

DPP-IV 抑制劑

-全新機轉的口服降血糖藥-

賴俊儒 林珍芳

一、前言

由於人口老化、不健康的飲食習慣、肥胖及缺乏運動的生活型態等問題日漸嚴重，第二型糖尿病的發生率正不斷地快速增加當中。糖尿病的致病機轉十分複雜，包括：肝臟、肌肉和脂肪組織對胰島素產生阻抗；胰島β細胞分泌功能不足；餐後無法適量抑制昇糖素的釋出，導致肝葡萄糖生產過剩等，因此第二型糖尿病患者的治療往往需要併用多種不同機轉的降血糖藥物。然而傳統降血糖藥物不但無法完全矯正第二型糖尿病的病態生理，還可能會造成體重增加、腸胃不適和低血糖等副作用。此外，隨著糖尿病病程的進展，胰島β細胞功能與質量會逐漸變少，降血糖藥物的臨床效果也會越來越差。為了克服這些瓶頸，近年來許多糖尿病的相關研究都將焦點放在尋找新的治療途徑，期望透過新的治療標的更能改善患者日益惡化的血糖狀態。目前比較具體的成果之一，就是開發出「增泌素類藥物」。

二、增泌素 (incretin) 的作用

增泌素是一群經由腸道生產製造的荷爾蒙，餐後胰島素的分泌總量約有50%受其影響。除了能加強葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (glucose dependent insulin secretion) 之外，增泌素還具有抑制昇糖素釋出、延緩胃排空速率、降低食慾以及減輕體重等效果。動物實驗顯示，增泌素能刺激胰島β細胞的增殖並抑制其細胞凋亡 (apoptosis)，進而促使胰島β細胞的質量增加。在已知的增泌素當中，又以一種由30個胺基酸組成的多胜肽—glucagon-like peptide-1 (簡稱GLP-1) 最為重要。研究發現，第二型糖尿病患者餐後誘發遠端小腸及大腸黏膜的GLP-1分泌量，會呈現有意義的減少，造成體內增泌素效應不彰。GLP-1一旦釋放到血液循環中，很快就會受到雙肽基胜肽酶 (dipeptidyl peptidase-IV，以下簡稱DPP-IV) 的分解破壞，半衰期只有短暫數分鐘，因此無法直接使用於糖尿病的臨床治療。

三、「增泌素類藥物」的發展

為了維護、延長增泌素調控血糖的功能，近期發展出兩大類「似GLP-1作用」藥物。一類是藉由分子結構修飾後可抵抗DPP-IV去活性的「GLP-1擬似物」，如exenatide和liraglutide，使用後能有效改善血糖控制、降低糖化血色素值及減輕體重。只是這類藥品必須經由皮下注射，會降低患者給藥的順從性；另一種增泌素類藥物則是口服劑型的「DPP-IV抑制劑」，可藉由抑制DPP-IV活性而延長內生性GLP-1的血清半衰期。臨床試驗證實，DPP-IV抑制劑會增加具完整生理活性之GLP-1濃度，強化胰島素的分泌並抑制昇糖素的釋出；但缺乏抑制胃排空速率、

降低食慾及減輕體重等作用。sitagliptin (Januvia®) 是目前唯一成功上市並引進台灣的DPP-IV抑制劑，其他產品如vildagliptin (Galvus®) 等，則仍在進行第三階段的臨床試驗。

四、DPP-IV抑制劑的現況

sitagliptin (Januvia®) 於2006年10月取得美國FDA的核准，可單獨使用或合併其他藥物如：metformin或thiazolidinediones，作為第二型糖尿病患者飲食計畫與運動以外的輔助治療。此外，服用其他單一藥品卻仍無法獲得足夠血糖控制的患者，亦可使用sitagliptin作為添加治療 (add-on therapy)。sitagliptin口服後吸收迅速，不受食物影響，生體可用率達87%，最高血中濃度在1~4小時內出現。單次服用sitagliptin 100 mg可維持24小時活性，並使葡萄糖或食物刺激引發的GLP-1分泌量增加2~3倍。藥動學研究發現，sitagliptin的排除半衰期介於8~14小時之間，約有70~90%的口服劑量以原型自尿液排出，主要經由腎小管的主動分泌，因此中至重度腎功能不全的患者用藥必須調整劑量。sitagliptin的建議劑量為每日一次，每次100 mg，隨餐或空腹皆可，Ccr介於30~50 ml/min時，劑量應減為50 mg；Ccr低於30 ml/min時，劑量再減至25 mg；至於中度肝功能衰竭患者並無須調整劑量。與安慰劑比較，sitagliptin較常見的不良反應為上呼吸道感染 (6.3%比3.4%)、鼻咽炎 (5.2%比3.3%) 與頭痛 (5.1%比3.9%) 等；整體低血糖發生率只有1.2%，與安慰劑 (0.9%) 相差不多。除了不建議sitagliptin用在第一型糖尿病或糖尿病酮酸血症患者 (依據作用機轉推論不會產生療效)，此藥並未標示其它使用禁忌。雖然sitagliptin的懷孕用藥分級為B，亦即「無證據顯示具危險性」，但建議孕婦使用時仍須謹慎評估。此外，由泌乳期老鼠試驗得知，藥品在乳汁中的濃度約為血中濃度的四倍，在缺乏人體資料的前提下，親自哺乳的女性服用sitagliptin請特別小心。目前沒有兒童使用的安全性與療效之研究報告。各類糖尿病治療藥物之比較列於表一。

五、安全顧慮

DPP-IV不具特異性，許多胜肽賀爾蒙如神經胜肽 (neuropeptides)、生長因子 (growth factors)、細胞素 (cytokines) 和趨化激素 (chemokines) 等亦是DPP-IV的受質；除了影響胜肽蛋白的分解作用之外，DPP-IV在T細胞的分化與增生方面也扮演著重要角色。使用DPP-IV抑制劑是否會使血清中其他經由DPP-IV代謝的胜肽賀爾蒙濃度增加，亦或造成異常的免疫反應，相關問題仍待釐清。DPP-IV抑制劑缺乏專一性，無法準確聚焦於防止內生性GLP-1被破壞，因此可能會干擾結構與功能和DPP-IV相似的分解酵素如DPP-VIII和DPP-IX，影響體內其他生化物質的正常代謝，造成醫療上的副作用。截至目前為止，臨床試驗尚未發現嚴重的不良反應，但長期使用DPP-IV抑制劑之安全性為何，還須持續關注。

六、結論

嚴格控制血糖可以有效減少糖尿病的慢性併發症。「增泌素類藥物」兼具維護胰臟與調整其他器官的功能，正可彌補現有第二型糖尿病治療藥物不足之處。DPP-IV抑制劑是「增泌素類藥物」中深具潛力的代表藥品，透過增加內生性增泌素的濃度，可強化胰島素並抑制昇糖素之分泌。倘若人體試驗也證實此藥能刺激胰島β細胞增殖並抑制其細胞凋亡，進而改變第二型糖尿病的自然疾病史，將是廣大糖尿病患者期盼已久之福音。雖然DPP-IV抑制劑的好處很多，例如：口服劑型，方便投予，嚴重副作用少而且低血糖的發生率低，治療期間也不會影響體重；但由於新藥價格偏高、整體降血糖效果中等以及臨床經驗不足等限制，DPP-IV抑制劑仍須與其他藥品進行比較性研究，才能確立他在第二型糖尿病治療領域中的角色定位。

七、參考資料

1. Ahren B : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diab Care* 30 : 1344, 2007.
2. Amori RE et al : Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 298 : 194, 2007.
3. Campbell RK : Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors : a new class of oral agent for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 41 : 51, 2007.
4. Langley AK et al : Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and the incretin system in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacother* 27 : 1163, 2007.
5. Triplitt C et al : Incretin Mimetics and Dipeptidyl peptidase-IV Inhibitors : Potential New Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacother* 26 : 360, 2006.
6. Riddle MC : Glycemic management of type 2 diabetes : an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34 : 77, 2005.
7. Lankas GR et al : Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes : potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidase 8 and 9. *Diabetes* 54 : 2988, 2005.
8. Holst JJ et al : Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287 : E199, 2004.

表一：各類糖尿病治療藥之比較

類別	藥品	作用機轉	HbA1c降低程度	不良反應
Biguanide	Metformin	1. 抑制肝葡萄糖製造 2. 增加肌肉與脂肪組織對葡萄糖攝入利用	1.5%	腸胃道副作用、乳酸中毒（罕見）
Sulfonylureas	Glipizide Glimepiride Glyburide	1. 促進胰島素分泌	1.5%	低血糖、體重增加
Meglitinides	Repaglinide	1. 促進胰島素分泌	1.0%~1.5%	低血糖、體重增加
Thiazolidinediones	Pioglitazone Rosiglitazone	1. 增加肌肉、脂肪組織及肝臟對胰島素的敏感性	0.7%~1.6%	體液滯留、體重增加
α -Glucosidase inhibitor	Acarbose	1. 延緩腸胃道對碳水化合物之吸收	0.4%~0.9%	腸胃道副作用
Insulins		1. 抑制肝葡萄糖製造 2. 促進周邊組織對葡萄糖攝入利用	1.2%~2.5%	低血糖、體重增加
GLP-1 analogues	Exenatide	1. 似GLP-1作用	0.5%~1.0%	腸胃道副作用
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin Vildagliptin	1. 增加內生性GLP-1濃度	0.5%~1.0%	鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛