

消化管から分泌されインスリン分泌を促進する消化管ホルモンをインクレチンと呼びます。

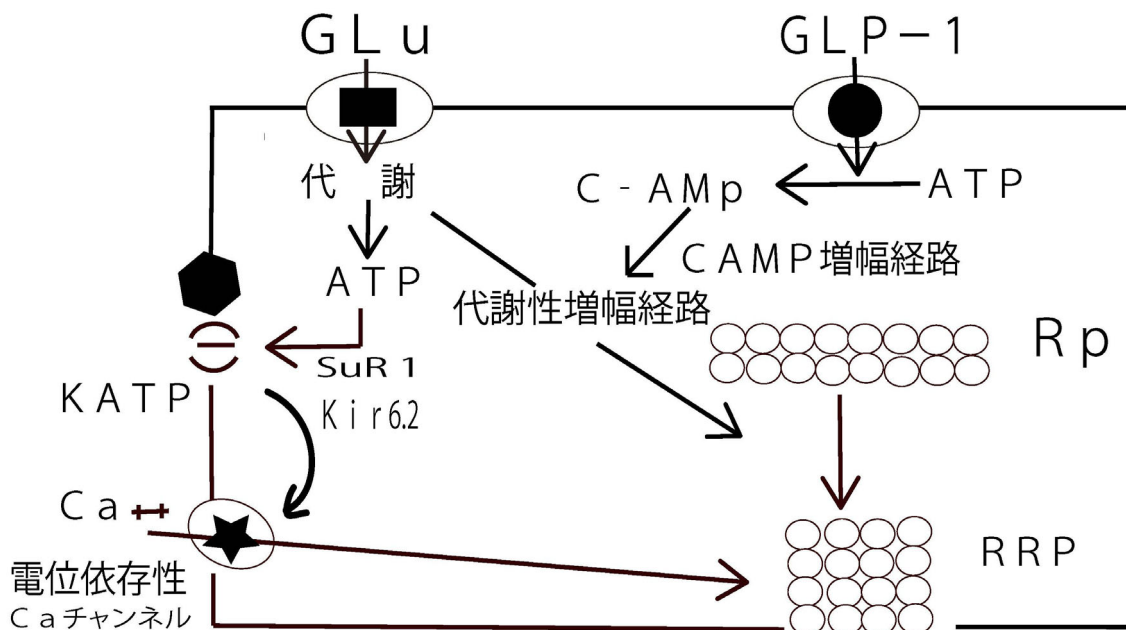
Glucose は α 細胞を刺激して、実はグルカゴン分泌を促進させます。ところが、同時に β 細胞と δ 細胞をも刺激するので、インスリンとソマトスタチンも分泌します。その結果として、グルカゴン分泌を抑制することになります。高炭水化物食における、血漿グルカゴン濃度の変化は、健常者と糖尿病患者では異なります。健常者はブドウ糖を経口負荷すると、グルカゴン濃度は下がりますが糖尿病患者では減少しないか、むしろかえって増えます。インクレチンのうち GIP(gastric inhibitory polypeptide, glucose-dependent insurintropic polypeptide) は α 、 β 、 δ 全て刺激しますので、結果として血漿グルカゴン濃度の変化はあまりありません。GLP-1(giucagons-like peptide-1) は β 、 δ 細胞を刺激し、グルカゴン濃度を抑制します。糖尿病患者では GIP のインスリン分泌作用が低下し、グルカゴン分泌作用が増強しています。最近では GIP と GLP-1 の良い部分だけを合成したハイブリッドインクレチンもあるようです。

ケトン体とはアセト酢酸、ヒドロキシ酪酸、アセトンのことですが、グルコース代謝に異常をきたしたとき代償的にエネルギーとして利用されます。glucose が枯渇すると、肝内のグリコーゲンが分解され利用されますが、これはすぐ枯渇するため、脂肪をエネルギーとして利用することになります。脂肪酸がミトコンドリアに取り込まれ、アセチル CoA まで分解され、(β 酸化) アセト酢酸 β ヒドロキシ酪酸が作られます。神経細胞などはケトン体も主なエネルギー源として利用しており、ケトン体自体は良いエネルギー源です。ケトン体が $7000\mu\text{mol/L}$ 以上になるとケトアシドーシスとなりますが、ケトアシドーシスはインスリン枯渇だけでなく、グルカゴンによる、グリコーゲン分解、糖新生、脂肪分解、ケトン体産生が必要になります。

グルカゴン受容体は心、消化管、腎、脳、脂肪細胞などに発現しており、いろいろな作用を持っています。グルカゴンは迷走神経を介して脳からの肝臓での糖新生を抑制するとされています。しかし、糖尿病になると脳の炎症が起こり、この作用も壊れるといわれています。

GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1-RA) は血糖値に応じてインスリンの分泌を促進させソマトスタチンを増加させ、グルカゴン分泌を抑制し、食欲を抑制する作用を持っています。(グルコース応答性インスリン分泌の増強)

インスリンの分泌



インスリン分泌は、惹起経路と言って、グルコースが GLUT 2 から取り込まれて細胞内の ATP を増加させます。すると K_{ATP} チャンネルを閉じて細胞膜の脱分極させる。すると電位依存性 Ca チャンネルが開き Ca が流入しインスリン顆粒に作用してが分泌されます。インクレチンは細胞内 cAMP を上昇させて、PKA (proteinkinaseA) や Epac 2(exchange protein activated by cAMP) を活性化して、電位依存性 Ca チャンネルを開放し、細胞内 Ca を増加させ、惹起経路を増幅しインスリンの分泌を増加させる。インスリンの顆粒は細胞内の Ca に対し反応しにくい顆粒として存在していますが代謝性増幅経路が反応する顆粒に変えていきます。GLP-1 はこの経路を増幅させていきます。(GLP-1 による cAMP 増幅経路) 従って、血糖依存性に作用するのです。

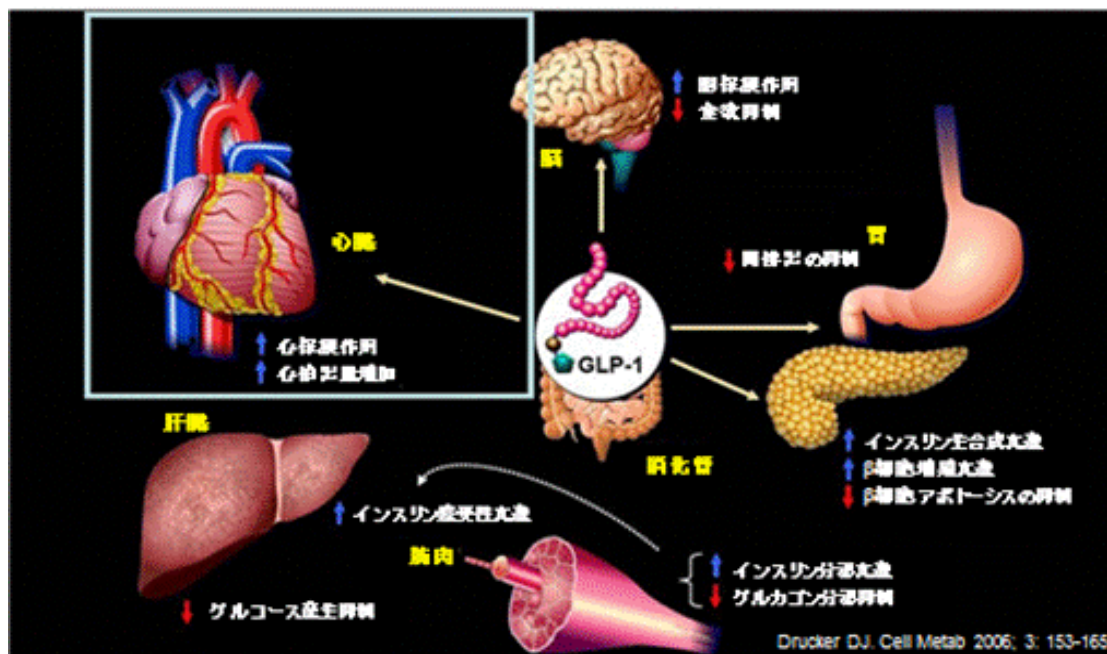
* 1 Kir6.2 - K_{ATP} チャンネルのサブユニット

* 2 SUR1/Kir6.2 チャンネルは β 細胞に発現しインスリン分泌調節する K_{ATP} チャンネルのサブユニット

糖尿病患者で GLP-1 を投与すると、血漿グルカゴンは I 型では 20%、II 型では 50% 低下します。血糖依存性に作用する GLP-1 は食後高血糖を抑制し、低血糖を起こさないとされます。GLP-1 は心筋保護作用もあるようです。脳に作用し、脳保護作用、食欲抑制、胃排泄抑制、インスリン合成亢進、 β 細胞のアポトーシ抑制、グルカゴン分泌抑制、LDL コレステロール低下、HDL コレステロール増加、中性脂肪低下、血圧低下、NASH 組織学的改善、腎保護作用など色々な作用が見つっています。しかし、心拍数の増加も認められたりします。腸管の Auerbach 神経叢、門脈、CNS (主に視床下部と脳幹) にも GLP-1 の receptor があります。

GLP-1 はホルモン作用を持っていますが、腸管神経叢の Auerbach 神経叢を刺激し迷走神経求心繊維で中枢性に脳幹を刺激し神経を介し肝臓には糖新生を抑制し、膵に対しインスリン分泌を亢進する神経伝達物質としての作用もある。

GLP-1の作用



実線: 直接作用(膵臓、胃、脳、心臓) 破線: 間接作用(肝臓、筋肉)

GLP-1-R A は作用時間により、短時間作用型（バイエッタ、リキスミア）長時間作用型（ビクトーザ、ヒデュリオン、トリルシティー）があります。構造的に分類すると、Exendin-4 由来の物とヒト GLP-1 由来の物（トリルシティー、ビクトーザ）があります。（Exendin のバイエッタを PLG に含有させたものがヒデュリオン）短時間作用型の物は、主に胃内容排泄遅延作用により、長時間作用型の物は、血糖依存性のインスリン分泌促進作用により、血糖を低下させるものと思われています。

臨床では、経口薬で管理不十分の場合 Insulin にするか、GLP-1-R A にするか選択となりますが、内因性 Insulin 分泌が維持されているのであれば GLP-1-R A の方が成績が良いようである。また、体重減少効果を期待することもできる。

リラグルチド（ビクトーザ）においては、複合心血管イベント（心血管疾患死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、不安定狭心症入院）を 13%抑制、総死亡リスクを 15%抑制したという報告がある。

GLP-1-R A に膵炎、膵癌の関連が言われた時期があったが、現在は否定的である。胆石は、リスクが上がるかもしれない。

高齢者ではサルコペニアに注意する必要があるが、GLP-1 は筋組織の血流を増加させることにより、サルコペニアに対抗できます。

半減期 160 時間と言われる、セマグルチド（オゼンピック）が治験中である。

これは経口投与可能となっており、皮下注のものと成績は変わらないとされている。

ITCA650 (exenatide in osmotic mini-pump) : 腹部皮下に挿入するポンプで浸透圧を利用し、バイエッタを 3-6 ヶ月持続的に投薬できるもので、重症低血糖は認めず、血糖低下、減量効果が認められている。

自己注射困難者には良い適応となる。