ยากลุ่มใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2: ยากระตุ้นรีเซปเตอร์ของ glucagon-like peptide-1 และยายับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4

Novel Drug Classes for the Treatment of Type 2 Diabetes: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors

ปวิตรา พูลบุตร[1]

Pawitra Pulbutr[1]

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่มีความปกติทางเมแทบอลิซึม ประชากรโลกหลายล้านคนป่วยเป็นโรคนี้ การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำได้ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการใช้ยารักษา แม้ว่าในปัจจุบันจะมียารักษาโรคเบาหวานหลากหลายกลุ่ม แต่ยังคงพบความล้มเหลวในการรักษา ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้และนำไปสู่การเกิดอาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่สำคัญได้แก่ โรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง การรักษาโดยการใช้ยาที่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับการทำงานของฮอร์โมนอินครีติน ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากทางเดินอาหาร จัดเป็นแนวทางใหม่ของการใช้ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นรีเซปเตอร์ของ Glucagon-like peptide-1 และยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Dipeptidyl peptidase-4 ที่ทำลายฮอร์โมนอินครีติน สามารถช่วยแก้ไขความผิดปกติในการทำงานของฮอร์โมนอินครีตินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และส่งผลในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและแก้ไขพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานชนิดที่ 2

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ฮอร์โมนอินครีติน

ว วิทย เทคโน มมส 2553;29(3):330-339

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a major chronic metabolic disorder affecting millions of people worldwide. The current therapies for type 2 diabetes include life style modification and pharmacological treatment. Although there are a variety of anti-diabetic agents, treatment failure, which can lead to the progression of diabetic complications, such as cardiovascular disease and stroke, is still the crucial problem. A new pharmacological approach based on the gut hormone, incretin, provides a novel therapeutic option for the treatment of type 2 diabetes. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 enzyme, which is the enzyme that destroys native incretin hormones endogenously, can correct the impairment of incretin hormones in patients with type 2 diabetes. They thus provide the potential alternative to improve glycemic control and other pathophysiology associated with type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Incretin hormone

J Sci Technol MSU 2010;29(3):330-339

---

[1] *อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150*

[1] *Lecturer, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150, Thailand.*
E-mail: ppawitra@yahoo.com, *Received: 2 August 2009; Accepted: 11 October 2009.*

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของการหลั่งและการทำงานของฮอร์โมนอินสุลิน (insulin) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 6-8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) ตั้งแต่ 126 mg/dl ขึ้นไป[1] ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงผิดปกตินี้จะส่งผลให้เกิดอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ อาการแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ อาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นกว่าคนทั่วไปถึง 2-4 เท่า[2] ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้ เป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่สำคัญที่สุด นอกจากนี้ยังมีอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ส่งผลทำให้เกิดความบกพร่องในการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกายเช่น ไต (diabetic nephropathy) เส้นประสาท (diabetic neuropathy) ตา (diabetic retinopathy) ผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวนถึง 85%-95% เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2[3] ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความบกพร่องในการหลั่งฮอร์โมนอินสุลินและมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินสุลินที่ลดลง หรือเรียกว่าเกิดภาวะดื้อต่ออินสุลิน (insulin resistance) ปัจจุบันการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำโดยการให้ยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน (oral anti-diabetic agents) และ/หรือฮอร์โมนอินสุลิน ควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วย เช่นให้ผู้ป่วยออกกำลังกายและรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ในสัดส่วนที่เหมาะสม เพื่อการควบคุมน้ำหนัก จะช่วยส่งผลให้เนื้อเยื่อต่าง ๆ ตอบสนองต่ออินสุลินได้ดีขึ้น

ปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยพัฒนาจากการค้นพบการทำงานของฮอร์โมนในกลุ่มอินครีติน (incretin) ในร่างกาย จากการพบว่าเมื่อรับประทานน้ำตาลกลูโคสจะกระตุ้นการหลั่งอินสุลิน ได้มากกว่าการได้รับน้ำตาลกลูโคสโดยการฉีดเข้าเส้นเลือด 2-3 เท่า แม้ว่าทั้งสองวิถีทางจะทำให้เกิดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดในระดับเดียวกันก็ตาม ผลเช่นนี้เรียกว่า “Incretin effect”[4] ผลดังกล่าวเกิดจากการทำงานของฮอร์โมนที่หลั่งจากทางเดินอาหาร (gut hormone) และเรียกฮอร์โมนกลุ่มนี้ว่าอินครีติน (incretin) ฮอร์โมนอินครีตินที่สำคัญในร่างกายมี 2 ชนิดคือ 1) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ 2) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)[3] ซึ่งจะหลั่งออกมาเมื่อมีการดูดซึมของกลูโคสผ่านทางเดินอาหาร ฮอร์โมนอินครีตินหลั่งจาก Endocrine cells ในทางเดินอาหาร และทำหน้าที่เพิ่ม Glucose-induced insulin secretion มากกว่าร้อยละ 70 ของการหลั่งของอินสุลิน หลังรับประทานอาหาร (postprandial insulin secretion) ขึ้นกับการทำงานของฮอร์โมนอินครีติน[5] ทั้ง GIP และ GLP-1 ทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่งอินสุลิน ตั้งแต่เริ่มต้นรับประทานอาหารและจะมีผลมากขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อระดับน้ำตาลเพิ่มสูงขึ้น ฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งอินสุลินของอินครีตินและสารที่ออกฤทธิ์คล้ายอินครีติน (incretin mimetic agents) จะขึ้นกับระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด นั่นคือจะกระตุ้นการหลั่งอินสุลิน เมื่อมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้น และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลงแล้วจะไม่มีการกระตุ้นการหลั่งอินสุลินอีกต่อไป[5]

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการทำงานของฮอร์โมนในกลุ่มอินครีตินลดลง หรือบางกรณีอาจพบว่าไม่มีการทำงานเลย[3] และมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อ้วน (BMI เท่ากับหรือมากกว่า 37 kg/m^2) จะสูญเสียการทำงานของฮอร์โมนอินครีตินมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่อ้วน[6] นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีภาวะการหลั่งของฮอร์โมนกลูคากอนที่สูงมากกว่าปกติ (hyperglucagonemia) การเพิ่มสูงขึ้นของการหลั่งกลูคากอนนี้ ไม่สามารถยับยั้งได้โดยระดับของน้ำตาลกลูโคสที่เพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการหลั่งของ GIP ในระดับที่ใกล้เคียงปกติ แต่มีความบกพร่องของ GIP ในการออกฤทธิ์เพื่อกระตุ้นการหลั่งอินสุลิน[7] ซึ่งอาจเกิดจากการที่จำนวนของรีเซปเตอร์ของ GIP ที่ลดลง ส่วนการหลั่งของ GLP-1 พบว่ามีความบกพร่องแต่ GLP-1 ยังสามารถออกฤทธิ์ผ่านรีเซปเตอร์และมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินสุลินและยับยั้งการหลั่งของกลูคากอนได้ อย่างไรก็ตามพบว่าความแรง (potency) ของ GLP-1 ในผู้ป่วยเบาหวานจะน้อยกว่าในคนปกติ และการให้ GLP-1 จากภายนอกในระดับที่สูงกว่าระดับปกติในร่างกาย (supraphysiological dose) ช่วยทำให้ Islet β-cell และ Islet α-cell กลับมาตอบสนองต่อน้ำตาลกลูโคสได้ ความบกพร่องในการทำงานของทั้ง GLP-1 และ GIP ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นี้จะลดลงเมื่อมีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด[8,9] ดังนั้นจะเห็นได้ว่าความผิดปกติของการทำงานของฮอร์โมนในกลุ่มอินครีติน จึงเกี่ยวข้องกับ

พยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของ GIP

GIP เป็นสายเปปไทด์ ประกอบด้วยกรดอะมิโน 42 ตัว หลั่งโดย K-cells ที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น ในการตอบสนองต่อการรับประทานน้ำตาลกลูโคสและไขมัน[10] และฮอร์โมนนี้ถูกทำลายได้ด้วยเอนไซม์ Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) GIP มีผลส่งเสริมการเกิด Glucose-induced insulin secretion และ GIP อาจจะมีผลต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในเซลล์ไขมันด้วย มีรายงานว่า GIP มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของ Pancreatic β-cell lines นอกจากนี้พบว่า GIP มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางและกระดูก[5] แต่ผลของ GIP ต่อเนื้อเยื่อและระบบอื่น ๆ เหล่านี้ในทางคลินิกยังไม่ทราบแน่ชัด GIP ไม่มีผลลด Gastric emptying และไม่ได้มีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ฤทธิ์ของ GIP ส่วนมากเกิดผ่านรีเซปเตอร์ซึ่งเป็น G-protein coupled receptor ที่บริเวณ β-cell จากการที่ผู้ป่วยเบาหวานส่วนมากจะมีความไวต่อฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งอินสุลินของ GIP ที่ลดลง ซึ่งอาจจะเนื่องจากมีการลดลงของ GIP receptor expression หรือการลดลงของความไวของ β-cell ต่อ GIP ดังนั้นจึงไม่มีการใช้ GIP ในทางคลินิกเพื่อการรักษาเบาหวาน[11,12] ในทางตรงกันข้าม พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ยังคงตอบสนองต่อ GLP-1 ได้ดี ดังนั้นจึงมีการพัฒนาการใช้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นรีเซปเตอร์ของ GLP-1 (GLP-1 receptor agonist) ในการรักษาโรคเบาหวาน

ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของ GLP-1

มนุษย์สร้าง GLP-1 ที่ L-cells ซึ่งอยู่บริเวณส่วนท้ายของลำไส้ส่วน Jejunum, Ileum และ Colon การหลั่งของ GLP-1 ถูกกระตุ้นได้จากการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตเป็นหลัก การรับประทานอาหารประเภทอื่น ๆ ก็สามารถกระตุ้นการหลั่ง GLP-1 ได้เช่นกันแต่น้อย โดยที่ GLP-1 มีการหลั่งออกมาใน 2 รูปแบบที่มีความแรงที่เท่ากัน ได้แก่ 1) GLP-1 (7-36) amide หรือ Amidated GLP-1 ซึ่งเป็นรูปแบบหลักของ GLP-1 ที่พบในมนุษย์ และ 2) Glycine extended GLP-1 (7-37)[3] ระดับของ GLP-1 ใน Plasma จะสูงขึ้นหลังจากรับประทานอาหาร ในเวลาเพียงไม่กี่นาที ดังนั้นจึงคาดว่าการหลั่งของ GLP-1 อาจเกิดผ่านการควบคุมของ Endocrine signals หรือ Neural signals ก่อนที่จะมีการกระตุ้นการหลั่งของ GLP-1 ที่บริเวณ L-cells ด้วยอาหารที่ถูกดูดซึมเข้าไปโดยตรง GLP-1 ถูกทำลายโดย DPP-4 เช่นกัน และมากกว่า 50% ของ GLP-1 จะถูกทำลายก่อนที่จะเข้าสู่ Systemic circulation

GLP-1 ออกฤทธิ์ผ่านรีเซปเตอร์คือ GLP-1 receptor ซึ่งพบได้ที่ Islet cells ของตับอ่อน กระเพาะอาหาร หัวใจ และ Hypothalamus[5,13] ฤทธิ์ของ GLP-1 ต่อ β-cell ที่สำคัญคือ ทำให้เกิดการสร้างและการหลั่งของอินสุลิน GLP-1 ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินสุลิน โดยการเข้าจับกับ GLP-1 receptor ที่บริเวณ Cell membrane ของ β-cell โดยเมื่อ GLP-1 เข้าจับกับ Receptor (ซึ่งจัดเป็น G-protein coupled receptor) จะทำให้เกิดการสร้าง Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)[13] จากนั้น cAMP จะกระตุ้นเอนไซม์ Protein kinase A (PKA) และ cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor (Epac2) ทำให้เกิดผลต่าง ๆ ตามมา ซึ่งรวมทั้งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง Ion channel activity ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ และทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่ง (exocytosis) ของอินสุลิน

นอกจากนี้ GLP-1 ยังมีฤทธิ์ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ β-cell (proliferation)[14] และเพิ่มการ Differentiation ของเซลล์ต้นกำเนิดให้ไปเป็น β-cells[15,16] รวมทั้งมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด Apoptosis[17,18] การศึกษาใน *in vitro* พบว่า GLP-1 จะปกป้อง β-cell จากการตายซึ่งถูกกระตุ้นโดยน้ำตาลกลูโคสหรือไขมันในปริมาณที่สูงและช่วยคง Cell morphology ของ Islet

ผลดีของ GLP-1 ต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร ส่วนหนึ่งเกิดจากฤทธิ์ของ GLP-1 ในการลด Gastric emptying และลด GI secretion[19,20] ทำให้ลดการดูดซึมอาหาร และยังมีผลลดความอยากอาหาร และลดน้ำหนักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลของการลด Gastric emptying อาจเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ทำให้ไม่อยากอาหาร มีผลให้น้ำหนักลดลง นอกจากนี้ผลการลดความอยากอาหาร อาจเกิดจากฤทธิ์ของ GLP-1 ต่อ Hypothalamic satiety center ด้วย[21] จากการศึกษาพบว่าผลนี้คงอยู่ได้ยาวนาน และทำให้เกิดการลดน้ำหนักได้อย่างต่อเนื่อง

GLP-1 มีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจาก Pancreatic β-cell แต่ไม่มีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงไม่ทำให้เกิดภาวะ Hypoglycemia[5]

ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาและ อวัยวะและเนื้อเยื่อที่เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของ GLP-1 แสดงดัง Figure 1

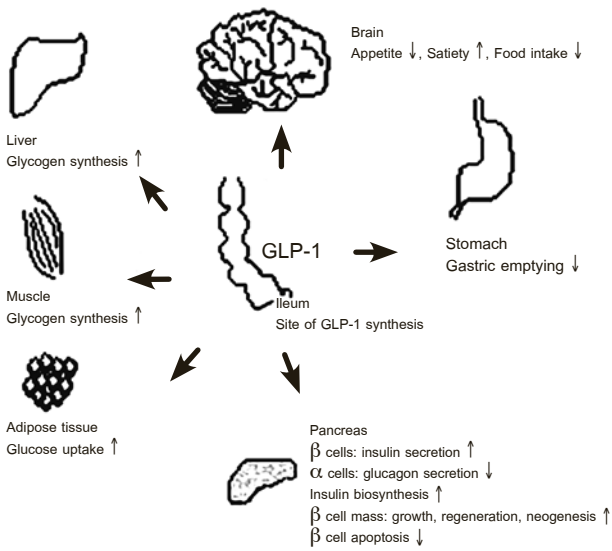

Figure 1 Physiology of GLP-1 secretion and action on GLP-1 receptors in different organs and tissues

นอกจากฤทธิ์ต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว ยังมีการศึกษาถึงฤทธิ์ทางสรีรวิทยาและเภสัชวิทยาของ GLP-1 ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และพบว่าหัวใจมี GLP-1 receptor และในหนูที่ขาด GLP-1 receptor จะมีความบกพร่องของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายและมีความผิดปกติในการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งมีความบกพร่องในการตอบสนองต่อ Exogenous epinephrine[22] การศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว พบว่าการให้ GLP-1 ร่วมกับการให้การรักษาแบบเดิม จะช่วยส่งผลดีต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจและช่วยทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น[23] อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาที่ออกฤทธิ์เป็น GLP-1 receptor agonist จะให้ผลเช่นเดียวกันนี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ เนื่องจากพบว่าฤทธิ์บางอย่างของ GLP-1 อาจไม่ได้เกิดผ่าน GLP-1 receptor

จากการที่ GLP-1 ถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ DPP-4 ดังนั้น จึงต้องมีการให้ยาโดยผ่านทาง Intravenous infusion หรือ Subcutaneous infusion ซึ่งเป็นวิถีทางการให้ยาที่ไม่สะดวก[3] จึงมีการพัฒนาสารที่เป็น GLP-1 receptor agonist ซึ่งทนต่อเอนไซม์ DPP-4

ยากลุ่มใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานที่ออกฤทธิ์ตามกลไกทางสรีรวิทยาของฮอร์โมนในกลุ่มอินครีติน จะออกฤทธิ์ส่งเสริมการทำงานของฮอร์โมนอินครีติน ได้สองรูปแบบคือ 1) เลียนแบบการทำงานของฮอร์โมนอินครีติน (incretin mimetic agents) โดยออกฤทธิ์เป็น GLP-1 receptor agonists และ 2) ทำให้ฮอร์โมนอินครีตินในร่างกายออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น จากการยับยั้งเอนไซม์ Dipeptidyl peptidase-4 ที่ออกฤทธิ์ทำลายฮอร์โมนอินครีติน (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors)

GLP-1 receptor agonists

ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น GLP-1 receptor และทำให้เกิดฤทธิ์ที่คล้ายกับการทำงานของ GLP-1 จึงอาจเรียกยากลุ่มนี้ได้ว่าเป็น Incretin mimetic agents ปัจจุบันยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ที่มีจำหน่ายได้แก่ Exenatide (Byetta®) และ Liraglutide (Victoza®)

Exenatide

Exenatide เป็นสารเปปไทด์สังเคราะห์ (39 amino acid) ของ Exendin-4 ซึ่งค้นพบจากน้ำลายของสัตว์เลื้อยคลานคือ Gila monster โดยที่ Exendin-4 มีลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกับ GLP-1 ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมประมาณ 50%[24] และออกฤทธิ์เป็น Potent agonist ของ GLP-1 receptor และเป็นสารที่ทนต่อการถูกทำลาย (degradation) โดยเอนไซม์ DPP-4

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะไม่มี First phase response ของการหลั่งอินสุลินหลังจากได้รับน้ำตาลกลูโคสแบบ Intravenous (IV) bolus injection ยา exenatide จะทำให้ First phase response ของการหลั่งอินสุลินกลับมาเกิดขึ้นได้ และพบว่าการหลั่งอินสุลินใน Second phase response จะเพิ่มสูงขึ้นด้วย[25] แม้ว่า Exenatide จะมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอน แต่พบว่าการหลั่งกลูคากอนที่เกิดขึ้นเพื่อตอบสนองการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจะไม่เปลี่ยนแปลง[5]

การศึกษาโดยให้ Exenatide ในขนาด 5-10 μg โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละสองครั้ง ร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานที่ผู้ป่วยได้รับ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้เมื่อให้

ยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน พบว่า Exenatide ลด HbA1C ได้ 0.8-1.0% หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 30 สัปดาห์ และมีผลดีต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย[26] โดยผู้ป่วยไม่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหรือมีน้ำหนักตัวลดลง 1.5-3 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่ใช้ยาต่อเนื่องไปจนถึง 80 สัปดาห์ พบว่ามีน้ำหนักตัวลดลง 4-5 กิโลกรัม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาได้แก่ คลื่นไส้ และอาจพบท้องเสียหรืออาเจียน ผู้ป่วยจะมีอาการไม่พึงประสงค์ลดลงเมื่อใช้ยาต่อเนื่องนานขึ้น และอาการเหล่านี้มักไม่รุนแรง นอกจากนี้พบว่าเกิด Mild-moderate hypoglycemia ได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Exenatide ร่วมกับ Sulfonylureas แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ Exenatide ร่วมกับ Metformin ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 40-50% ที่ได้รับ Exenatide มีการสร้าง Antibodies ต่อ Exenatide ได้ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยส่วนมากยังไม่พบว่าการสร้าง Antibodies นี้เป็นสาเหตุที่ทำให้การใช้ยา Exenatide ไม่ได้ผล[27]

การใช้ยา Exenatide ต่อเนื่องเป็นเวลา 3 ปี พบว่าผู้ป่วยจะมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk factor) ลดลง โดยผู้ป่วยจะมีระดับของ Triglyceride, Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ Hepatic biomarker (aminotransferase) ที่ดีขึ้น[28]

Exenatide มีในรูปของ Isotonic solution ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยาบรรจุในรูปแบบของปากกาพร้อมเข็มสำหรับฉีดใต้ผิวหนัง มีความเข้มข้นของ Exenatide 250 μg/ml มี 2 รูปแบบสำหรับขนาดการให้ยา 5 μg และ 10 μg ต่อครั้ง สำหรับการให้ยาแบบวันละสองครั้ง ยาต้องเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บยาในช่องแช่แข็ง[27]

Exenatide มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) เพื่อช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งได้รับยา Metformin, Sulfonylureas, Thiazolidinediones หรือได้รับ combination ของ Metformin และ Sulfonylureas หรือ Combination ของ Metformin และ Thiazolidinediones แต่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ เมื่อให้ Exenatide ร่วมกับ Metformin หรือ Thiazolidinediones ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาทั้งสองชนิดที่ให้ร่วมกัน แต่หากให้ Exenatide ร่วมกับ Sulfonylureas อาจจำเป็นต้องพิจารณาปรับลดขนาดของยากลุ่ม Sulfonylureas ลง ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสการเกิด Hypoglycemia[26]

ขนาดเริ่มต้นของยาคือ 5 μg วันละสองครั้ง โดยให้ยา 1 ชั่วโมงก่อนรับประทานอาหารเช้าและอาหารเย็น (หรือก่อนอาหารสองมื้อหลักของวัน โดยที่ให้ยาห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง) และอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 10 μg วันละสองครั้งได้หลังจากให้ยาเป็นเวลาหนึ่งเดือน สามารถฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่บริเวณต้นขา หน้าท้องหรือต้นแขน

จากการที่ยา Exenatide มีฤทธิ์ลดการเกิด Gastric emptying จึงอาจจะลดปริมาณและอัตราการดูดซึมยาที่ให้โดยการรับประทาน ดังนั้นจึงต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ต้องการการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารที่รวดเร็วร่วมด้วย สำหรับยาที่ประสิทธิภาพขึ้นกับระดับยาในเลือดเช่น ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน หรือยาต้านแบคทีเรีย ผู้ป่วยควรรับประทานยาเหล่านั้นก่อนการฉีดยา Exenatide อย่างน้อย 1 ชั่วโมง

หลังจากมีการจำหน่ายยาในตลาดพบว่ามีรายงานการเกิดตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลัน (acute pancreatitis) จึงควรต้องระวังโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงต่อเนื่อง ร่วมกับมีการอาเจียน ซึ่งเป็นอาการของตับอ่อนอักเสบ และหากสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะตับอ่อนอักเสบควรหยุดใช้ยาทันที

ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วย End stage-renal disease หรือ Severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min)

Liraglutide

Liraglutide เป็น GLP-1 agonist ซึ่งสังเคราะห์ตามโมเลกุลของ Human GLP-1 และมีการเติมกรดอะมิโนและ C16 acyl chain ทำให้โมเลกุลสามารถเข้าจับกับ Albumin ได้ ซึ่งจะช่วยลดการกำจัดยาออกทางไต และลดการถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 ยาถูกดูดซึมหลังจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนังได้อย่างช้า ๆ และมี Half-life ประมาณ 11-13 ชั่วโมง[29] ทำให้สามารถให้ยาเพียงวันละครั้งได้ และให้ผลทางคลินิกเช่นเดียวกับการให้ GLP-1 แบบต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำและมีผลทางคลินิกที่คล้ายกับ Esxenatide[30]

การศึกษาการให้ Liraglutide เป็นยาเดี่ยวในการรักษาเบาหวาน พบว่าลด Fasting plasma glucose และมีการลดลงของ HbA1C ผู้ป่วย 50% ที่ได้รับยาจะควบคุม HbA1C จนถึงค่าเป้าหมาย (< 7%) ได้[30] ยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกับ Exenatide คือคลื่นไส้ อาเจียน จากการศึกษาในชาวญี่ปุ่นพบว่า การให้ยาในขนาด 0.9 mg/day เป็นเวลา 14 สัปดาห์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ช่วยลด HbA1C ให้มีค่า < 7% ในผู้ป่วยจำนวน 75% แต่ไม่พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวที่ลดลง[31]

Liraglutide ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในยุโรปในเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2009 โดยใช้เป็นยาในการรักษาเบาหวานร่วมกับ Metformin หรือ Sulfonylureas ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ แม้จะให้ยา Metformin หรือ Sulfonylureas ในขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้แล้ว และใช้เป็นยาในการรักษาร่วมกับ Metformin และ Sulfonylureas หรือ Metformin และ Thiazolidinedione ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ แม้ว่าจะได้รับยาสองชนิด (dual therapy) แล้ว[32]

ยามีในรูป Solution บรรจุในรูปแบบปากกาพร้อมเข็มสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในความเข้มข้น 6 mg/ml ขนาดการให้ยาเริ่มต้นคือ 0.6 mg วันละ 1 ครั้ง และหลังจากนั้นหนึ่งสัปดาห์เพิ่มเป็น 1.2 mg วันละ 1 ครั้งและอาจเพิ่มขนาดเป็น 1.8 mg วันละ 1 ครั้งซึ่งเป็นขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ได้ การให้ยาร่วมกับ Metformin หรือ Thiazolidinediones ไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดของยาทั้งสองชนิด แต่การให้ร่วมกับ Sulfonylureas อาจต้องปรับลดขนาดยาเพื่อลดโอกาสการเกิด Hypoglycemia สามารถให้ยา Liragutide วันละครั้งในเวลาใดของวันก็ได้ โดยไม่ขึ้นกับเวลาในการรับประทานอาหารแต่ควรให้เป็นเวลาเดียวกันในแต่ละวัน และให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่หน้าท้อง ต้นขา และต้นแขน ยาต้องเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซสเซียส ห้ามเก็บยาในช่องแช่แข็ง[32] ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Moderate-severe renal impairment และยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาที่พอเพียงในผู้ป่วยโรคตับ

ยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และเนื่องจากยาลด Gastric emptying อาจมีผลต่อการดูดซึมยาบางชนิดเช่นเดียวกับ Exenatide ผลการศึกษาล่าสุดเมื่อเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2009 เปรียบเทียบระหว่างยา Liraglutide และยา Exenatide พบว่าผู้ป่วยทนต่อยา Liraglutide ได้ดีกว่า[33]

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors

DPP-4 enzyme เป็น Serine peptidase enzyme ซึ่งพบได้หลายบริเวณในร่างกาย ได้แก่ ไต เยื่อบุลำไส้ เซลล์ตับ เซลล์บุผนังหลอดเลือด รวมทั้งพบในรูปของ Soluble form ใน Plasma[34] ทั้ง GIP และ GLP-1 เป็น Substrate ของเอนไซม์นี้ และเนื่องจากเอนไซม์ DPP-4 พบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด จึงเป็นที่น่าสนใจว่ายาในกลุ่มนี้จะส่งผลต่อการทำงานของเนื้อเยื่ออื่น ๆ ด้วยหรือไม่ อย่างไรก็ตามแม้ว่า DPP-4 จะเป็น T-cell antigen และคาดว่าเกี่ยวข้องกับ T-cell activation และ Proliferation แต่บทบาทของ DPP-4 ในทางระบบภูมิคุ้มกัน ไม่เกี่ยวข้องกับ Enzymatic action ของเอนไซม์ และการให้ DPP-4 inhibitor เพื่อเพิ่มระดับของฮอร์โมนอินครีติน ในร่างกายไม่ได้ทำให้เกิดผลเสียต่อระบบภูมิคุ้มกัน[35]

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า DPP-4 inhibitor ให้ผลเช่นเดียวกับ GLP-1 agonist คือกระตุ้นการหลั่งของอินสุลิน ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน และช่วยคงปริมาณของ β-cell mass จากการเพิ่ม Cell proliferation และลดการเกิด Apoptosis แต่พบว่า DPP-4 inhibitor ไม่มีผลต่อ Gastric emptying หรือน้ำหนักตัว[24]

ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor ที่มีจำหน่ายได้แก่ Sitagliptin (Januvia®, Merck & Co., Inc.) และ Vildagliptin (Galvus®, Novartis AG) ได้มีการจำหน่ายในตลาดที่ยุโรปในฤดูใบไม้ผลิเมื่อ ปี ค.ศ. 2008 ยาทั้งสองเป็นยารับประทานและมีอัตราสารเข้าระบบชีวภาพ (bioavailability) ที่ดีและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ยาว จึงสามารถรับประทานเพียงวันละครั้ง พบว่าการรับประทานยาวันละครั้งจะสามารถยับยั้ง DPP-4 activity ได้ 70-90% ตลอด 24 ชั่วโมง[36] และเพียงพอต่อการป้องกัน Endogenous incretin จากการถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 อย่างไรก็ตามต่อมาขนาดการใช้ของ Vildagliptin ได้ปรับเป็น 50 mg วันละสองครั้ง ยาทั้งสองมีผลในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การใช้เป็น Monotherapy และการให้ร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานตัวอื่น ๆ ทั้ง Metformin, Sulfonylureas

และ Thiazolidinediones ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับระดับของ GLP-1 ภายในร่างกาย โดยทั่วไปแล้ว DPP-4 inhibitor จะสามารถเพิ่มระดับของ GLP-1 ได้ 2 เท่า[5]

การศึกษาทางคลินิกพบว่าเมื่อให้ยา Sitagliptin ในขนาด 100 mg วันละ 1 ครั้ง โดยให้เป็น Monotherapy หรือให้ร่วมกับ Metformin หรือ Pioglitazone ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีและไม่ทำให้เกิด น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) และไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น Sitagliptin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับการออกกำลังกายและการควบคุมอาหารโดยอาจใช้เป็น Monotherapy หรือให้ร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานอื่น ๆ (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones) ยามีในรูปแบบยาเม็ดโดยจะรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ และควรมีการปรับลดขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไต หากมีการให้ร่วมกับ Sulfonylureas ก็ควรปรับลดขนาดยา Sulfonylureas เพื่อลดโอกาสการเกิด Hypoglycemia[37]

จากการศึกษาพบว่า Metformin อาจมีผลในการเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่งของ GLP-1 ในร่างกาย ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor ร่วมกับ Metformin อาจมีประโยชน์ในการเพิ่มความเข้มข้นของ active GLP-1 ได้มากกว่าการใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว[38] จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ Sitagliptin ร่วมกับ Metformin เป็นเวลา 24 สัปดาห์ มีจำนวนผู้ป่วยถึง 66% ที่ควบคุมค่า HbA1C ได้ตามเป้าหมาย (< 7%)

Vildagliptin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็น Combination therapy โดยให้ร่วมกับ Metformin, Sulfonylureas หรือ Thiazolidinediones เมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงสุดแล้วก็ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ขนาดการใช้คือ 50 mg วันละสองครั้ง เมื่อใช้ร่วมกับ Metformin หรือ Thiazolidinediones และ 50 mg วันละ 1 ครั้งเมื่อให้ร่วมกับ Sulfonylureas อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ช่องจมูก-คออักเสบ ปวดศีรษะ มึนศีรษะ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เป็นต้น ในยุโรปมีการอนุมัติยาสูตรผสมระหว่าง Vildagliptin และ Mmetformin ชื่อการค้า Eucreas® ประกอบด้วย Vildagliptin 50 mg และ Metformin 850 mg หรือ 1,000 mg โดยที่ Eucreas® มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยการใช้ Metformin เพียงอย่างเดียว หรือผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาทั้ง Vildagliptin และ Metformin (separate tablets) อยู่ก่อนแล้ว[39]

ข้อแตกต่างระหว่างยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors กับ GLP-1 agonists คือ ผลต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย[24] โดยที่ยากลุ่ม GLP-1 agonists จะทำให้น้ำหนักตัวลดลง แต่กลุ่ม DPP-4 inhibitors จะมีผลเพียงป้องกันไม่ให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และยาในกลุ่ม GLP-1 agonists จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน ได้มากกว่า นอกจากนี้ยากลุ่ม DPP-4 inhibitors จะไม่มีผลต่อ Gastric emptying ซึ่งต่างจาก GLP-1 agonists ความแตกต่างเหล่านี้อาจเกิดจากการที่ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor จะเพียงทำให้เกิดการคงตัวของระดับ GLP-1 ที่เกิดขึ้นปกติในร่างกาย แต่ GLP-1 agonist จะออกฤทธิ์กระตุ้น GLP-1 receptor ได้มากกว่าปกติ

สรุป

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้มีความพยายามในการพัฒนายาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีขึ้น มีความเข้มข้นของระดับยาที่สูงที่สุด (peak concentration) ที่ลดลง เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ อาการคลื่นไส้ รวมทั้งมีการพัฒนายาให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น เพื่อให้มีความสามารถในการกระตุ้น GLP-1 receptor ได้ตลอด 24 ชั่วโมง และลดความถี่ของการให้ยา ควรมีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาทั้งกลุ่ม GLP-1 receptor agonists และ DPP-4 inhibitors ในระยะยาว รวมทั้งผลของยาต่อการเกิด Cardiovascular morbidity และ Mortality ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การให้ยารักษาเบาหวานที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินสุลินเช่น Sulfonylureas หรือยาที่ลดการดื้อต่ออินสุลิน เช่น Thiazolidinediones อาจจะเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในช่วงแรกของการเกิดโรคในขณะที่ β-cells ยังคงทำงานได้อยู่ ขณะเดียวกันยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับเช่น Metformin จะมีประสิทธิภาพน้อยลง เมื่อมีการหลั่งอินสุลินได้น้อยลง ดังนั้นยาที่ไม่มีฤทธิ์ในการป้องกันการสูญเสีย β-cells จึงไม่ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ เมื่อใช้ต่อมาเป็นเวลานานถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีความร่วมมือในการใช้ยาเหล่านั้นดีก็ตาม

ผู้ป่วยก็อาจจะจำเป็นต้องได้รับอินสุลินจากภายนอกเพื่อช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้นการรักษาโดยการให้ยาที่มีฤทธิ์ในการป้องกันการสูญเสียของ β-cells จะช่วยลดการดำเนินโรคของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ ยาในกลุ่ม Incretin mimetic agents และ DPP-4 inhibitors อาจมีข้อดีที่เหนือกว่ายารักษาเบาหวานชนิดอื่นเนื่องจากการที่ยามีคุณสมบัติดังกล่าว และจัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ออกฤทธิ์ตามกลไกทางสรีรวิทยาของร่างกายโดยการเพิ่มการทำงานของฮอร์โมนในกลุ่มอินครีตินในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:S55-S60.
2. American Diabetes Association. Complications of diabetes in the United States. Diabetes statistics, 2008. Available from: URL: https://www.diabetes.org/diabetesstatistics/complications.jsp Accessed: September 4, 2009.
3. Nauck MA, Unraveling the science of incretin biology. Eur J Intern Med 2009;20:S303-S308.
4. Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W, Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46–52.
5. Holst JJ, Visboll T, Deacon CF, The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009;297:127-36.
6. Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T, Reduced incretin effect in obese subject with normal glucose tolerance as compared to lean control subjects. Diabetes 2008;57(Suppl1): A410.
7. Nauck MA, Baller B, Meier JJ, Gastric inhibitory polypeptide and glucagons-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes 2004;53 (Suppl3):S190-S196.
8. Hojberg PV, Zander M, Vilsboll T, et al., Near normalization of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with T2DM. Diabetologia 2008;51(4):632–40.
9. Hojbjerg P, Vilsboll T, Knop FK, et al., Four weeks of near-normalization of blood glucose restores the insulin response to GIP and improves the insulin response to GLP-1 in patients with type 2 DM. Diabetes 2007;56 (Suppl. 1):A373.
10. Baggio LL, Drucker DJ, Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131–57.
11. Nauck MA, Baller B, Meier JJ., Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes 2004;53(suppl 3):S190–S196.
12. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, et al., Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. Diabetes 2004;53(suppl 3):S220–S224.
13. Holst JJ., Gromada J, Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287:E199–E206.
14. Egan JM, Bulotta A, Hui, H, Perfetti R, GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:115–23.
15. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al., Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes 2000;49:741–8.
16. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM, Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. Diabetes 1999;48:2358–66.

17. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al., Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology 2003;144:5149–58.

18. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M, Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. Diabetologia 2004;47:806–15.

19. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ, Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Digest. Dis. Sci. 1993; 38 (4):665–73.

20. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al., Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. Am. J. Physiol. 1997;273: E981–E988.

21. Verdich C, Flint A, Gutzwiller J.P., et al., A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 4382–9.

22. Gros R, You X, Baggio LL, et al., Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. Endocrinology 2003;144:2242–52.

23. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP, Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006;12:694–9.

24. Drucker DJ, Nauck MA, The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.

25. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Exenatide augments first and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11):5991-7.

26. Amori RE, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2): 194-206.

27. Byetta® prescribing information. Available from: http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf. Accessed: September 4, 2009.

28. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008;24(1):275-86.

29. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M, The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. Diabetologia 2002;45(2):195-202.

30. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thai T, Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:1608-10.

31. Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, Kaku K, Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;81(2):161-68.

32. Victoza® product information. Available from http://www.emea.europa.eu. Accessed: July 31, 2009.

33. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2

diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374:39-47.

34. Lambeir AM Durinx C, Scharpé 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 Jun;40(3):209-94.

35. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ Stein PP, Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 2008 ;24(2): 489-96.

36. Deacon CF, Holst JJ, Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38(5-6):831-44.

37. Januvia® product information. Available from: http://www.januvia.com/sitagliptin/januvia/consumer/index.jsp Accessed: September 4, 2009.

38. Migoya EM, Mille J, Larson P, et al., Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. Diabetes;56(Suppl 1):A74

39. Mildlands therapeutic review and advisory committee. Verdict and summary of viltagliptin. Available from http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRAC-verdict-vildagliptin-in-the-treatment-of-type-2-diabetes/ Accessed: September 4, 2009.