

腸泌素在第二型糖尿病治療的角色

呂金盈

臺大醫院 檢驗醫學部暨內科部內分泌新陳代謝科

摘要

人體內最主要的腸泌素 (incretin) — 昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide 1, 簡稱 GLP-1), 是由遠端迴腸 (distal ileum) 及部分大腸 (colon) 所分泌的腸道荷爾蒙。食物會刺激 GLP-1 由腸道分泌, 進而根據血中葡萄糖濃度的上升程度, 促進胰臟β細胞 (β cells) 之胰島素 (insulin) 分泌, 抑制胰臟阿爾發細胞 (α cells) 之昇糖素 (glucagon) 的分泌, 以調節降低血中葡萄糖濃度。由於 GLP-1 的作用依賴血中葡萄糖濃度而定, 因此很少會引起低血糖的副作用。GLP-1 也會抑制屬於周邊器官組織之胃部的排空 (gastric emptying), 並且促使屬於中樞神經之下視丘產生飽足感 (satiety sensation), 造成抑制食慾及控制體重的效果。內生性的 GLP-1 在人體會立刻被雙基胜肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4, 簡稱 DPP-4) 分解, 轉變為不具生物學活性的代謝產物。利用腸泌素治療糖尿病, 目前有兩種方式可以提升第二型糖尿病患者體內的腸泌素作用 (incretin action): 其一為施打不會被 DPP-4 所分解的腸泌素類似物 (incretin mimetics); 其二為口服小分子的 DPP-4 抑制劑 (DPP-4 inhibitor)。本文將探討腸泌素在第二型糖尿病治療的生物學背景以及其應用。

關鍵詞：腸泌素 (Incretin)
昇糖素類似胜肽 (Glucagon-like peptide 1, 簡稱 GLP-1)
雙基胜肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase 4, 簡稱 DPP-4)
第二型糖尿病

前言

1902年生理學家 Bayliss 及 Starling 等人發現, 進食過程中食物會刺激十二指腸 (duodenum) 及空腸 (jejunum) 黏膜釋放出一種化學物質, 進而刺激胰島素的分泌¹。這種源自腸道、可以降低血糖的化學物質, 被統稱為腸泌素 (incretin)²。腸泌素掀起廣泛的討論, 認為由十二指腸黏膜所得到之酸性萃取物質, 基於有

降低血糖的特性, 將來可能可以治療糖尿病³。

經過數十年後, 在1960年代, 當血漿中胰島素濃度已經可以被準確地測定, 科學家發現注射葡萄糖, 將血中葡萄糖濃度提升到與口服葡萄糖所達到的血中濃度相似程度時, 所刺激產生的胰島素總量, 僅約口服葡萄糖所提升的胰島素總量的四分之一。這種口服及注射葡萄糖, 對於刺激胰島素分泌能力的差異, 被統稱為腸泌素效應 (incretin effect)⁴。

腸道-胰島素分泌軸(entero-insular axis)，在1970年代由於胃抑素(gastric inhibitory peptide 或 glucose-dependent insulintropic polypeptide，簡稱GIP)被分離及定序，且展現刺激胰島素分泌的效果，終於被更進一步的確認其存在。但是科學家也發現，去除GIP之後的腸黏膜萃取液仍然具有刺激胰島素分泌的效果。此後，一直到1983年，哺乳類proglucagon基因被選殖及定序之後，才找到另一個最主要的腸泌素成分—昇糖素類似胜肽(glucagon-like peptide 1，簡稱GLP-1)⁵。

在健康人，GIP及GLP-1對於胰島素刺激的效果幾乎完全一樣，且有彼此加乘的效果⁶。但是在第二型糖尿病患者，只有GLP-1在患者的血中濃度有降低的現象，GIP的血中濃度並無顯著異常⁷。且只有給予患者靜脈注射之GLP-1，會有降低血糖的效果⁸；給予GIP對於第二型糖尿病的患者血糖控制並無明顯的幫助⁹。因此以下的討論，將以GLP-1為主。

腸泌素之生物學

GLP-1是由位在比較遠端的腸道，包括迴腸及升結腸的L細胞所分泌¹⁰。L細胞內的proglucagon基因所編碼的蛋白質產物，會經由prohormone convertases轉變為glicentin、具有30個胺基酸的GLP-1(7-37)、29個胺基酸的GLP-1(7-36) amide，以及GLP-2。人類的GLP-1大多以GLP-1(7-36) amide的形式存在。GLP-1(7-37)及GLP-1(7-36) amide都具有生物活性；然而一旦被分泌釋放至血液中，它們都會立刻被雙基胜肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4，簡稱DPP-4)快速分解(半衰期約1.5-2分鐘)，除去蛋白質N端(amino terminus)的兩個胺基酸(dipeptides)：分別是組氨酸(histidine)以及丙胺酸(alanine)，形成不具生物活性，無法刺激胰島素分泌的代謝產物GLP-1(9-37)、GLP-1(9-36)amide。這些代謝產物占所有血漿中可以用免疫法測得的GLP-1的80%以上。亦即，真正具有活性的GLP-1僅佔所有可以測得到的GLP-1的20%左右¹¹。

L細胞為所謂的開放式內分泌細胞(open-type endocrine cells)，經由其細胞之頂部表面(apical surface)與腸道內的營養素接觸；而與身體內部其他神經血管等組織器官之接觸，則是經由細胞之基底側面(basolateral surface)。許多營養素，包括碳水化合物、脂質及蛋白質等，以及經由副交感神經傳導之神經因子乙醯膽鹼(acetylcholine)，進食後經由鄰近細胞及血液而送來的荷爾蒙，包括胃泌素釋放胜肽(gastrin-releasing peptide)、瘦素(leptin)等，都會刺激GLP-1分泌。胰島素(insulin)及體抑素(somatostatin)等荷爾蒙則會抑制其分泌¹²。

不論具有活性的完整GLP-1(7-37)及GLP-1(7-36) amide，或是其代謝產物GLP-1(9-37)、GLP-1(9-36) amide，都是經由腎臟代謝，因此在慢性腎臟衰竭的患者會有累積的現象¹³。用來治療第二型糖尿病的GLP-1類似物exenatide，在輕度及中度腎臟機能不全(肌酸酐廓清率(creatinine clearance，或簡稱Ccr介於30-89 ml/min)的病人並不需要調整藥量；但是在嚴重的腎臟機能不全(Ccr < 30 ml/min)的患者，這類藥物所引起的腸胃道副作用，例如：噁心、嘔吐等，會比較嚴重，因此不建議使用exenatide¹⁴。DPP-4抑制劑，如sitagliptin，也是經由腎臟代謝，原本每日建議劑量為100毫克，在中度腎臟機能不全者(Ccr 30-49 ml/min)建議減半使用，嚴重腎臟機能不全者(Ccr < 30 ml/min)，則建議使用1/4的劑量¹⁵。

腸泌素之接受器，主要是位於胰臟的貝它細胞(β cells)¹⁶，但是也會表現在中樞神經系統，如下視丘(hypothalamus)等，影響能量的攝取¹⁷。腸泌素對於維持血中葡萄糖濃度在正常範圍，扮演很重要的角色。在胰臟，腸泌素不僅刺激胰島素分泌，也會增加胰島素合成。腸泌素也會增加許多可以將葡萄糖濃度與胰島素分泌偶合在一起的基因表現，例如：葡萄糖載體(glucose transporter)、葡萄糖激酶(glucokinase)等等。這些基因之表現量增加，有助於忠實反應體內葡萄糖濃度的高低，並根據葡萄糖濃度來調節胰島素的分泌(glucose-

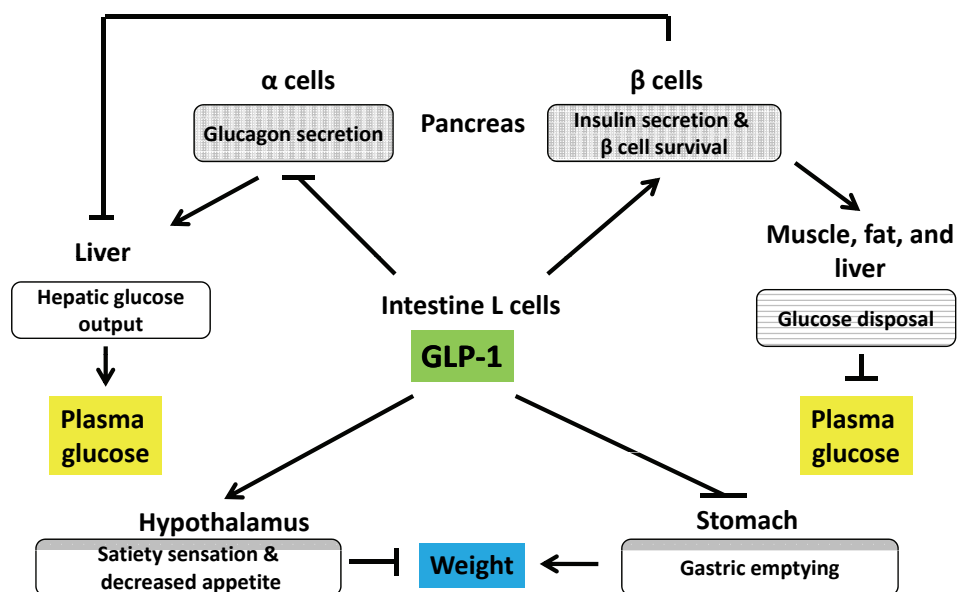
dependent insulin secretion)¹⁸，因此比較不會發生胰島素過度分泌所引起之低血糖。此外，動物實驗顯示腸泌素也有幫助胰臟 β cells增生 (proliferation)、抑制 β cells 凋亡 (apoptosis) 的效果¹⁹。在胰臟的阿爾發細胞 (α cells)，GLP-1 則透過對體抑素 (somatostatin) 的刺激，而抑制 α cells 分泌昇糖素 (glucagon)，進而減少肝臟的葡萄糖新生作用 (gluconeogenesis) 及肝臟葡萄糖的釋出 (hepatic glucose output)²⁰ (圖一)。

對於胰臟以外的器官組織，GLP-1 作用在屬於中樞神經系統之下視丘的功能為增加飽足感 (increase satiety sensation) 及減低食慾 (decrease appetite)²¹，作用在屬於周邊器官組織之胃部則有延緩胃部排空 (delay gastric emptying) 的效果²²。正常人的胃部排空，半衰期為60-90分鐘，在第二型糖尿病患者則會縮短為30分鐘左右。食物停留在胃部的時間較短，使第二型糖尿病的患者容易感到飢餓，從而攝取過量的食物。GLP-1 會藉由抑制胃部排空，使食物停留在胃部的時間拉長，使得第二型糖尿病的患者比較不會感覺到飢餓²³。GLP-1 對於中樞產生的飽足感及抑制食慾的效果，加上對於周邊胃排空的抑制，因此能有效減少食物總量的攝取，長期下來，則會造成體重減輕 (圖一)。

腸泌素之問題與解決方式

GLP-1 在第二型糖尿病患者有濃度減少的現象，但其作用之敏感度仍然存在。一旦給予持續靜脈注射的GLP-1，就可以大幅改善第二型糖尿病患者的餐後胰島素分泌，並抑制餐後昇糖素的分泌，達到降低血糖的效果。雖然GLP-1對於糖尿病患者的血糖控制確實有好處，內生性的GLP-1卻有半衰期太短、必須持續注射才能維持足夠濃度的缺點，並不適合長期使用於臨床治療屬於慢性病的第二型糖尿病患者²⁴。有兩種策略可以用來增加第二型糖尿病患者的腸泌素作用：一、注射GLP-1之受體激動劑 (GLP-1 receptor agonist)，或稱為GLP-1類似物 (GLP-1 analogue)，對於DPP-4具有阻抗性不會為其所分解，因此半衰期較長，在人體內可維持較長時間的作用；二、口服DPP-4抑制劑，抑制DPP-4的活性，使之無法分解GLP-1成為不具生物活性的代謝產物²⁵。

GLP-1 之受體激動劑在臺灣上市的主要有兩種：exenatide 及 liraglutide。其中 exenatide 為一具有39個胺基酸的短肽，是由大蜥蜴 Gila Monster 的唾液腺所分離出來，與人類的GLP-1有53%的序列相似度。由於其第二個胺基酸是



圖一：昇糖素類似肽 (glucagon-like peptide 1, 簡稱GLP-1) 調節血中葡萄糖濃度 (plasma glucose) 及控制體重 (weight) 之作用機轉示意圖。

甘氨酸 (glycine)，而非丙胺酸 (alanine)，不會被 DPP-4 所辨識而分解，因此皮下注射後在血中可停留八小時以上，臨床上適於一天兩次的注射²⁶。藥廠也研發出將 exenatide 包裹於聚乳酸/甘醇酸 (polylactide/glycolide) 這種可以被生物分解 (bio-degradable) 的微球材料 (microsphere) 中，使之可以被緩慢溶出，而達到更長時間的血中停留，臨床上可以一周施打一次。由於其緩慢釋出的特性，與一天兩次注射的劑型比較，在血中的濃度上升比較平緩，比較不會引起噁心 (nausea) 的副作用²⁷。

Liraglutide 為人類 GLP-1 的人為改造，將第 34 個胺基酸改變為精氨酸 (arginine)，第 26 個離氨酸 (lysine) 加上谷氨酸 (glutamate) 及 16 個碳鏈的短鏈脂肪酸，使之與白蛋白的結合增加，可以防止被 DPP-4 所降解。Liraglutide 皮下注射後，在血中的半衰期為 12 小時，因此在臨床上適於一天一次的注射²⁸。

在臨床使用上，長效型一星期注射一次的 exenatide，除了副作用明顯較少之外，也有較佳的血糖控制及體重控制的效果²⁹。與每天注射一次的 liraglutide 對於心臟血管的保護效果類似，使用 exenatide 治療，也同時可以伴隨降低血壓的好處³⁰。

小分子的 DPP-4 的抑制劑，目前在臺灣主要也有三種：sitagliptin、saxagliptin 以及 vildagliptin。口服後這些小分子藥物會被迅速吸收，使得 DPP-4 的活性有 80% 以上會被抑制；sitagliptin 和 saxagliptin 每日一次，以及 vildagliptin 每日兩次服用，效果均可長達 24 小時¹⁵。口服 DPP-4 抑制劑，可以提升內生性的 GLP-1 濃度達二至三倍。對於 DPP-4 專一度較高、比較不會作用於 DPP-8 的 sitagliptin 被認為安全性較高，比較不會引起淋巴球及免疫系統的抑制³¹。

除了作用於兩種腸泌素 GIP 及 GLP-1 以外，DPP-4 也會分解生長荷爾蒙釋放激素 (growth hormone releasing hormone)、胰島素類似生長因子 -1 (IGF-1)、物質 P (substance P)、緩激肽 (bradykinin)，以及基質衍生因數 (stromal-derived factor 1 alpha) 等。因此，DPP-4 抑制劑可能也

會引起這些受質 (substrates) 的堆積，造成頭痛及鼻咽發炎 (nasopharyngitis) 等副作用。雖然如此，DPP-4 抑制劑治療第二型糖尿病患者可能有一些潛在的優點：由於 DPP-4 抑制劑提升內生性 GLP-1，有隨葡萄糖濃度而改變胰島素分泌量的特色，比較不會造成低血糖的危險，也比較不會引起體重增加 (weight neutral)。

長期使用 GLP-1 之受體激動劑或是 DPP-4 抑制劑，也可能可以保存胰臟β細胞的功能，減少胰臟β細胞凋亡，與磺醯尿素 (sulfonylurea) 類降血糖藥物比較，比較不會隨著時間進展而失效，有較好的耐久性 (durability)。與 GLP-1 之類似物或受體激動劑相較，雖然 DPP-4 抑制劑降低血糖及減輕體重的效果較差，卻也比較不會有噁心感 (nausea) 等腸胃道負作用³²。

腸泌素之臨床適應症

目前第二型糖尿病患者的口服藥物，單一治療平均約可降低 1% 的糖化血紅素；除了 metformin 降低糖化血紅素效果比較優 (比其他口服藥約低 0.4%)，其他每一種口服降血糖藥的治療效果並無顯著差異³³。在所有口服降血糖藥物中，metformin 同時還有減輕體重及保護心臟血管的優點，加上不會引起低血糖的副作用，單一藥物治療時常被建議第一線使用於第二型糖尿病患者的治療³⁴。然而 metformin 並非沒有缺點。首先，約 9.6% 的患者在服用 metformin 時有嚴重腹瀉的問題；其次，腎功能不全的患者服用 metformin，會增加乳酸中毒 (lactic acidosis) 的風險³⁵。Sulfonylurea 以及 meglitinide 等胰島素分泌促進劑 (insulin secretagogue) 類型的口服降血糖藥，會引起低血糖及體重增加是其缺點。Glitazone 類藥物雖不會造成低血糖，對於腎臟機能也有保護效果，卻可能引起體重增加、心臟機能衰竭及骨質密度減少³⁶。DPP-4 抑制劑比較不會有腹瀉的副作用、比較不會造成低血糖的危險，也比較不會引起體重增加，適用於不能耐受或使用 metformin 及 sulfonylurea/meglitinide，以及對於 glitazone 有禁忌症的體重過重的第二型糖尿病患者，作為單

獨使用的第一線的口服降血糖藥物³⁷。

在已經服用最大容忍劑量的metformin的第二型糖尿病患者，血糖仍無法控制治理理想範圍時，無論加上哪一類口服降血糖藥物均可再降低1%左右之糖化血紅素³³。此時可以加上sitagliptin等DPP-4抑制劑，改善血糖控制的狀況。口服DPP-4抑制劑作為除了metformin之外的添加治療 (add-on therapy)，與glitazone及sulfonylurea比較起來，降低血糖及糖化血紅素的能力相當，大約會再減少0.8%的糖化血紅素^{38, 39}。Sulfonylurea價格便宜，但是如同前述，會引起低血糖及體重增加。口服DPP-4抑制劑與glitazone比較，在成本效益上相仿，但是長期使用所導致的副作用可能較低³⁴。長效型exenatide及liraglutide大約可以降低糖化血紅素1.5%⁴⁰，較sitagliptin或rosiglitazone好，甚至比insulin glargine為佳⁴¹；在已經使用兩種口服降血糖藥物仍無法有效控制血糖的患者，成本效益分析上較insulin glargine為佳，但與NPH比較則可能較差³⁹，原因是NPH的價格相對便宜許多。實際使用上，雖然和sulfonylurea等口服藥物相比，長效型exenatide及liraglutide降低糖化血紅素的能力類似，卻比較不會引起低血糖。此外，長效型exenatide以及liraglutide，不論有無引起腸胃道的副作用，均可達到降低體重的效果；但是這類藥物最大的缺點也在於會引起噁心感等腸胃道副作用。無論是DPP-4抑制劑或GLP-1類似物，對於心臟血管疾病相關的危險因子都有好處。例如：血壓降低、低密度膽固醇及三酸甘油降低、高密度膽固醇增加等。靜脈注射GLP-1則已經有研究顯示會改善急性心肌缺氧、慢性心臟衰竭以及心肌梗塞後的心臟功能⁴²。

安全考量

一、胰臟炎

截至2011年為止，GLP-1類似物之臨床試驗中，引起胰臟發炎之個案，在exenatide使用者為八位，在liraglutide使用者為四位。除了其中有一位liraglutide使用者發生慢性胰臟炎，其餘皆以急性胰臟發炎表現。然而，美國

健康照護資料庫的分析顯示，使用exenatide或sitagliptin、vildagliptin發生胰臟炎的機會，與使用metformin或glyburide發生胰臟炎的機會並無顯著差異⁴³。進一步的觀察與實驗研究，確立GLP-1使用與胰臟炎究竟有或沒有直接的因果關係，仍然是非常重要的議題。

二、惡性腫瘤

在動物實驗進行的研究發現，GLP-1類似物exenatide及liraglutide，會引起大鼠(rat)甲狀腺的良性與惡性髓質細胞腫瘤(benign and malignant thyroid C-cell tumors)，以及公小鼠(male mice)的惡性纖維肉瘤(malignant fibrosarcomas)。進一步的動物與細胞株實驗，發現鼠類的甲狀腺及鼠類甲狀腺髓質癌細胞株，會表現GLP-1受體(GLP-1 receptors)，且GLP-1會促進這些組織或細胞表現及分泌出過量的抑鈣素(calcitonin)⁴⁴。

然而，在人類的甲狀腺髓質癌細胞株，GLP-1受體之表現量極低。Liraglutide在非人類之靈長動物，也發現並不會造成抑鈣素上升或髓質細胞增生、產生腫瘤的現象。在liraglutide的為期兩年臨床試驗，也發現抑鈣素濃度並不會隨著暴露於liraglutide時間而有上升的情況⁴⁵。

雖然如此，在第二型糖尿病這樣的慢性病患者，有可能需要更長期使用GLP-1類似物的治療。慢性而持續的刺激GLP-1的接受體及訊息傳遞路徑，對於胰臟、甲狀腺或其他組織器官的細胞增生的影響，及是否有導致腫瘤產生的效果，仍有待長時間的觀察。

三、皮膚

動物實驗顯示某些DPP-4抑制劑可能引起壞死性皮膚病灶。臨床上並未有已經確認直接因果關係的皮膚過敏病例報告⁴⁶。

四、肝臟

Sitagliptin在臨床試驗的使用上並未有造成肝臟酵素上升的狀況，甚至與另一種口服降糖藥glipizide比較，有使肝臟酵素ALT輕微下降的效果。然而，零星的病例報告及個人使用於第二型糖尿病患者的經驗顯示，使用初期密切追蹤肝臟酵素是必要的。特別是未使用前即有非酒精性脂肪肝及輕微肝臟功能異常的患者，

可能會造成肝臟酵素進一步上升⁴⁷。

總結

GLP-1類似物在2005年被首度引進及使用於人體，DPP-4抑制劑則在2006年上市。到目前為止，對於第二型糖尿病的患者，的確有顯著改善血糖的效果。以基礎值約8.0%的糖化血紅素來說，GLP-1類似物平均可以減少糖化血紅素1.5%，而DPP-4抑制劑則可以減少糖化血紅素約0.8%。愈高的基礎糖化血紅素，似乎伴隨較多的糖化血紅素下降程度。由於GLP-1刺激餐後胰島素分泌及抑制餐後昇糖素分泌的能力，具有仰賴血中葡萄糖濃度而改變的特性，因此單獨使用時幾乎不會引起低血糖的副作用。對於肥胖及體重過重的第二型糖尿病患者，GLP-1類似物有減輕體重的好處，DPP-4抑制劑則至少不會造成體重增加。這些優點，使得DPP-4抑制劑或GLP-1類似物在第二型糖尿病治療，可以達到較佳的早期控制，並且可能可以逆轉第二型糖尿病最根本的致病原因。

雖然對於血糖控制有明顯的好處，這兩類藥物仍屬於非常新型的降血糖製劑，臨床使用經驗仍然相當有限。許多潛在的風險，可能只是因為發生率低，或使用時間還不夠久，而尚未被察覺。長期刺激GLP-1接受器及其下游的訊息傳遞路徑，是否會有預期之外的效應，目前還有待更多患者使用的經驗，以及更長時間的追蹤與觀察。在藥物監測方面，必須特別注意這兩類藥物是否的確增加胰臟炎、肝臟酵素上升和急性肝損傷的風險。這類藥物是否會引發胰臟、甲狀腺及其他器官的腫瘤甚至癌症，也必須列入考慮。雖然這些藥物對心臟血管疾病相關之危險因子的改善有幫助，這些危險因子的改變，是否可以轉譯及反應至臨床上心臟血管疾病發生機會的減少，目前也還有待進一步觀察研究。

參考文獻

- Henriksen JH, de Muckadell OB. Secretin, its discovery, and the introduction of the hormone concept. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 463-71.
- Blume H, Wedemeyer RS, Gallwitz B. [Importance of GLP-1 for glucose homeostasis. Discovery of incretin]. *Pharm Unserer Zeit* 2010; 39: 100-6.
- Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75-85.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr., Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
- Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983; 302: 716-8.
- Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46: 798-801.
- Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-8.
- Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380-6.
- Viltsboll 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.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 952-7.
- Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005; 128: 117-24.
- Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53: 654-62.
- Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317-27.
- Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71: 1441-67.
- Tornehave D, Kristensen P, Romer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 841-51.
- Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77: 257-70.
- Ding SY, Nkobena A, Kraft CA, Markwardt ML, Rizzo MA. Glucagon-like peptide 1 stimulates post-translational activation of glucokinase in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 16768-74.

19. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5145-8.
20. Luers C, Gardemann A, Miura H, Jungermann K. Neuropeptide Y and peptide YY, but not pancreatic polypeptide, substance P, cholecystokinin and gastric inhibitory polypeptide, inhibit the glucagon- and noradrenaline-dependent increase in glucose output in rat liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 455-62.
21. Blundell JE, Naslund E. Glucagon-like peptide-1, satiety and appetite control. *Br J Nutr* 1999; 81: 259-60.
22. Edholm T, Degerblad M, Gryback P, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1191-200, e315.
23. Nicolaus M, Brodl J, Linke R, Woerle HJ, Goke B, Schirra J. Endogenous GLP-1 regulates postprandial glycemia in humans: relative contributions of insulin, glucagon, and gastric emptying. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:229-36.
24. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126-31.
25. Appel SJ. Tapping incretin-based therapy for type 2 diabetes. *Nursing* 2011; 41: 49-51.
26. Thum A, Hupe-Sodmann K, Goke R, Voigt K, Goke B, McGregor GP. Endoproteolysis by isolated membrane peptidases reveal metabolic stability of glucagon-like peptide-1 analogs, exendins-3 and -4. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 113-8.
27. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.
28. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1016-23.
29. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2010; 23: 334-9.
30. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol* 2011;108:33B-41B.
31. Kirby M, Yu DM, O'Connor S, Gorrell MD. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 31-41.
32. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
33. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes: Clinician's Guide. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Rockville (MD); 2007.
34. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385-411.
35. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008;66:185-90.
36. Comparing Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Rockville (MD); 2007.
37. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs* 2011;71:1675-88.
38. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal* 2011;5:e35-48.
39. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14:1-248.
40. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 394-407.
41. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD006423.
42. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
43. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2349-54.
44. Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, Kervran A. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. *Endocrinology* 1996; 137: 3674-80.
45. Hegedus L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 853-60.
46. Grouzmann E, Bigliardi P, Appenzeller M, Pannatier A, Buclin T. Substance P-induced skin inflammation is not modulated by a single dose of sitagliptin in human volunteers. *Biol Chem* 2011; 392: 217-21.
47. Gross BN, Cross LB, Foard J, Wood Y. Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 394-5.

The Role of Incretin-Based Therapy in Type 2 Diabetes

Jin-Ying Lu

*Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital*

One of the major incretins in humans, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), is a glucose-lowering, intestinal-derived hormone secreted from distal ileum and part of the colon. Food intake stimulates GLP-1 secretion, which in turn increases insulin secretion from pancreatic β cells, and suppresses glucagon secretion from pancreatic α cells. Because GLP-1 stimulates insulin secretion and inhibits glucagon secretion in a blood glucose-dependent manner, it rarely causes hypoglycemia. GLP-1 also increases central sensation of satiety and delays peripheral gastric emptying, thus has an anti-appetite and weight reduction effect. Once secreted, GLP-1 is rapidly degraded by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) to form biologically inactive metabolites. Two strategies are applied to increase incretin action in type 2 diabetic patients, administration of injectable GLP-1 mimetics that are DPP-4 resistant and thus longer-acting, or of small molecule DPP-4 inhibitors to inhibit DPP-4 degradation of endogenous GLP-1 via oral route. In this review, incretin biology and the potential clinical use of incretin-based therapy in type 2 diabetes mellitus will be discussed. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 401-408)