

治療第2型糖尿病新型口服藥-DPP-IV 抑制劑

陳建良^{1,2} 謝昌勳² 郭台生¹ 林自強¹

¹國軍左營總醫院 內科部

²三軍總醫院 內分泌新陳代謝科

摘 要

治療第2型糖尿病常需要透過單獨或合併使用不同作用機轉的降血糖藥物，傳統降血糖藥物不但無法完全矯正第2型糖尿病的病態生理，而且可能會有體重增加、發生低血糖、和胃腸不適等副作用。此外，隨著糖尿病病程的進展，胰島β細胞功能及質量逐漸變少，常使得降血糖藥物逐漸降低效力，這些都是目前治療第2型糖尿病所須面對的瓶頸。腸降糖素 (incretin) 是腸道所產生的胜肽荷爾蒙，除了加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (glucose dependent insulin secretion) 外，還會抑制昇糖素的分泌、抑制胃排空速率、抑制食慾以及減輕體重等作用。在動物的實驗顯示，腸降糖素尚會刺激胰島β細胞增殖和抑制細胞凋亡 (apoptosis)。腸降糖素類似物 (incretin mimetics) 的研發，雖能克服被二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) 分解而延長其半衰期，但皆須經由皮下注射，因此降低病患的方便性及接受度。DPP-IV 抑制劑是研發中的口服降血糖藥物，可以避免內生性的 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 被分解，以增加內生性 GLP-1 的濃度。DPP-IV 抑制劑也可以加強胰島素的分泌，抑制昇糖素的分泌，能降低空腹及餐後血糖，而且沒有增加體重和水腫等不良反應，發生低血糖的機會也較低。在動物實驗顯示，還可以改善胰島β細胞的功能，增加胰島β細胞的質量。但DPP-IV 之胜肽蛋白分解不具特異性，有許多胜肽荷爾蒙也會受DPP-IV作用分解，因此可能會造成這些胜肽荷爾蒙濃度的上升，以及DPP-IV 抑制劑亦有可能會造成異常的免疫反應。此類藥物未來是否能安全有效地長期使用於第2型糖尿病病患，還需要長時間大型臨床研究來証實。

關鍵詞：腸降糖素 (Incretin)

葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (Glucose dependent insulin secretion)

二肽基肽酶 (Dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

前言

第2型糖尿病其主要致病機轉是多重因子所共同影響的，包括(1)在肝臟、肌肉、和脂肪組織對胰島素產生阻抗；(2)胰島β細胞數量及功能逐漸衰退導致胰島素分泌不足；以及(3)無法適當抑制餐後昇糖素的分泌，因而導致增加肝葡萄糖的產生 (hepatic glucose production)，最後導致餐後血糖偏高。由於人口的老化、不健康的飲食習慣、肥胖及缺乏運動的生活型態，近年來第2型糖尿病的發生率一直在快速增加中。世界衛生組織更預估到西元2025年時，全球將近3

億人口會罹患糖尿病，其中許多新病例將出現在開發中的國家如中國及印度。目前治療第2型糖尿病的方式，除飲食控制和運動外，常需要透過單獨或合併使用不同作用機轉的降血糖藥物包括胰島素、磺醯脲素類 (sulfonylureas)、α-glucosidase 抑制劑、雙胍類 (biguanides)、glinides 和 thiazolidinediones (TZD)¹。但使用這些傳統降血糖藥物，並無法完全矯正第2型糖尿病的病態生理，包括餐後高血糖，無法抑制α細胞分泌昇糖素，及組織對胰島素的作用減弱。隨著糖尿病病程的進展，胰島β細胞功能及質量的減少更為明顯，使得許多降血糖藥物藥效逐漸降低，當體內

表一：各類降血糖藥物之效能、作用機轉、特性、禁忌症及副作用

種類	降A1C程度	作用機轉	藥物特性及應注意事項	副作用
促胰島素分泌劑 磺醯脲素 Sulfonylureas 非磺醯脲素 Glinides	1.5 ~ 2.0 %	促進胰島素分泌	<ol style="list-style-type: none"> 1.所有促胰島素分泌劑的降低血糖能力大都相似。 2.所有促胰島素分泌劑均可能會發生低血糖。 3.非磺醯脲素類主要用於降餐後血糖。 4.具高度低血糖危險性病患 (例如：老年人、肝、腎功能不全)，考慮使用較短效之口服降血糖藥物。 	發生低血糖 體重增加
雙胍類 Biguanides	1.5 ~ 2.0 %	<ol style="list-style-type: none"> 1.抑制肝葡萄糖的產生 2.增加肌肉、脂肪組織對葡萄糖攝入利用 	<ol style="list-style-type: none"> 1.單獨使用時較不會增加體重及發生低血糖。 2.當腎臟、肝臟或心臟功能不全時，不建議使用。 3.血清肌酸酐 > 1.5mg/dl 時，或肌酸酐清除率 < 60ml/min 時不宜使用。 	噁心感 嘔吐、腹瀉 乳酸血症
胰島素敏感劑 Thiazolidinediones	0.75 ~ 2.0 %	增加肌肉、脂肪組織及肝臟對胰島素的敏感度	<ol style="list-style-type: none"> 1.達到血糖穩定下降的時間約6-12週。 2.可能會出現輕微水腫和體液滯留現象。 3.併用胰島素時，可能會增加水腫和心臟衰竭的危險。 4.當肝功能受損 (ALT 超過正常上限的2.5倍) 或心臟衰竭達紐約心臟學會分類F_cIII、IV時不建議使用。 	水腫、貧血 心臟衰竭 體重增加
阿爾發葡萄糖酶抑制劑 α-glucosidase inhibitors	0.5 ~ 1.0 %	延遲腸胃道對碳水化合物的吸收	<ol style="list-style-type: none"> 1.單獨使用時較不易增加體重及發生低血糖。 2.主要降低餐後血糖；如果空腹血糖不高，飯後血糖偏高者，可列為第一線藥物。 3.發生低血糖時，必須用單糖如葡萄糖片、牛奶或蜂蜜補充治療。 4.腸激燥症 (irritable bowel syndrome) 及嚴重肝功能異常時不建議使用。 	脹氣、腹痛 腹瀉
胰島素 Insulin	無限制	<ol style="list-style-type: none"> 1.抑制肝葡萄糖的產生 2.促進週邊組織攝入葡萄糖利用 	<ol style="list-style-type: none"> 1.上述降血糖藥物治療仍無法達到理想血糖控制時，可以併用中效、長效或超長效胰島素。 2.能夠使A1C大幅降低且無最高劑量使用的限制。 	體重增加 發生低血糖

胰島素分泌相對不足時，常會導致血糖控制不良。雖然目前這些降血糖藥物，各有不同程度之降血糖效果及其使用的適應症，但不可否認地也有其使用限制及副作用，例如：造成體重的增加、發生低血糖的風險、產生胃腸不適、水腫及乳酸血症等，這些都是治療第2型糖尿病可能要面對的困境。目前臨床上常用的各類降血糖藥物其作用機轉、治療特性及禁忌症如表一所列¹。

針對第2型糖尿病血糖控制之大型研究，如日本熊本大學的研究 (Kumamoto Study) 及英國前瞻性糖尿病研究 (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) 研究報告均顯示^{2,3}，嚴格控制血糖可以有效減少糖尿病慢性併發症的發生，尤其是微小血管方面的併發症。由於糖尿病所導致的致死率及失能明顯較高，且因糖尿病直接或間接支出的醫療費用也相當龐大。近年來各糖尿病專家學者對於糖尿病患者的血糖控制均同意趨向嚴格，同時亦應防範低血糖的發生。很多藥廠積極投入研發治療第2型糖尿病的新藥，希望能突破目前降血糖藥物的使用限制，研發出具有增強療效、降低副作用、減少服用藥量以及改進服用率的新類型藥物，更希望進一步達到理想的血糖控制。

腸降糖素 (incretin) 是腸道所產生的胜肽荷爾蒙，除了會加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (glucose dependent insulin secretion) 外，還有降低餐前和餐後血糖、抑制昇糖素的分泌、抑制胃排空速率、抑制食慾以及減輕體重等功能^{4,5}。在動物的實驗顯示，腸降糖素尚會刺激胰島β細胞增殖和抑制細胞的凋亡 (apoptosis)，促進胰島β細胞質量的增加⁶，可以矯正部份第2型糖尿病的病生理。但是腸降糖素會受二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) 快速分解使之失去活性，因此半衰期只有短短不到2分鐘。數種腸降糖素類似物 (incretin mimetics) 已經研發成功，雖能克服被 DPP-IV 酶分解，可以延長半衰期。但這些腸降糖素類似物皆須經由皮下注射，降低病患的方便性及接受度。因此，如果 DPP-IV 抑制劑能克服目前降血糖藥物的使用限制，就有可能發展成爲新一類治療第2型糖尿病新降血糖藥物。

血糖的衡定

葡萄糖的代謝需要胰島素，胰島素是維持血糖平衡的主要關鍵者，在餐後期間會刺激胰島β細胞快速增加胰島素的分泌，幫助細胞攝入葡萄糖，以控制餐後高血糖。而昇糖素主要是在調控空腹期間的血糖，血糖較低時會刺激昇糖素分泌，經由肝臟的肝醣分解作用及糖質新生 (gluconeogenesis) 作用以維持血糖衡定，避免空腹時血中葡萄糖過低。在空腹期間，週邊器官組織只需要少量的胰島素來維持代謝，而像大腦組織攝入葡萄糖是不需要胰島素的作用。適度的胰島素濃度，能抑制游離脂肪酸從脂肪組織釋出，可以增加肝臟對胰島素的敏感性⁷。因此空腹血糖的高低主要取決於昇糖素和胰島素濃度，以及和肝臟對胰島素的敏感度。

胰島素受器位於細胞膜上，是一種穿膜 (transmembrane) 的酪胺酸激酶 (tyrosine kinase)，當細胞膜外分子結構部份 (extracellular domain) 與胰島素結合後會引發細胞膜內分子結構部份發生磷酸化 (phosphorylation)。後續再吸引胰島素接受器物質 (insulin receptor substrate, IRS) 靠近，接著啓動其下游複雜的訊息傳遞因子，以調控脂肪、葡萄糖、蛋白質代謝及細胞生長等多重作用⁸。胰島素作用於肌肉、脂肪和許多組織，藉由與細胞上的胰島素受器結合，而促使葡萄糖從血液運送進入細胞中。葡萄糖進入細胞後可直接代謝轉成能量運用，或將多餘葡萄糖轉化成肝醣、脂肪酸或胺基酸等型式儲存。當身體組織對胰島素的作用不能產生良好的反應時，細胞無法正常代謝葡萄糖，此情況稱爲胰島素阻抗。造成胰島素阻抗的原因，可能是細胞上胰島素受器數目不夠或者有缺陷，亦有可能是受器後下游的訊息傳遞因子缺陷所造成。

當週邊組織對胰島素產生胰島素阻抗時，初期會刺激β細胞分泌更多的胰島素以便使血糖正常化，但當胰島細胞無法維持代償性高胰島素分泌時，就會產生葡萄糖失耐 (impaired glucose tolerance) 或糖尿病。在 UKPDS 的研究報告中指出在新診斷第2型糖尿病的病患，其胰島β細胞平均只剩下50%的功能³。此外因血糖控制不良所

造成葡萄糖毒性 (glucotoxicity)，和高濃度游離脂肪酸造成之脂肪毒性 (lipotoxicity)，均會加速惡化胰島β細胞的功能更進一步使血糖上升，如此形成一個惡性循環。

腸降糖素的作用

雖然昇糖素和胰島素是保持血糖在狹窄範圍的主要荷爾蒙，事實上血糖的調控是更複雜的。含有50-100 g 碳水化合物的普通餐點，其葡萄糖含量是血液裡葡萄糖總量的10-20倍⁹。為抑制餐後高血糖的發生，在用餐時必須快速且持續地分泌胰島素，通常餐後週邊血液的胰島素濃度會快速增加5倍或更多¹⁰。然而在增加胰島素分泌的背後，應該還有更複雜的作用機轉，來防止餐後血糖急遽升高。在維持相近血漿葡萄糖濃度的條件下，口服葡萄糖後刺激胰島素分泌量比靜脈注射等量葡萄糖高出2-3倍¹¹，這就是所謂的腸降糖素的效應。因此推測腸道所衍生的因子會調控葡萄糖的代謝。多種胃腸肽賀爾蒙參與調控腸道蠕動、產生飽足感、增加餐後胰島素分泌等作用來調控血糖。

體內主要腸降糖素有 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 及 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 兩種。在食物攝取後，營養物會刺激腸道迅速分泌GIP及GLP-1。GLP-1可以使胃排空變慢、抑制α細胞分泌昇糖素、刺激β細胞分泌胰島素、改善餐後高血糖、抑制食慾以

及減輕體重等作用。而GIP會加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌和調控脂肪的代謝，但沒有抑制昇糖素的分泌及胃排空速率的作用¹²。在攝取碳水化合物或脂肪食物時GIP和GLP-1會增加分泌，進而產生腸降糖素效應。在餐後期間會快速增加胰島素的分泌，增加胰島素和昇糖素之間的比率⁴，促進肌肉、肝臟及脂肪組織攝入葡萄糖利用，並抑制肝葡萄糖的產生。GLP-1的受器已經被發現存在於胰臟α細胞、β細胞和其他器官，包括腎、心、胃、肺、和大腦。

Viltsboll 等人比較肥胖第2型糖尿病患者與對照組在高血糖箱定 (hyperglycemia clamp) 情形下¹³，注射GIP後觀察兩組胰島素分泌的情形，發現在早期時 (early phase，於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) 在糖尿病組的患者卻無法增加胰島素的分泌。但若注射GLP-1的話，糖尿病組不管是在早期或晚期時都會增加胰島素的分泌。顯然GIP在第2型糖尿病促進胰島素分泌的效果是不好的。其真正機轉仍然未明，可能與β細胞上GIP接受體向下調控 (downregulation) 或受體失去敏感性有關。相反的，雖然第2型糖尿病餐後之GLP-1分泌是減少的，但其作用強度是不減的。因此，臨床上治療第2型糖尿病，GLP-1是較具有意義的腸降糖素。GLP-1是一種由30個胺基酸所組成的胃腸道多肽，由遠端小腸及大腸黏膜裡的L細胞產生。人體內

表二：DPP-IV 抑制劑和GLP-1 類似物的特性及研發現況

藥品種類及研究名稱	商品名	作用機轉及特性	發展現況
DPP-IV 抑制劑			
LAF237	Vildagliptin	增加內生性GLP-1 濃度	第III 階段試驗
MK-0431	Sitagliptin	增加內生性GLP-1 濃度	美國FDA 批准使用
GLP-1 類似物			
AC2993 (synthetic exendin-4)	Exenatide	改變胺基酸結構以避免被 DPP-IV 分解而延長半衰期	美國FDA 批准使用
NN2211	Liraglutide	鍵入脂肪酸鏈後與白蛋白 結合延長半衰期	第II b 階段試驗
CJC-1131	無	與白蛋白結合延長半衰期	第II 階段試驗
Albugon	無	Recombinant albumin/GLP-1 hybrid protein	第II 階段試驗

生性的 GLP-1 因迅速被 DPP-IV 分解而使其半衰期不到2分鐘，因此不能應用在治療第2型糖尿病上。有幾個方法可以解決此現象¹⁴，包括(1)修飾在 NH2 端第2個胺基酸以避免被 DPP-IV 分解；(2)外加親脂性的化學物於 GLP-1 胺基酸序列上；以及(3)DPP-IV 抑制劑延長內生性GLP-1 的半衰期。

腸降糖素類似物 (incretin mimetics)

研發GLP-1 藥劑過程中，要克服的難題是如何避免或減緩 GLP-1 被 DPP-IV 迅速分解。合成之 GLP-1 受器促效劑 (GLP-1 receptor agonist)，在胺基酸序列上作一些改變，能避免被 DPP-IV 的分解而保有活性，可以延長半衰期，同時也具有像內生性GLP-1 一樣之生理作用。各種 GLP-1 類似物 (GLP-1 analogues) 胺基酸序列上的改變如圖一所示，個別特性及研發現況如表二所示，而其生理作用及臨床應用如表三所示^{4,9,14}。

Exenatide，是合成的 GLP-1 受器促效劑，已通過美國FDA 核准供第2型糖尿病病患接受雙胍類和/或磺醯脲素類降血糖藥，但血糖控制仍不理想時可以併用此藥。臨床試驗顯示注射 exenatide

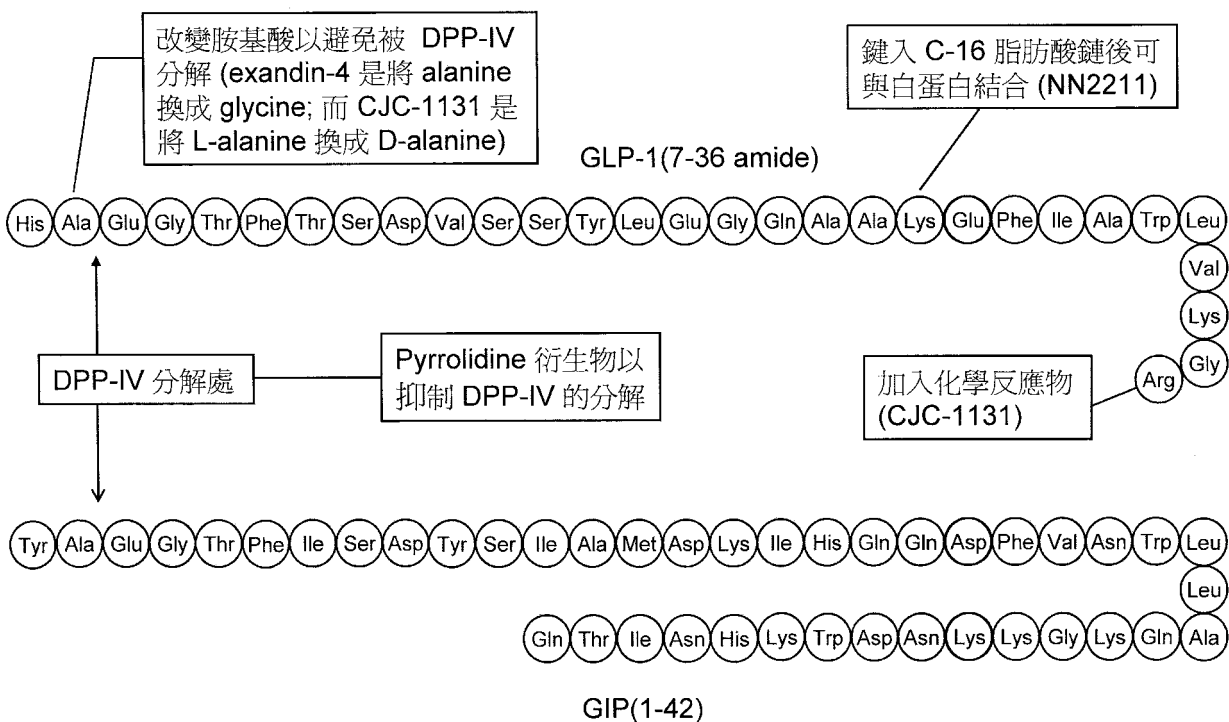
表三：GLP-1 受器促效劑和 DPP-IV 抑制劑的生理作用及臨床應用

	GLP-1 受器促效劑	DPP-IV 抑制劑
加強胰島素的分泌	+	+
抑制昇糖素的分泌	+	+
減緩胃排空速率	+	-
抑制食慾及減輕體重	+	-
改善胰島β細胞功能	+	+

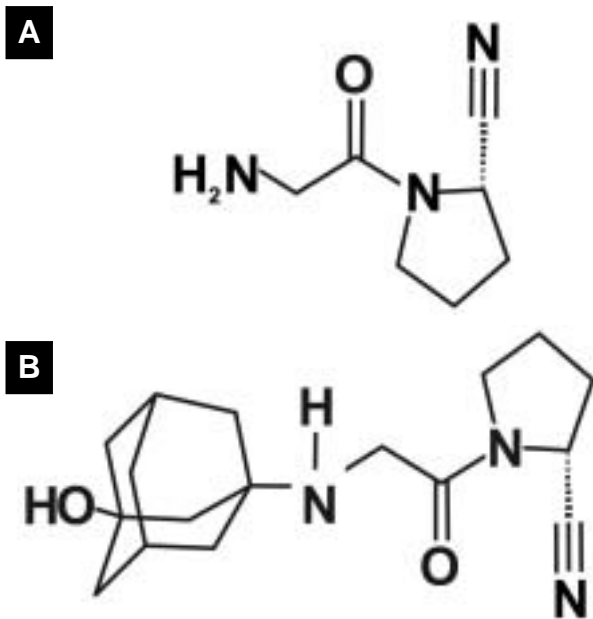
會延緩胃排空速率，有飽足感而降低食物的攝取，也會增加胰島素的分泌而抑制昇糖素的分泌。因此可以改善血糖控制、降低糖化血色素 (HbA1c, A1C) 及減輕體重。常見的副作用是噁心和嘔吐，特別是在初始治療時，初始治療從一天兩次低劑量 5 μg 皮下注射開始，可以減少副作用的發生⁹。只是這類降血糖藥物皆須經由皮下注射，降低第2型糖尿病病患的使用意願及接受度。

DPP-IV 抑制劑

DPP-IV 是一種無所不在的蛋白水解酶，也稱之為 CD26，會分解含有丙胺酸 (alanine) 或者



圖一：各種 GLP-1 類似物其胺基酸序列上改變的情況及 GIP 之胺基酸序列



圖二：DPP-IV 抑制劑的化學結構
 A：為 DPP-IV 抑制劑的共同化學結構
 B：為 vildagliptin 的化學結構

脯氨酸 (proline) 的多胜肽或者蛋白質。GIP 和 GLP-1 在 NH₂ 端第 2 個胺基酸都是丙氨酸，是受 DPP-IV 分解使之不活化的地方 (如圖一所示)，因此 GIP 和 GLP-1 的半衰期只有短短不到 2 分鐘¹⁴。DPP-IV 存在許多不同種類細胞的表面上，包括血液中的白血球 (包括 T 細胞、B 細胞、自然殺手細胞和巨噬細胞)，腎臟、小腸、肝臟膽道及胰臟的上皮細胞，血管的內皮細胞，皮膚的纖維母細胞，以及滑液、乳腺和腦脊髓液的細胞，也都有 DPP-IV 的蹤跡，即使酶脫落於血液中也還保有活性¹⁵。抑制 DPP-IV 的代謝作用，可以防止腸降糖素迅速被分解，增加餐後具有生物活性 (biologically active) 之內生性腸降糖素，延長腸降糖素的生理作用。DPP-IV 抑制劑是 pyrrolidine 的衍生物，可以抑制 DPP-IV 的活性，DPP-IV 抑制劑的共同化學結構如圖二之 A 所示¹⁶。在人體臨床試驗顯示，會增加具完整性及生物活性之內生性 GIP 和 GLP-1 的濃度，會加強胰島素的分泌，同時抑制昇糖素的分泌，降低胰島素阻抗現象，以及改善葡萄糖耐受不良。DPP-IV 抑制劑能降空腹及餐後血糖值，也能降低 A1C 值，但缺乏抑制胃排空速率、抑制食慾以及減輕體重等作用^{15,17}。此外，在動物實驗也

顯示，DPP-IV 抑制劑可以改善胰島 β 細胞的功能，增加胰島 β 細胞的質量⁶。相較於 GLP-1 受器促效劑，Vildagliptin 和 sitagliptin 是口服的 DPP-IV 抑制劑，可以免去皮下注射之不便與恐懼，且較少有因施打 GLP-1 受器促效劑所造成的噁心及嘔吐等副作用，增加第 2 型糖尿病病患血糖控制的耐受性。Vildagliptin 的化學結構如圖二之 B 所示¹⁶，此藥目前正在進行第 3 階段治療第 2 型糖尿病之臨床試驗，也已經向美國 FDA 申請上市使用，而 sitagliptin 已經通過美國核准上市使用。其特性及研發現況如表二所示，而生理作用及臨床應用如表三所示^{4,9}。

有關 DPP-IV 抑制劑之臨床試驗

藉由飲食控制之第 2 型糖尿病病患分成兩組¹⁷，試驗組 (共 9 位) 加上每天早晚服用 100 mg 劑量之 vildagliptin，持續 4 周後與安慰劑組 (共 11 位) 相比較。試驗組發現明顯有較高餐前及餐後完整生物活性之內生性 GIP 和 GLP-1 濃度，有較低的空腹及餐後血糖值，以及較低的昇糖素濃度。

另外一個試驗是設計來評估併用 vildagliptin 與 metformin 之效能¹⁸，在隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較下進行為期 12 周的試驗。共有 416 位第 2 型糖尿病病患參與，這些病患原本至少服用 metformin 1500 mg 的劑量來控制血糖。病患隨機分成三組，其中一組為安慰劑組，另外兩組為加上服用 vildagliptin 50 mg 每日 1 次或每日 2 次。經過校正之後，加上服用 vildagliptin 每日 1 次這一組與安慰劑組相比較，其 A1C 下降 $0.7 \pm 0.1\%$ ；而加上服用 vildagliptin 每日 2 次這一組與安慰劑組相比較，A1C 下降 $1.1 \pm 0.1\%$ 。加上服用 vildagliptin 這兩組之空腹血糖值也下降，但其體重的改變並不顯著。

大多數有關於 sitagliptin 之臨床試驗，於 2004 美國糖尿病學會年度會議時提出。在雙盲、安慰劑控制情況下，56 位藉由飲食與運動控制之第 2 型糖尿病病患，禁食一個晚上後服用單次劑量 (25 或 200 mg) 之 sitagliptin 或者安慰劑，經過 7 天的藥物代謝後，接受口服葡萄糖耐受試驗¹⁹。2 個小時後抽血檢驗，發現顯著降低

葡萄糖的增加量，服藥的兩組 (25 或 200 mg) 分別減少 22% 和 26% 。血漿胰島素濃度分別增加 22% 和 23% ， C-peptide 濃度分別增加 13% 和 21% ，血漿昇糖素濃度分別下降 8% 和 14% ，而 GLP-1 濃度增加大約有 2 倍之多。

在一隨機分配、雙盲、有安慰劑組比較下進行為期 12 周的試驗²⁰，共有 552 位第 2 型糖尿病病患參與，其中有輕度和中度高血糖患者而未服用降血糖藥物，或者有服用降血糖藥物經停藥後納入。隨機分組使用 sitagliptin 劑量分別為：每日服用 25 mg、50 mg、100 mg 1 次、或每日服用 50 mg 2 次以及安慰劑。每一組其平均基礎 A1C 為 7.6 ~ 7.8 % 。用藥 12 周後結果顯示，與安慰劑組相比較，每一組都可以達到有意義下降 A1C 值，尤其是每日服用 100 mg 這一組，其 A1C 平均下降 0.6% 。而基礎 A1C 為 8.5 ~ 10.0% 的第 2 型糖尿病患者，每日服用 100 mg 之 sitagliptin，其下降 A1C 效果達到 1.1% 。也可以降空腹血糖值達 10.7 ~ 17.0 mg/dL，且與劑量成正相關。試驗結果顯示 sitagliptin 的耐受性很好，沒有體重增加等不良反應發生。

安全上的顧慮

雖然現有的臨床試驗數據顯示，DPP-IV 抑制劑可能成為未來治療第 2 型糖尿病選擇之一，但 DPP-IV 之胜肽蛋白分解不具特異性，許多胜肽荷爾蒙如神經胜肽 (neuropeptides)、生長因子 (growth factors)、細胞素 (cytokines)、和趨化激素 (chemokines) 已知道也會受 DPP-IV 酶作用分解²¹。使用 DPP-IV 抑制劑會使血清中其他亦經由 DPP-IV 分解代謝的胜肽荷爾蒙濃度上升。DPP-IV 除了影響胜肽蛋白分解作用外，在 T 細胞的活化及增生上也扮演重要角色¹⁵，使用 DPP-IV 抑制劑亦有可能會造成異常的免疫反應。此外 DPP-IV 抑制劑也可能會抑制到其他與 DPP-IV 在結構上及功能上相似之分解酶如 DPP-VIII 和 DPP-IX，而干擾到體內其他生物質之代謝，造成治療上的“副作用”²²。這些特性使得 DPP-IV 抑制劑缺乏專一性，無法準確地作用在防止內生性 GLP-1 被分解這個標的上。雖然如此，至少到目前為止，臨床試驗尚未發現較大的

副作用，但長期使用會造成什麼不良影響，還需要特別關注。另一方面，使用 DPP-IV 抑制劑之長期效應，更晚期之糖尿病患者使用此類新藥的效果，與其他種類降血糖藥物合併使用時，其效果與安全性均尚未經大規模臨床試驗證實。此類藥物未來是否能安全有效地長期應用在第 2 型糖尿病患者身上，尚賴更大型和長期的臨床試驗來加以証實。

結論

嚴格控制血糖可以有效減少糖尿病的慢性併發症。目前治療第 2 型糖尿病仍有許多瓶頸，包括口服降血糖藥物效力隨時間減退、體重的增加、增加發生低血糖的風險，和產生胃腸不適等副作用。腸降糖素類似物可以保存或恢復胰島 β 細胞的功能，矯正了部份第 2 型糖尿病的病態生理。但皆須經由皮下注射，降低第 2 型糖尿病病患的方便性及接受度。DPP-IV 抑制劑是新一代的口服降血糖藥物，透過提升內生性的腸降糖素，可以加強胰島素以及抑制昇糖素的分泌。若在人體使用也証實可以刺激胰島 β 細胞增殖和抑制細胞凋亡，改變第 2 型糖尿病的自然疾病史，將是廣大第 2 型糖尿病病患的福音。DPP-IV 抑制劑的好處是可以口服以增加病患的接受度，較少的腸胃道副作用，較少發生低血糖且不會增加體重，是治療第 2 型糖尿病的新選擇。但 DPP-IV 不具特異性之胜肽蛋白分解作用，而且 DPP-IV 抑制劑亦有可能會造成異常的免疫反應，以及缺乏長期的臨床實証報告，都是未來的挑戰。

參考文獻

1. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 77-98.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

4. Triplitt C, Wright A, Chiquette E. Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: Potential New Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 360-74.
5. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-40.
6. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-6.
7. Lewis GF, Zinman B, Groenewoud Y, Vranic M, Giacca A. Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic and extrahepatic effects of insulin in humans. *Diabetes* 1996; 45: 454-62.
8. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
9. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-49.
10. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 442-8.
11. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-8.
12. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sci* 2000; 66: 91-103.
13. 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.
14. Leger R, Thibaudeau K, Robitaille M, et al. Identification of CJC-1131-albumin bioconjugate as a stable and bioactive GLP-1(7-36) analog. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 4395-8.
15. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 209-94.
16. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 431-42.
17. Mari A, Sallas WM, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4888-94.
18. Garber A, Camisasca RP, Ehram E, Collober-Maugeais C, Rochotte E, Lebault A. Vildagliptin added to metformin improves glycemic control and may mitigate metformin-induced GI side effect in patients with type 2 diabetes. Program and abstracts of the American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9-13, 2006; Washington, DC. Abstract 121-OR.
19. Herman G, Zhao PL, Dietrich B, et al. The DPP-IV inhibitor MK-0431 enhances active GLP-1 and reduces glucose following an OGTT in type 2 diabetics. *Diabetes* 2004; 53: A82.
20. Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California. Abstract 541-P.
21. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9-24.
22. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988-94.

New Oral Hypoglycemic Agents for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus - DPP-IV Inhibitors

Chien-Liang Chen^{1,2}, Chang-Hsun Hsieh², Tai-sheng Kuo¹, and Tzu-Chiang Lin¹

¹*Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

²*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan*

Oral hypoglycemic agents frequently exhibit reduced efficacy over time, leading to inadequate glycemic control. Moreover, these agents may be associated with adverse side effects that include weight gain, hypoglycemia, and gastrointestinal discomfort. Incretins are peptide hormones secreted from the gastrointestinal tract that appear to have multiple mechanisms of action, including glucose-dependent enhancement of insulin secretion, suppression of inappropriately high glucagon secretion, slowing of gastric emptying and decreased food intake. Furthermore, animal studies have demonstrated preservation or restoration of β -cell mass with incretin treatment. Inhibition of DPP-IV activity prevents the rapid breakdown and stabilizes the postprandial levels of bioactive endogenous incretins, thereby prolonging their physiologic actions. Treatment with DPP-4 inhibitors diminished postprandial glucose excursion, fasting plasma glucose and was well tolerated with neutral weight effect and a low incidence of hypoglycemia event in subjects with type 2 diabetes. Meanwhile, there is some concern about off-target actions with nonselective inhibition of DPP-IV and probably abnormal immune response. Therefore, it needs long-term, large scaled clinical trials to demonstrate the efficacy and safety of this new anti-hyperglycemic agent. (J Intern Med Taiwan 2007; 18: 20-28)