

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Huden desinficeres to gange med spritswab.
6. Lokalanæstetika kan anvendes, men anbefales ikke generelt ved arteriepunktur. Infiltrationen af lokalanæstetika er ofte mere smertevoldende end arteriepunkturen i sig selv, og infiltrationsvæsken kan dæmpe pulssignalet fra arterien og hæmme palpationen.
7. Stempleet trækkes ½-1 ml tilbage. Kanylens åbning skal vende kranialt mod blodstrømmen.
8. Arterien palperes med pulpa af både anden og tredje finger. Ved indstikket, som udføres mellem de to fingre, vinkles kanylen 30-45°. Det arterielle blod fylder selv sprøjten og presser selv luften ud gennem perforationer i stemplet. Når der ikke er mere luft tilbage i kanylen, afbrydes proceduren.
9. Punkturstedet komprimeres i mindst fem minutter med gaze. Efterfølgende påsættes plaster.
10. Overskydende luft bør straks efter prøveudtagningen eksprimeres fra kanylen. Nålen tages forsigtigt fra sprøjten, og den medfølgende hætte påsættes. Sprøjten roteres i tiden frem til blodgasanalysen manuelt eller maskinelt. Ved ventetid til analyse på mere end 10-15 minutter skal sprøjten sættes i isbad, og prøven skal analyseres inden for en time.

Efterfølgende kontrol af patienten

Efterfølgende kontrol af indstiksstedet kan være nødvendig, hvis patienten har koagulopati eller efter vanskelige indstik.

Risici ved indgrebet

Komplikationer i forbindelse med indgrebet er sjældne og af

mild karakter. I et ældre studie uden anvendelse af nutidens tynde arteriepunkturnåle er der beskrevet hæmatom, hævelse og ømhed i op til 39% af indstikkene. 2% af patienterne havde signifikante smerter [3]. I et nyere studie er der set en samlet komplikationsrate på 2%. Paræstesier i op til 24 timer ses i 0,9% af tilfældene. Blivende paræstesier fandtes ved et ud af 6.000 indstik. Arteriospasme, luft- eller koagelemboli, karokklusion eller blivende karskade er ligeledes yderst sjældent forekomne [4].

Kommentar

Arteriepunktur er meget ofte indiceret, og teknikken kan og bør beherskes af alle kliniske læger.

Korrespondance: *Jørgen Wiis*, Abdominalcentret, Intensiv Terapi Afsnit 4131, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: wiis@yahoo.com

Antaget: 10. november 2006.

Interessekonflikter: Ingen angivet

Retningslinjerne er godkendt af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

Litteratur

1. Engquist A, Brandstrup B. Rationel væske-, elektrolytbehandling og ernæring. 2. udgave. København: Munksgaard, 2004:129-160.
2. American Association for Respiratory Care. Clinical practice guideline. Sampling for arterial blood gas analysis. *Respir Care* 1992;37:913-7.
3. Gillies ID, Morgan M, Sykes MK et al. The nature and incidence of complications of peripheral arterial puncture. *Anaesthesia* 1979;34:506-9.
4. Okeson GC, Wulbrecht PH. The safety of brachial artery puncture for arterial blood sampling. *Chest* 1998;114:748-51.

Betydningen af inkretinhormonerne glucose-dependent insulinotropic peptide og glucagon-like peptide-1 for patogenesen ved type 2-diabetes mellitus

Læge Tina Vilsbøll & klinisk assistent Filip Krag Knop

Gentofte Hospital, Medicinsk Afdeling F, og Københavns Universitet, Medicinsk Fysiologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Panum Institut

Resume

Glukose indtaget peroralt stimulerer insulinsekretionen betydelig mere end efter intravenøs isoglykæmisk glukoseinfusion. Denne

effekt kaldes inkretineffekten og forårsages af inkretinhormonerne *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) og *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Hos patienter med type 2-diabetes mellitus er inkretineffekten betydelig reduceret. Årsagerne til den nedsatte inkretineffekt er en reduceret sekretion af GLP-1 i kombination med en næsten ophørt virkning af GIP. Det er fortsat uafklaret, om disse defekter er konsekvenser af den diabetiske tilstand eller primære patogenetiske faktorer.

I denne artikel er der foretaget en gennemgang af litteraturen om betydningen af inkretinhormonerne *glucose-dependent inulinotropic polypeptide* (GIP) og *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) for patogenesen ved type 2-diabetes mellitus. Der er foretaget en litteratursøgning via PubMed med søgeordene: *type 2 diabetes, glucose-dependent inulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, incretin hormones*. Engelsksproget litteratur er foretrukket, og artikler med oplagte metodiske fejl (f.eks. type 2-fejl) er frasortet.

Inkretineffekten

Indtagelse af kulhydrater medfører frigørelse af substanser fra tarmen (inkretinhormoner), som øger insulinsekretionen til koncentrationer, som er større end koncentrationer baseret på glukoseabsorptionen alene. Dette fænomen kaldes inkretineffekten. Størrelsen af inkretineffekten kan kvantificeres ved sammenligning af insulinresponsen efter oral og intravenøs glukoseadministration, givet i en sådan mængde at identiske glukosekoncentrationer opnås som illustreret i **Figur 1** [1, 2]. Inkretineffekten hos raske personer er årsag til op til 70% af insulinresponsen efter oral glukose [3], og det er derfor oplagt, at en defekt inkretinfunktion må forventes at medføre markant postprandial hyperglykæmi. Det er påvist, at patienter med type 2-diabetes mellitus har en markant reduceret eller måske helt manglende inkretineffekt [4]. Dette fund har øget opmærksomheden på en eventuel betydning af inkretinhormonerne GIP og GLP-1 for patogenesen ved type 2-diabetes mellitus, idet bortfald af inkretineffekten kan tænkes, at bidrage væsentligt til den relative insulinmangel hos disse patienter.

Inkretinhormonerne

Efter et måltid secernerer mange forskellige hormoner fra tarmen, og gennem tiderne har flere af disse været vurderet med hensyn til deres effekt på insulinsekretionen. På nuværende tidspunkt har man kendskab til to inkretinhormoner, GIP og GLP-1, der tilsammen antages at være årsag til inkretineffekten [5].

Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Da inkretineffekten blev beskrevet første gang i 1964, kendte man ikke de hormoner, der er årsag til virkningen [6]. GIP (tidligere kaldet *gastric inhibitory polypeptide*) blev først isoleret i 1973 på basis af dets hæmmende virkning på mavesækkens syresekretion, men kort efter blev hormonets insulinotrope virkning erkendt. GIP er et peptidhormon, som secernerer fra endokrine K-celler i tarmen som respons på fødeindtagelse. K-celler findes i hele tyndtarmen, men er primært lokaliseret til tyndtarmens proksimale dele, og antallet aftager med afstanden fra pylorus. Sekretionen af GIP stimuleres primært af kulhydrat og lipid [7], og efter måltidsindtagelse ses en 10-20 gange forøgelse af plasmakoncentrationen. GIP virker via en specifik G-protein-koblet receptor. Receptoren udtrykkes

i pankreatiske betaceller, mave-tarm-kanalen, fedtvæv, hjertet, hypofysen, binyrebarken og flere steder i hjernen, men betydningen af disse receptorer er kun delvist kendt. Stimulation af den pankreatiske receptor medfører øgning af intracellulær cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP), hvilket resulterer i forøgelse af den intracellulære calciumkoncentration med eksocytose af insulinholdige granulae til følge [8]. Flere andre signalveje i betacellen er også beskrevet (formentlig sekundære til stigningen i cAMP) blandt andet mitogenaktiveret protein (MAP)-kinase- og PI3-kinase/proteinkinase B-signalveje [9]. I studier med GIP-antagonister har man påvist, at GIP alene kan forklare en meget væsentlig del af inkretineffekten, og i andre studier har man fundet, at GIP-receptor-knockoutmus bliver glukoseintolerant [10]. Imidlertid er glukoseintoleransen i disse dyremodeller ikke påvirket i alvorlig grad. Resultaterne af studier baseret på immunneutralisering har ligeledes indikeret, at GIP alene ikke kan være årsag til hele inkretineffekten, idet intestinale ekstrakter indeholder en anden insulinotrop komponent end GIP.

Glucagon-like peptide-1

I 1983 blev genet, som koder for proglukagon, forstadiet til det pankreatiske hormon glukagon, identificeret, og det blev vist, at genet ikke alene udtrykkes i alfacellerne men tillige i endokrine L-celler i tarmen. I pancreas spaltes proglukagon til glukagon, *glicentin-related pancreatic peptide* (GRPP) og *major proglucagon*-fragment, hvoraf glukagon formentlig er det eneste biologisk aktive peptid. I modsætning hertil resulterer den posttranslationelle processering af proglukagon i tarmens L-celler i dannelsen af GLP-1, *glucagon-like peptide-2* (GLP-2), som har en central rolle i reguleringen af tyndtarmens vækst, og glicentin (**Figur 2**) [11]. GLP-1 er en af de mest insulinotrope substanser, som kendes, og i studier er det påvist, at GLP-1 er årsag til en anseelig del af insulinresponsen efter oral glukoseindtagelse.

GLP-1 secernerer efter måltidsindtagelse [12, 13] med fedt og kulhydrat som de mest potente stimuli [14], men også protein øger sekretionen. Som for GIP involverer den insulinotrope effekt af GLP-1 en specifik receptor tilhørende glukagonreceptorsubfamilien af G-proteinkoblede receptorer, lokaliseret på den pankreatiske betacelle. Studier med GLP-1-antagonisten exendin 9-39 tyder på, at GLP-1 er essentiel for opretholdelse af normal glukosetolerans hos raske forsøgspersoner [15]. Mus med en *targeted deletion* af GLP-1-receptoren bliver glukoseintolerant og udvikler fastende hyperglykæmi [16]. Ud over at være insulinotrop har GLP-1 en hæmmende virkning på glukagonsekretionen [17], og endvidere har GLP-1 vist sig at have appetithæmmende egenskaber med reduceret fødeindtag til følge [18, 19]. GLP-1-sekretionen efter måltidsindtagelse er hurtig, og i overensstemmelse hermed hæmmer GLP-1 ventrikeltømmningen [20, 21]. Dyrestudier har vist, at hormonet stimulerer betacellevækst og -proliferation [22].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Inkretinhormonernes metabolisme

Både GIP og GLP-1 metaboliseres af enzymet dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV), som nedbryder begge hormoner fra den N-terminale del af peptidet, hvilket resulterer i dannelsen af metabolitter uden insulinotrop effekt [23]. DPP-IV findes i en opløselig form i plasma, men er tillige lokaliseret i nyrer, tyndtarm og kapillærendotel samt i andre væv (eksempelvis hepatocytter omkring galdegange og på epitelceller i pancreas), hvilket muliggør både en intravaskulær og en organ/vævsrelateret metabolisme [24]. Hormonernes følsomhed for DPP-IV er meget forskellig, hvorfor halveringstider (GLP-1 $t_{1/2} = 1,5$ min, GIP $t_{1/2} = 7$ min) og plasmakoncentrationer for de to hormoner er forskellige. Kun 5-10% af subkutan administreret GLP-1 kan genfindes i intakt form i plasma, hvorimod ca. halvdelen af GIP genfindes [25, 26].

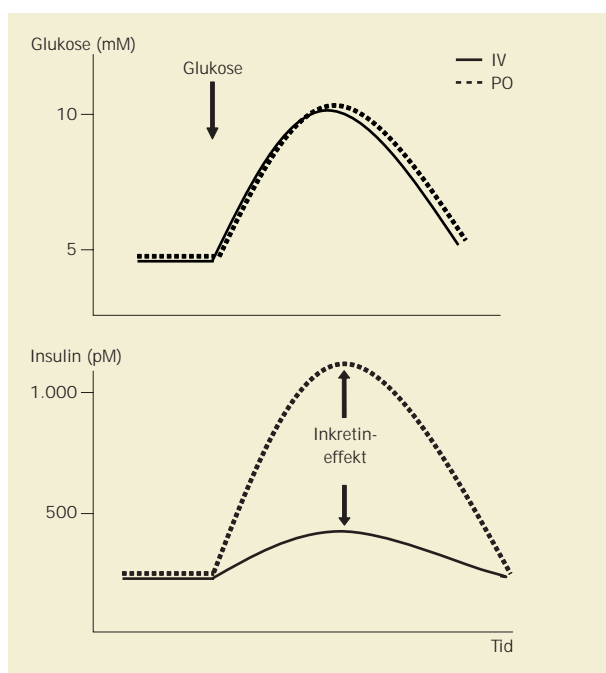
Hvorfor har vi både glucose-dependent insulinotropic polypeptide og glucagon-like peptide-1?

Tilgængelige data peger på, at begge hormoner virker som inkretinhormoner, men hvorfor er et hormon ikke tilstrækkeligt? Efter et måltid stiger GIP-koncentrationer oftest til flere hundrede pM, hvorimod GLP-1 sjældent overstiger 50 pM [13]. Undersøgelser har vist, at GLP-1 er 3-5 gange mere potent end GIP [27-29]. I nyere studier er det imidlertid påvist, at ved infusion af hormonerne i fysiologiske koncentrationer er både GIP og GLP-1 insulinotrope ved blodsukkerniveauer på fasteniveau og 6 mM, hvorimod GLP-1 er mere potent ved 7 mM [30]. Konklusionen er, at begge hormoner bidrager til inkretineffekten hos raske personer allerede fra begyndelsen af måltidet (plasmakoncentrationerne eleveres allerede 5-10 minutter efter fødeindtagelse). De endokrine K-celler, som producerer GIP, er primært lokaliseret proksimalt i tarmen, hvorimod de GLP-1-producerende L-celler er flest i den nedre del af tarmen. Mindre mængder af hurtigt absorberbare næringsstoffer vil derfor primært stimulere sekretionen fra endokrine celler i den øvre del af tarmen - GIP - hvorimod indtagelse af større måltider indeholdende komplekse næringsstoffer, som kræver mere ekstensive fordøjelsesprocesser, også aktiverer det distale inkretin - GLP-1.

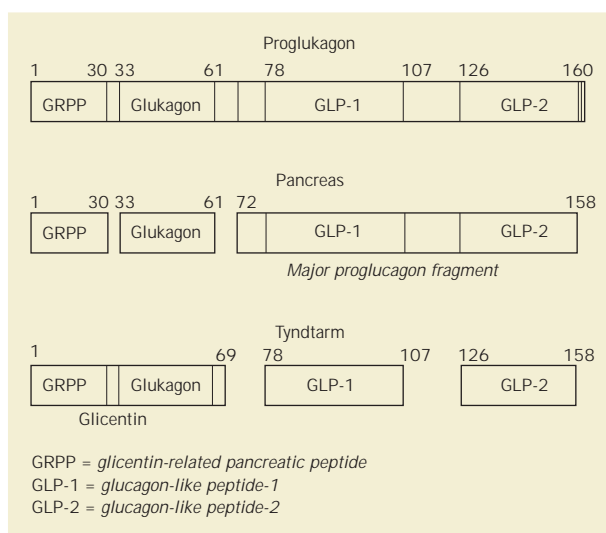
Inkretinhormoner og type 2-diabetes mellitus

Hos raske personer mener man således, at begge inkretinhormoner bidrager ligeligt til inkretineffekten. Inkretineffekten er signifikant reduceret hos patienter med type 2-diabetes mellitus [4], hvilket antages at bidrage til den relative insulinmangel hos disse patienter. Den manglende inkretineffekt kan teoretisk skyldes nedsat sekretion, accelereret metabolisme eller alternativt en kompromitteret effekt af inkretinhormonerne.

Den måltidsrelaterede GIP-sekretion hos patienter med type 2-diabetes mellitus er beskrevet forskelligt som enten reduceret, normal eller øget [31]. Aktuelt er indtrykket, at GIP-sekretionen er normal eller marginalt reduceret, idet



Figur 1. Skitsering af inkretineffekten. Øverst ses glukosekoncentrationer efter peroral (PO) glukoseindtagelse og de isoglykæmiske glukosekoncentrationer efter justerbar intravenøs glukoseadministration. Nederst ses de tilsvarende insulin-koncentrationer, der illustrerer den øgede insulinsekretion efter peroral glukoseindtagelse i forhold til efter isoglykæmisk intravenøs (IV) glukoseadministration - inkretineffekten.



Figur 2. Processering af proglukagon i henholdsvis den pankreatiske alfacelle (Pancreas) og tyndtarmen (Tyndtarm) (se tekst).

man i de seneste undersøgelser har påvist normale eller kun let nedsatte faste- og postprandiale GIP-koncentrationer hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignet med matchede raske kontrolpersoner [32, 33]. I studier med raske slægtninge til patienter med type 2-diabetes har man påvist forhøjede postprandiale GIP-koncentrationer. I kontrast her-til ses en signifikant reduktion i den måltidsinducerede GLP-

Faktaboks

Inkretinhormonerne *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* GIP og *glucagon-like peptide-1* GLP-1 secerner fra tarmen efter måltidsindtagelse og stimulerer begge insulinsekretionen hos raske personer (inkretineffekten)

Normal sekretion og virkning af GIP og GLP-1 er essentiel for opretholdelse af normal glukosetolerans

Inkretineffekten er betydeligt reduceret hos patienter med type 2-diabetes mellitus

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus er sekretionen af GLP-1 nedsat, mens virkningen af GIP er kraftigt reduceret eller endog ophævet

1-sekretion hos patienter med type 2-diabetes mellitus. I et tidligere studie med en lille gruppe monozygote tvillinger, der var diskordante for type 2-diabetes mellitus, fandtes et lavere GLP-1-måltidsrespons hos de diabetiske tvillinger [34], og samtidig har førstegradsslægtninge til patienter med type 2-diabetes mellitus normale 24-timers-GLP-1-profiler. Disse observationer indikerer, at den påvirkede GLP-1-sekretion snarere er en konsekvens af den diabetiske tilstand end selve årsagen til diabetes.

De lavere GLP-1-koncentrationer kunne også være forårsaget af en større elimination hos patienter med type 2-diabetes mellitus end hos raske. Undersøgelser har imidlertid vist, at eliminationen af både det intakte peptid og den primære metabolit er den samme hos patienter med diabetes mellitus og hos raske kontrolpersoner, hvorfor en forskel i eliminationen af hormonet således ikke kan forklare den lavere GLP-1-koncentration, der er observeret hos patienter med type 2-diabetes mellitus [35].

En reduceret sekretion af GLP-1 bidrager derfor tilsyneladende til den nedsatte inkretineffekt hos patienter med type 2-diabetes mellitus, men hvad med virkningen af hormonerne? Her viser hormonerne sig at være meget forskellige. I 1993 påviste man i undersøgelser med intravenøs infusion af GIP og GLP-1 givet til patienter med type 2-diabetes mellitus og matchede kontrolpersoner, at den insulinotrope virkning af GIP var betydelig nedsat hos diabetikerne, hvorimod insulinresponsen ved GLP-1-administration var det samme som hos raske [36]. GLP-1's insulinotrope effekt er således bevaret hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Det har dog vist sig, at evnen til at potensere den glukoseinducerede insulinsekretion er reduceret hos disse patienter, formentlig som en konsekvens af den hyperglykæmiske tilstand [37]. I andre undersøgelser har man påvist, at hormonerne strukturer er normale hos patienter med type 2-diabetes mellitus, og mutationer i generne, som koder for GIP og GLP-1, kan ikke for-

klare den nedsatte inkretineffekt. I et forsøg på at beskrive disse fund nærmere anvendte vi i vores gruppe en test baseret på bolusinjektioner af henholdsvis GIP og GLP-1, som for GLP-1's vedkommende tidligere var vist at fremkalde nær maksimal betacellesekretion [38]. Ved sammenligning af insulinresponsen efter GIP med det opnåede respons efter GLP-1 opnås et indtryk af den kvantitative inkretindefekt hos den undersøgte person. Disse undersøgelser viste overraskende, at ratioen mellem insulinresponsen efter disse bolusinjektioner var de samme hos diabetikere og raske. Vi fortsatte derfor med at undersøge patienter med type 2-diabetes mellitus med kontinuerlig infusioner af suprafysiologiske doser af henholdsvis GIP og GLP-1 under hyperglykæmiske clamps (15 mM). Disse studier viste, at infusion af GLP-1 medførte genetablering af det sene insulinrespons på glukose til niveauer tæt på eller endog over det, som blev observeret hos raske personer. I kontrast hertil fandtes stort set ingen effekt af GIP på insulinsekretion eller glukoseomsætning [39]. Specielt det sene insulinrespons var stort set manglende under GIP-administration [39]. Tilsvarende studier med andre grupper af diabetikere (patienter med type 1-diabetes mellitus, patienter med diabetes mellitus sekundært til kronisk pankreatitis, monogen diabetes mellitus (MODY3), slanke patienter med type 2-diabetes mellitus og patienter med *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA)) viste klart lavere relativt insulinrespons på GIP versus GLP-1 end hos raske kontrolpersoner [40]. Konklusionen i relation til virkningen af GIP hos diabetikere er derfor, at den observerede GIP-defekt er en konsekvens af den diabetiske tilstand (glukose- og/eller lipotoksicitet), og selv om en genetisk komponent formentlig indgår i type 2-diabetes mellitus, som vist i undersøgelser med førstegradsslægtninge, er defekten induceret af den hyperglykæmiske tilstand meget udtalt [31, 40]. Betacellernes forskellige responsivitet på GIP og GLP-1 er overraskende, idet der ses mange ligheder mellem de to hormoner, eksempelvis hvad angår deres receptorers struktur og signalvejene i betacellen. Imidlertid er interaktionen mellem den glukosestimulerede insulinsekretion og de potenserende virkninger af hormonerne forskellige på trods af, at begge hormoner virkning synes at være afhængig af en initial akkumulation af intracellulær cAMP.

Patienter med type 2-diabetes er karakteriseret ved at have forhøjet fasteplasmaglukagonkoncentrationer såvel som postprandiale plasmaglukagonkoncentrationer. Den præcise betydning heraf for patogenesen ved type 2-diabetes og relationen til inkretinhormonerne er uafklaret.

Formentlig indgår både GIP og GLP-1 i patogenesen ved type 2-diabetes mellitus. GLP-1 på grund af reduceret sekretion, hvilket sandsynligvis er en konsekvens af den hyperglykæmiske tilstand, og GIP på grund af en næsten ophørt virkning på insulinsekretionen hos disse patienter. Tilsammen kan disse defekter bidrage væsentligt til den relative insulinmangel, som er udtalt hos patienter med type 2-diabetes mel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

litus. Dette patogenetiske fund er en god grund til at forsøge behandling af disse patienter med GLP-1-analoger eller inhibitorer af enzymet DPP-IV, der nedbryder GLP-1.

Korrespondance: *Tina Vilsbøll*, Medicinsk Afdeling F's laboratorium, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: t.vilsboll@dadlnet.dk,

Antaget: 8. september 2006

Interessekonflikter: *Filip K. Knop* har ingen interessekonflikter. *Tina Vilsbøll* er konsulent for Novo Nordisk og sidder i advisory board for MSD og Novartis.

Taksigelse: Vi takker professor, dr.med. *Jens Juul Holst* for konstruktiv kritisk gennemlæsning af manuskriptet.

Litteratur

- Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1992;8:149-77.
- Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose – studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954-62.
- 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.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995;16:390-410.
- Mcintyre N, Turner DS, Holdsworth CD. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;2:20-1.
- Morgan LM. The role of gastrointestinal hormones in carbohydrate and lipid metabolism and homeostasis: effects of gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1. *Biochem Soc Trans* 1998;26:216-22.
- Ding WG, Renstrom E, Rorsman P et al. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca²⁺-induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. *Diabetes* 1997;46:792-800.
- Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004;47:357-66.
- Miyawaki K, Yamada Y, Yano H et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14843-7.
- Bell GI, Sanchez PR, Laybourn PJ et al. Exon duplication and divergence in the human proglucagon gene. *Nature* 1983;304:368-71.
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-66.
- Ørskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:665-70.
- Layer P, Holst JJ, Grandt D et al. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Dig Dis Sci* 1995;40:1074-82.
- Edwards CMB, Todd JF, Mahmoudi M et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans – studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86-93.
- Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996;2:1254-8.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-46.
- Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol-Reg Integrat Comparat Physiol* 1999;276:R1541-R1544.
- Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-73.
- Willms B, Werner J, Holst JJ et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:327-32.
- 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.
- Pederson RA, Kieffer TJ, Pauly Ret al. The enteroinsular axis in dipeptidyl peptidase IV-negative rats. *Metabolism* 1996;45:1335-41.
- Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)--role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9-24.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. 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.
- Deacon CF, Nauck MA, Meier J et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575-81.
- Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994;51:63-74.
- Nauck MA, Bartels E, Ørskov C et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:912-7.
- Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagon-like peptide e-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41:1180-6.
- Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S et al. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003;114:115-21.
- Vilsbøll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *DMB* 2004;51:364-70.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-23.
- Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:609-13.
- Vaag AA, Holst JJ, Vølund A et al. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)-evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996;135:425-32.
- Vilsbøll T, Agerød H, Krarup T et al. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220-4.
- Hauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301-7.
- Kjems LL, Holst JJ, Vølund A et al. 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.
- Vilsbøll T, Toft-Nielsen MB, Krarup T et al. Evaluation of beta-cell secretory capacity using glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2000;23:807-12.
- Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:1111-9.
- Vilsbøll T, Knop FK, Krarup T et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4897-903.