萄糖比注射葡萄糖能刺激更多胰島素分泌。後來發現這是來自腸道的荷爾蒙會加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (glucose dependent insulin secretion) 所致，而且解釋了近 50% 的餐後胰島素的分泌量。有兩種已知的荷爾蒙有 incretin 的作用：glucose dependent insulinotropic polypeptide (or gastric inhibitory polypeptide) 簡稱 GIP 以及 Glucagon-like peptide-1 簡稱 GLP-1。

Proglucagon 基因 (proglucagon gene) 會轉譯成昇糖素及幾種和昇糖素結構類似的胜類，統稱為 proglucagon-derived peptides (PGDPs)。除了胰臟會表現這個基因產生昇糖素外，腸內分泌細胞也會表現這個基因，在酉每作用下產生不同胜類，其中就包括 GLP-12。

GLP-1 於近來被注意到它的葡萄糖依賴性胰島素分泌作用有助於第 2 型糖尿病高血糖之正常化。GLP-1 對於血糖的作用可以分為短期以及長期的作用：短期作用即上述的葡萄糖依賴性胰島素分泌作用，有立即降低血糖的效果；長期的作用則是可促進胰島 β 細胞增殖。因此以 GLP-1 治療第 2 型糖尿病將是非常具潛力的策略之一。

雖然 GLP-1 的胰島素刺激作用已知多年，GLP-1 的臨床應用還是有限制；主要因為它是胜類構造，所以必須靜脈給與。再者，不管靜脈或皮下注射後，GLP-1 在幾分鐘內會被 dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 分解產生不具活性的產物 GLP-1 (9-36 amide)，而這個代謝產物也會拮抗 GLP-1 的作用。Incretin 與糖尿病第 2 型糖尿病病患體內的 incretin 作用一般認為有缺陷 1。一種可能性的解釋是

GIP 作用不好。Vilsboll 等人比較糖尿病病人與對照組在高血糖箝定 (hyperglycemia clamp) 情形下，注射 GIP 後觀察胰島素分泌的情形，發現在早期時(early phase, 指 0 至 20 分鐘時) 胰島素的分泌在兩組是都會增加，但在晚期時 (late phase, 指 20 至 120 分鐘) 胰島素的分泌在糖尿病組的病人卻無法使胰島素分泌增加 3。也有人報告第 2 型糖尿病人的非糖尿病一等親對 GIP 的反應也不好，促胰島素分泌效果差。所以有人假設對 GIP 促胰島素分泌效果 (insulinotropic effects) 不好的情形可以遺傳，而且成爲發展成糖尿病的危險因子 4。目前也了解在高血糖的情況下，會使 β 細胞上 GIP 接受體向下調節 (downregulation)，這也許可以解釋糖尿病病人 GIP 作用喪失。

GLP-1 在糖尿病病人則仍然具有有效的促胰島素分泌效果，糖尿病病人在高血糖箝定情形下如果給與 GLP-1 的注射不管在早期以及晚期時的胰島素分泌都會增加 3。有研究發現在第 2 型糖尿病人餐後誘發的 GLP-1 分泌，呈現有輕度但有意義的減少 3。較低的 GLP-1 血清濃度造成了第 2 型糖尿病人較差的 incretin 效應。在一研究發現給予 54 位糖尿病人較高生理劑量的 GLP-1 靜脈注射，所有糖尿病人的餐前血糖獲得某程度的改善，同時胰島素分泌反應增加，昇糖素分泌反應減少 5。然而，糖尿病病人的 β 細胞對於 GLP-1 的敏感性和正常人比較起來，究竟是正常或是較差，仍然有爭議；Kjems 等人使用不同的劑量 GLP-1 來觀察糖尿病病人與正常對照組，在高血糖的情況下胰島素分泌的情形。其結論爲糖尿病病人與正常對照組比較起來，GLP-1 的確在糖尿病病人可以增加葡萄糖依賴性胰島素的釋放，但相對上作用效果比正常對照組較差。糖尿病病人的 GLP-1「分泌」和「作用」較差，可能都是造成 incretin 效果不正常的原因。

以下分別介紹 GLP-1 與 GIP：

GLP-1 之生理功能

GLP-1 之生理功能主要有：刺激胰島素分泌、減緩胰島 β 細胞細胞凋亡 (apoptosis)、與增加胰島細胞量等。另外 GLP-1 還有抑制胃排空與減少食物攝取等胰臟外效應 (extrapancreatic effect)。以下分別說明：

一、刺激胰島素分泌

β 細胞上會表現出 GIP 和 GLP-1 接受體，這些接受體爲具有 seven transmembrane spanning 的 G-protein coupled receptors，是昇糖素/小腸內分泌素接受體家族 (the glucagons/secretin family) 成員之一。當 ligand 結合活化 incretin 接受體後，增加了 cAMP 產生以及 protein kinase A (PKA) 磷酸化 (phosphorylation)，抑制 KATP 通道以及活化鈣離子通道而刺激胰島素的釋放 1。GLP-1 也可以增加 glucose transporter-2 (GLUT-2) 和 glucokinase 的表現，以促進胰島素的分泌 6。

二、減緩胰島 β 細胞細胞凋亡 (apoptosis)

目前許多研究顯示 GLP-1 和 GIP 可以抑制 β 細胞細胞凋亡 (apoptosis)：它們減少 β 細胞細胞凋亡的形態表現，包括減少了核濃染 (nuclear condensation) 和減少細胞片段化 (fragmentation)；也減少了 caspase-3 西每的表現，這個西每在計劃性細胞死亡 (programmed cell death) 的最後步驟佔有重要的角色；另外，它們也增加蛋白質 bcl-2 的表現，這個蛋白質的增加可能和 GLP-1 的抗細胞凋亡作用有關 7。

此外也有研究發現 GLP-1 激動劑, exendin-4 在 murine β 細胞上可以減少 cytokine 誘發的細胞凋亡，在 mice 身上也可減少 streptozocin 導致的細胞凋亡。此外，GLP-1 gene 缺失的老鼠比控制組老鼠有較高的細胞凋亡率 8。

三、增加胰島細胞量

研究發現有些生長因子可增加胰臟 β 細胞量，包括 insulin-like growth factor-1, hepatocyte growth factor, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PTHrP, epidermal growth factor receptor agonist in combination with gastrin。但是它們無法在短期內降低血糖，它們必須要在幾週甚至幾個月後才能看出它在糖尿病病人的療效。

當其他促胰島素分泌的藥物可能導致胰島 β 細胞耗損，GLP-1 誘導細胞生長及增殖 (growth and

proliferation) 以及促進胰管組織 (ductal pancreatic tissue) 分化成胰島素分泌細胞。

Xu 等人報告指出在部分切除胰臟的糖尿病大鼠, 每天皮下注射一次 exendin-4 兩週後發現可以增加胰臟內分泌細胞質量約 40%⁹ ; Tourrel 等人也報告用 streptozocin 處理過的初生糖尿病大鼠 (Wistar rats), 用 GLP-1 或 exendin-4 治療五天後, 可分別增加 β 細胞質量 51% 及 71%, 高血糖情形也有改善¹⁰; Sturis 等人則使用長效 GLP-1 衍生物 NN2211, 每天皮下注射 Zucker 糖尿病胖鼠 (Zucker Diabetic Fatty rats) 兩次, 六週後發現和安慰劑治療 (vehicle-treated) 的對照組相比, β 細胞質量增加了兩倍, 而治療組與對照組的血糖則分別為 9.7mM 與 21.8mM¹¹⁻¹²。胰臟內分泌細胞質量的增加, 目前認為是細胞增殖 (proliferation) 與分化 (differentiation) 增加, 而不是只因為細胞變大 (cellular hypertrophy)。不過, GIP 和 GLP-1 調節胰島細胞質量, 主要還是反應外界的刺激, 如在長期高脂肪飲食下, 經由訊息傳遞而使 β 細胞增殖。

GLP-1 調節 β 細胞生長可能是經由 phosphatidylinositol-3 kinase (PI 3-kinase) 訊息傳而活化了 protein kinase C ζ , 以誘發細胞生長。此外 GLP-1 促進 β 細胞生長另一個可能的機制是它會活化 epidermal growth factor receptor 13-14。GLP-1 也會活化 cAMP 依賴性的 cAMP response element binding protein (CREB) 活性。cAMP 的增加, 除了會增加細胞內抗細胞凋亡作用的 bcl-2 的濃度外, CREB 也會加強 insulin receptor substrate

(IRS)-2 生長因子調節路徑, 故 GLP-1 促進 β 細胞增殖, 減少死亡凋亡¹⁵。(圖一)

另外, GLP-1 也會活化 mitogen activated protein (MAP) kinase [包括 extra-cellular signal related kinase (ERK)] 調節轉錄因子 (transcription factors) pancreatic-duodenal homeobox factor 1 (PDX-1) 和 hepatocyte nuclear factor 3 (HNF 3 β) 的產生, 以促進 β 細胞的分化。

四、胰臟外效應(Extrapancreatic effect)

1. 抑制胃排空

GLP-1 會延遲胃排空, 故在糖尿病患者以及非糖尿病患者都減緩了飯後血糖上升。有研究指出 GLP-1 會使胃鬆弛, 並抑制壓力蠕動波, 允許一個較大的胃容積, 但不會有消化不良的症狀。所以 GLP-1 對於治療糖尿病患者餐後高血糖應有其角色。但是第 2 型糖尿病病人也有合併自主神經病變者, 其胃排空本來就延遲, 在高劑量下的 GLP-1 可能會有病人覺得噁心嘔吐。所以有學者提出在病人有任何吸入性危險時, 應空腹時給與。

2. 減少食物攝取

在中樞神經系統存在有 GLP-1 的結合位置。當將 GLP-1 注入老鼠腦室 (intracerebroventricular injection) 後, 會減少老鼠對食物的攝取¹⁶⁻¹⁷。臨床實驗方面, Zander 等人提出在第 2 型糖尿病病人給與六週皮下注射 GLP-1 後, 平均體重減少了 2 公斤。所以 GLP-1 未來也有發展成為抗肥胖藥物的潛力。將對糖尿病併代謝症候群的病人特別助益^{16,18-19}。

3. GLP-1 對於週邊葡萄糖代謝還是沒有定論²⁰⁻²¹。但已知的是短期給予 GLP-1 不會改變胰島素敏感性。

五、抑制昇糖素分泌

GLP-1 可抑制昇糖素分泌, 故 GLP-1 在第 1 型糖尿病病人也可降低血糖, 但要完全使血糖正常化, 單靠 GLP-1 治療是無法達成的²²。

GLP-1 細胞內訊息傳遞

GLP-1 會和表現在胰島 β 細胞上的 GLP-1 接受體結合, 這種接受體是屬於 G-protein 連接的接受體 (G protein coupled receptor, GPCR), 擁有 463 個胺基酸。GLP-1 接受體 (GLP-1R) 的活化會增加 cAMP 以及 protein kinase A 依賴性及 protein kinase A 非依賴性訊息傳遞的活化。

GLP-1 促進胰島素分泌可能經由幾種細胞內訊息傳遞機制: (圖二)

1. GLP-1 結合至接受體上後活化 cAMP/PKA 訊息傳遞路徑 (cAMP/PKA pathway) 來促進胰島素分泌。

2. GLP-1 也可以經由 cAMP independent 訊息傳遞途徑使 β 細胞上的細胞膜去極化，來使胰島素釋放。

3. 刺激胰島素基因轉錄 (gene transcription) 。有學者認為此和 Ras/MAPK 訊息傳遞路徑 (Ras/MAPK signaling pathway) 有關係；另外，Buteau 等人研究指出 GLP-1 也會經由活化 PI3K，向上調節 (upregulation) PDX-1 基因轉錄及蛋白質的表現，使 PDX-1 結合至胰島素啟動子 (A1 element of the insulin promoter)，促使代謝西每基因表現，以及胰島素合成 23-24。

事實上 GLP-1 與 PDX-1 接受體協同活化

(synergic activation) 對於胰臟細胞完全分化成成熟的胰島素分泌細胞是必需品：GLP-1 會加強 PDX-1 的表現，使細胞分化成成熟的胰島素分泌細胞；而 PDX-1 也可以增加內生性 GLP-1 接受體的表現 2。

4. GLP-1 也可以誘發 glucose transporter-2

(GLUT-2) 和 glucokinase 的 mRNA 表現，以促進胰島素分泌 24。

GIP (Gastric inhibitory polypeptide)

1969 年，Brown 等人從腸萃取物發現有一種成分會抑制胃酸和胃蛋白西每分泌也會抑制狗胃部的蠕動 (motor activity)，故將之命名為 gastric inhibitory polypeptide。在人類，GIP 對於抑制胃酸分泌作用不明顯，但卻會刺激胰島素分泌。GIP 有葡萄糖依賴性的促胰島素分泌效果，故較不會產生低血糖。除了刺激胰島素分泌，GIP 可能也會誘發 β 細胞生長。至於對昇糖素的影響，GIP 對於肝硬化病人 25 和動物實驗 26 會刺激昇糖素分泌，但對正常人和糖尿病病人沒有影響 27-28。

GIP 在脂肪組織也有其他的作用，如促進脂肪增生 (lipogenesis)。在脂肪細胞上有許多 GIP 接受體連結細胞內 cAMP 訊息傳導路徑。GIP 會增加 lipoprotein lipase 的活性，刺激網膜組織脂肪酸的合成並加強脂肪酸被脂肪組織利用，故干擾 GIP 的作用，可以減少肥胖、降低三酸甘油酯、游離脂肪酸、及膽固醇。因此，發展 GIP 拮抗藥物或許可以用來治療肥胖 16。

表格一為比較 gastric inhibitory polypeptide (GIP) 和 glucagons-like peptide-1 (GLP-1) 的不同。

發展中的藥物 Incretins 的 insulin secretagogues 作用使 GIP 和 GLP-1 應用在糖尿病的治療有相當潛力。不過大部分的焦點還是放在 GLP-1 上，因為它的效果還是比較好。GLP-1 (7-37) amide 和 GIP (1-42) 一旦釋放至血液循環中，幾分鐘內很快會被血管內絲氨酸蛋白西每 (endovascular serine protease) dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 從 N 端切除代謝掉。切除這些 incretin 荷爾蒙兩個 N 端的胺基酸形成無活性產物 GLP-1 (9-36 amide) 和 GIP (3-42)，而失去促胰島素分泌作用 (圖三)。目前的藥物多半致力於抵禦 DPP IV 的分解。例如：將 GLP-1 和 GIP 的 N 端的構造修飾後，就不容易被 DPP IV 分解，而獲得較長的半衰期。另外把脂肪酸鏈 (fatty acid chain) 加入 peptide 構造也可以減緩分解。

GLP-1 類似物 (GLP-1 analogues)

目前有三種 GLP-1 類似物正在做臨床評估：

1. NN2211 (NovoNordisk company)，它將脂肪酸鏈加入構造後，會可逆性的結合白蛋白 (albumin) 保護分子，不被 DPP IV 分解，其半衰期約 12-14 個小時。在晚間注射 NN2211 可降低早上的空腹血糖和早餐後高血糖 29。

2. LY307161 (Eli Lilly & Company)，可一天注射一次，其治療 21 天都還有降血糖效果 30。

3. CJC-1131 (ConjuChem company)，它可以共價結合白蛋白，所以它的半衰期和白蛋白相近 (幾天至幾週不等) 31。

天然 GLP-1 受體激動劑 (native GLP-1 receptor agonist)

Exendin-4 是從分布在北美洲西南部的鈍尾毒蜥 (Gila monster, Heloderma suspectum) 唾液分離出來的天然胜類，和天然 GLP-1 有 53% 序列相似性，含有 39 個胺基酸。它也會結合在 GLP-1 接受體，表現出 GLP-1 的特性。比起天然 GLP-1，Exendin-4 有較長的半衰期，而且不會被 DPP IV 分解。不過，目前還在觀察長期給與這種天然哺乳動物胜類是否會產生抗體，而最後拮抗內生性 GLP-1 的作用。

GIP 類似物(GIP analogues)

目前已有一些 GIP N 端修飾的藥物發展出來。它雖然可以加強胰島素的分泌，但它的促胰島素分泌效果並不足於使血糖正常化，因此是否適用於第 2 型糖尿病病患身上是存疑的，同時由於它會導致肥胖，並不適合代謝症候群的病人。

DPP IV 抑制劑 (DPP IV inhibitor)

Pyrrolidine derivatives 為一種 DPP IV 抑制物。它的好處是可以口服，同時也可大幅改善第 2 型糖尿病病人的高血糖。

不過由於 Pyrrolidine derivatives 抑制 DPP IV 不具特異性，故也會使血清內其他由 DPP IV 代謝的荷爾蒙濃度上升，如 neuropeptide Y, endomorphin, peptide YY (PYY), growth hormone-releasing hormone, glucagon-like peptide 2, paracrine chemokines, stromal cell-derived factor, eotaxin 和 macrophage-derived chemokine 等等。目前仍須進一步觀察長期給與這種 DPP IV 抑制劑是否會產生其他未被注意到的副作用。

臨床應用

有許多不同的研究應用 incretin hormone 在糖尿病上，目前還是以靜脈注射的天然 GLP-1 獲得最好的結果。

雖然目前還無法廣泛應用，但某些臨床情況還是值得考慮 GLP-1 的治療。最近研究指出：高血糖會惡化急性心肌梗塞以及敗血症病人的預後。密集胰島素治療 (intensive insulin therapy) 的確可改善這些重症病人的預後。但考慮用密集胰島素治療必須耗費人力的照顧，也有低血糖的危險，故用靜脈連續滴注的 GLP-1 對加護病房的病人似乎有其適用性。Juris 等人對八個接受大手術 (major surgery) 後的第 2 型糖尿病病人，在空腹情況下靜脈滴注 GLP-1 1.2 pmol/kg/min 8 小時，發現其在約 150 分鐘內可有意義地使血糖正常化，並增加胰島素分泌，抑制昇糖素分泌，而且沒有發生低血糖 32。另外，對於年紀大的第 2 型糖尿病病人有較高的低血糖危險性也值得考慮此治療。

在 exendin-4 的臨床研究方面，發現在正常自願者可降低餐前及餐後血糖，並減少 19% 熱量攝取 33。Egan 等人發現第 2 型糖尿病病人每天皮下注射 exendin-4 一個月後，明顯減少血糖及糖化血色素 (HbA1C 9.1% 降至 8.3%) 34。Fineman 等人用 exendin-4 (皮下注射一天兩次至三次，劑量為 0.08mg/kg) 來治療糖尿病人。在未停用原先的口服降血糖藥 metformin 或 sulfonylurea 的情況下，exendin-4 的治療有幾項發現：糖化血色素 (約下降 0.9%)，空腹血糖和飯後血糖都有意義地降低。另外值得注意的是有 19% 的病人出現抗體，但並不影響治療效果。有 15% 的病人發生低血糖，他們全是使用 sulfonylurea 加上 exendin-4。最常見的副作用是噁心，至於體重和血脂肪並無有意義的變化。exendin-4 目前已進入 Phase III 的臨床試驗來評估合併 metformin 或 sulfonylurea 來治療第 2 型糖尿病人的效果 35。

Juhl 等人在糖尿病病人一天一次於睡前 (11 點) 皮下注射 NN2211 (liraglutide) 發現可降低餐前餐後血糖、抑制胃排空、以及抑制昇糖素的分泌 29。NN2211 目前已進入 Phase II 的臨床試驗評估。

Ahren 等人在輕微的第 2 型糖尿病病人用 DPP IV 抑制物 (NVP DPP728) 一天多次投與 (100-150 mg ，一天兩次至三次)，共 4 週的治療期，證實可降低空腹血糖、飯後血糖、以及糖化血色素 (7.6% 至 6.9%) 36。

上述這些 GLP-1 相關藥物在目前還有一些問題需要解決。GLP-1 常見的副作用是噁心，這常會有

劑量的限制；另外，病人對一天注射一至三次的接受度和醫囑服從性到底如何需要評估，因為這些藥物需長期使用來達到減重與 β 細胞增殖分化的效果。DPP IV 抑制物的好處是可以口服，不過它的降血糖效果較 GLP-1 差，而由於 DPP IV 有廣效的作用，DPP IV 抑制物同時也讓血清中其他有生物活性的勝類增加，故長期使用的副作用需要觀察 37。

參考文獻

- 1.Vahl T, D'Alessio D. Enteroinsular signaling: perspectives on the role of the gastrointestinal hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in normal and abnormal glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003, 6: 461-8.
- 2.Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-71.
- 3.Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111-9.
- 4.Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497-504.
- 5.Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3853-60.
- 6.Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM . Glucagonlike peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999; 48: 2358-66.
- 7.Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and islet bcell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003;144:5154-8.
- 8.Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471-8.
- 9.Xu G, Stoffers DA, Habener-F, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-6.
- 10.Tourrel C, Bailbe D, MeileM-J, Kergoat M, Portha B. Glucagonlike peptide-1 or exendin-4 enhances regeneration of β -cell mass in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A257.
- 11.Sturis J, Jappe MB, Knudsen LB, et al. The long-acting GLP-1 derivative slows the development of diabetes in the male zucker diabetic fatty rat . *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A228.
- 12.Sturis J, Jappe MB, Knudsen LB, et al. The long-acting GLP-1 derivative markedly attenuates diabetes development in the male zucker diabetic fatty rat . *Diabetologia* 2000; (Suppl 1): A145.
- 13.Gomez E, Pritchard C, Herbert TP. cAMP-dependent protein kinase and Ca^{2+} influx through L-type voltage-gated calcium channels mediate Rafin dependent activation of extracellular regulated kinase in response to glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 48146-51.
- 14.Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes* 2003; 52: 124-32.
- 15.Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinol* 2004 ;145: 2653-9.
- 16.Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide-potential applications in type 2 diabetes mellitus. *Biodrugs* 2003;17: 93-102.
- 17.Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
- 18.Zander M, Madsbad S, Holst JJ. GLP-1 for six weeks reduces body weight and improves insulin

- sensitivity and glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50 Suppl. 2: A31.
- 19.Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 269-79.
- 20.Vella A, Shah P, Reed AS, et al. Lack of effect of exendin-4 and glucagon-like peptide-1-(7,36)-amide on insulin action in non-diabetic humans. *Diabetologia* 2002; 45: 1410-5.
- 21.Egan JM, Meneilly GS, Habener JF, Elahi D. Glucagon-like peptide-1 augments insulin-mediated glucose uptake in the obese state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3768-73.
- 22.Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, et al. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 580-6.
- 23.Buteau J, Roduit R, Susini S, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999; 42: 856–64.
- 24.Egan JM, Bulotta A, Hui H, et al. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19: 115-23.
- 25.Dupre J, Caissignac Y, McDonald TJ, et al. Stimulation of glucagon secretion by gastric inhibitory polypeptide in patients with hepatic cirrhosis and hyperglucagonemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 125-9.
- 26.Pederson RA, Brown JC. Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1978; 103: 610-5.
- 27.Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
- 28.Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497-504.
- 29.Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 424-9.
- 30.Kapitza C, Trautmann ME, Heise T, et al. Daily administration of LY307161SR (GLP-1 Analog) normalizes blood glucose in type 2 diabetes *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 2): A84.
- 31.Lawrence B, Wen SY, Jette L, et al. CJC-1131, the novel acting GLP-1 analogue, delays gastric emptying and demonstrates safety and tolerability in preclinical testing . *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 2): A84.
32. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, et al. Intravenous glucagons-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004; 32: 848-51.
- 33.Edwards CM, Stanley SA, Davis R. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol* ; 281: E155-61.
- 34.Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of one month bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 34: E1072-9.
- 35.Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ. Effect on glycemic control of synthetic exendin-4 (AC2993) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370-7.

36. Ahren B, Simonsson E, Larsson H. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869-75.
37. Drucker DJ. Enhancing incretin action for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 2929-40.
38. Balks HJ, Holst JJ, von zur Muhlen A, Brabant G. Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 786-90.
39. Ahren B, Holst JJ. The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia. *Diabetes* 2001; 50: 1030-8.

圖一：GLP-1 促進胰島 β 細胞生長

(參考整理自 Daniel J. Drucker. *Endocrinology* 2003; 144:5147)

圖二：GLP-1 在胰臟胰小島 β 細胞的作用

GLP-1 在和 GLP-1 接受體結合後，cAMP 依賴性的 KATP 通道 (CAMP dependent KATP channel) 會關閉使細胞內的鈣離子增加導致葡萄糖依賴性胰島素刺激作用加強。和 GLP-1 接受體結合後也會活化 PI-3K 依賴性 (PI-3K-dependent) 和 Ras 依賴性 (Ras-dependent) 訊息傳遞路徑，導致胰島素基因轉錄增加以及細胞內胰島素增加。後者乃藉由增加細胞內 PDX-1 的濃度使增加對胰島素啟動子 (insulin promoter) 的結合。

(參考整理自 Josephine M. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 115-23.)

圖三：GLP-1 與 GIP 的胺基酸序列以及 DPP IV 蛋白酉每分解的位置。NN2211 和 CJC-1131 是 GLP-1 合成相似物，exendin-4 是 GLP-1 天然激動劑其來自 Gila monster 的唾腺。GIP 與 GLP-1 序列相似性用灰色表示。

(參考整理 Juris J. Meier. *Biodrugs* 2003;17(2) 93-102)

表一：比較 gastric inhibitory polypeptide (GIP) 和 glucagons-like peptide-1 (GLP-1)

	GIP	GLP-1
生物特徵		
分子量	4984 g/mol	3298 g/mol
在血清的半衰期	7 分鐘	1-2 分鐘
分泌	K 細胞(十二指腸, 上段空腸)	L 細胞(迴腸, 大腸)
刺激物	食物的葡萄糖和 脂肪含量	食物的葡萄糖, 脂肪; 神經 調節 (副交感神經系統?) ^a
生物效果		
刺激胰島素分泌 (insulinotropic)	是	是
抑制昇糖素 (glucagonostatic)	否	是
使 β 細胞新生	是	是

在第二型糖尿病人 身上刺激胰島素分 泌的效果(%)	47±9 ^b	71±17 ^b
誘發 lipoprotein lipase	是	否
移除三酸酞油脂	是	是
影響胃排空	加速?	減緩
影響食物攝取	無作用	減少

a 副交感神經系統在人類對 GLP-1 釋放的調節目前仍無定論，因為使用膽素激導性蕈毒素的拮抗劑 (cholinergic muscarinic blockade) 會減低血清的 GLP-1，但菸鹼拮抗劑 (nicotinic blockade) 並不會 38-39。

b 在高血糖箝定(hyperglycemic clamp condition)下和對照組比較增加胰島素分泌的比例 (參考整理自 Meier JJ. *Biodrugs* 2003;17:93-102 與 Vahl T, D'Alessio D. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2003, 6:461 – 468)

Incretin Hormone Has Potential to Become An Antidiabetic Therapy

Chiung-Mei Weng, Eugene Hsin Yu, Horng-Yih Ou, and Ta-Jen Wu

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan, R.O.C.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP) have the properties of insulinotropic effect. Patients with type 2 diabetes are known as reduced and retarded insulin secretion. Therefore, these incretin effect are reduced in type 2 diabetes. In addition to their insulinotropic effect, they also have some effect on promotion of β cell growth and differentiation, decreasing β cell apoptosis and even decreasing food intake by acting on central nervous system. Due to its glucose dependent insulin secretion effect, the risk of hypoglycemia is low. Therefore, they are potential to develop as antidiabetic treatment. However, there are some difficulties to clinical application of these hormone to lowering blood glucose for type 2 diabetes because of their unfavorable pharmacologic properties. These incretin are rapidly inactivated by dipeptidyl peptidase IV. Recently, different approaches to retard enzyme cleavage by modifying the peptide structures and creating resistance against enzyme inactivation are evaluated. (*J Intern Med Taiwan* 2004; 15: 199-207)