

Glucagon-like peptide 1-baseret behandling af type 2-diabetes mellitus

Klinisk assistent Filip Krag Knop & læge Tina Vilsbøll

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

Resume

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) udskilles fra tyndtarmen efter fødeindtag. Hormonet har en kraftig insulinotrop effekt og en trofisk virkning på betaceller og søges derfor anvendt til behandling af type 2-diabetes. GLP-1-analogen exenatid, er nu godkendt i USA som *add on*-terapi. En alternativ strategi er at øge den endogene GLP-1-koncentration ved hjælp af inhibitorer af enzymet dipeptidylpeptidase-IV, der nedbryder GLP-1. Ved GLP-1-baseret behandling opnås en tilsyneladende vedvarende reduktion af glykeret hæmoglobin på ca. et procentpoint, og de få og milde bivirkninger samt den minimale risiko for hypoglykæmi er unikke fordele.

Nuværende behandlinger mod type 2-diabetes mellitus (T2DM) er utilstrækkelige og forårsager som oftest vægtstigning. Nye lovende behandlingsmodaliteter er under udvikling. I denne artikel er der foretaget en gennemgang af litteraturen om behandling af T2DM baseret på peptidhormonet *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Sådanne behandlinger vil formentlig være på markedet i Danmark inden for det næste års tid. Der er foretaget en litteratursøgning via PubMed med søgeordene: *type 2 diabetes, glucagon-like peptide-1, incretin hormones, dipeptidyl peptidase IV, treatment, GLP-1 analogues og dipeptidyl peptidase IV inhibitors*. Der er lagt vægt på artikler omhandlende kliniske, randomiserede, placebokontrollerede studier, men også dyrestudier belyser området. Engelsksproget litteratur er foretrukket, og artikler med oplagte metodiske fejl (f.eks. type 2-fejl) er frasorteret.

Glucagon-like peptide-1

Inkretinhormonet GLP-1 er et peptidhormon, der dannes ved ekspresion af glukagongenet i tyndtarmens endokrine L-celler [1]. Både i pankreatiske alfaceller og i L-celler resulterer ekspresionen i dannelsen af proglukagon, men den efterfølgende processering resulterer i dannelsen af glukagon i alfacellerne og GLP-1 i L-cellerne [2]. Sekretionen af GLP-1, som er et af de mest potente insulinotrope stoffer, man har kendskab til, stimuleres af næringsstoffer i tyndtarmen. Forsøg med GLP-1-receptorantagonister tyder på, at GLP-1 er essentielt for opretholdelsen af en normal glukosetolerans [3].

Virkninger i de langerhanske øer

GLP-1's glukoseafhængige insulinotropi effektueres efter binding af GLP-1 til en specifik receptor i betacellens cellemembran. Efter ligandreceptorinteraktion aktiveres intracellulær adenylylcyclase, og herpå følger aktivering af proteinkinase A, øget influks af calcium til cytoplasma og eksocytose af insulinholdige granulae [4]. Ud over den akutte effekt på insulinsekretionen stimulerer GLP-1 alle trin i insulinbiosyntesen. Endvidere opregulerer GLP-1 transkriptionen af gener med betydning for insulinsekretionsapparatet [5]. I dyreforsøg er det vist, at GLP-1 øger betacellemassen via betacelleproliferation og -neogenese fra duktalet epitelceller [6] og via hæmning af betacelleapoptose [7]. Betacellemassen opretholdes under normale omstændigheder i en balance mellem apoptose og proliferation [8], hvorfor dette er af interesse i situationer, hvor betacellemassen er kompromitteret.

GLP-1 har en hæmmende effekt på de glukagonproducerende alfacellers sekretion, hvilket resulterer i nedsat hepatisk glukoseproduktion [9]. Vigtigheden af denne virkning illustreres bedst ved studier af patienter med insulinkrævende type 1-diabetes mellitus uden residual betacellekapacitet [10]. Hos disse patienter hæmmer GLP-1 glukagonsekretionen, hvilket resulterer i en glukosesænkende effekt på trods af manglende insulinsekretion. GLP-1-induceret glukagonhæmning er glukoseafhængig og bortfalder fuldstændig under hypoglykæmi.

Virkning på appetit og fødeindtag

GLP-1 virker hæmmende på gastrointestinal sekretion og motilitet, specielt ventrikeltømning [11], hvilket i anti-diabetisk behandling er ønskværdigt for at undgå store postprandiale glukoseekskursioner. GLP-1 nedsætter appetit og fødeindtag [12] formentlig som en konsekvens af ovennævnte og aktivering af cerebrale GLP-1-receptorer.

Øvrige virkninger

GLP-1-receptor-knock-out-mus udviser nedsat kontraktilitet af venstre ventrikel, nedsat diastolisk hjertefunktion og nedsat kardialt respons på eksogent adrenalin [13]. Studier af rotter har vist, at GLP-1 beskytter iskæmisk og reperfunderet myokardium uafhængigt af insulinmedierede mekanismer [14]. Endvidere har *Nikolaidis et al* påvist, at patienter, der på trods af angioplastikbehandling efter akut myokardieinfarkt (AMI) fortsat har dårlig funktion af venstre ventrikel, forbedrer deres uddrivningsfraktion med ti procentpoint i forbindelse med GLP-1-behandling [15]. Endvidere fremmer GLP-1 funktionen af venstre ventrikel hos hunde med dilateret kardio-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

myopati [16]. Disse studier kan være med til at bane vejen for GLP-1 som adjuverende terapi til patienter med inkompen-seret hjertesygdom.

Det har også vist sig, at GLP-1 dels forbedrer den endote-liale dysfunktion hos patienter med T2DM og koronar hjer-te-sygdom [17], og dels ophæver den normale postprandiale stigning i triglycerid, samtidig med at det reducerer koncen-trationen af frie fede syrer [18].

Intracerebroventrikulær administration af GLP-1 hos rot-ter har vist sig at være associeret med forbedret indlæring og hukommelse samt at have neuroprotektive effekter, og GLP-1 er blevet foreslået som nyt terapeutikum til visse neurodege-nerative sygdomme [19].

Glucagon-like peptide-1 i diabetesbehandlingen

Set i lyset af ovenstående er det klart, at GLP-1 er en kandidat til behandling af diabetes. Det har dog vist sig, at subkutan (SC) eller intravenøs (i.v.) administration af GLP-1 til patien-ter med T2DM kun medfører en moderat sænkning af blod-sukkeret og en kortvarig stimulation af insulinsekretionen [20]. Årsagen til denne beskedne effekt skal findes i den naturlige metabolisme af GLP-1. GLP-1 nedbrydes ekstremt hurtigt af enzymet dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), som spalter de to N-terminale aminosyrer af peptidet, hvorved molekylet inak-tiveres [21]. Halveringstiden for GLP-1 administreret i.v. er ca. 1,5 minutter og plasma-clearance for det aktive hormon over-stiger *cardiac output* [22].

For at udnytte GLP-1's virkninger i antidiabetisk øjemed er der udviklet flere strategier, der tager højde for den hurtige metabolisme. Zander *et al* påviste i 2002 for første gang lang-tidseffekterne af GLP-1-behandling af patienter med T2DM [23] ved at udstyre overvægtige patienter i dårlig metabolisk kontrol med insulinpumper, der i en seksugersperiode konti-nuerligt afgav GLP-1 (eller saltvand) i subcutis. Der blev ikke observeret effekt på nogen parameter i saltvandsgruppen, men i GLP-1-gruppen faldt faste- og middelglukoseniveauer ca. 5 mM, hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) faldt 1,2 procentpoint, og patienterne tabte i vægt gennem alle seks uger (ca. 2 kg i alt). Herudover blev insulinsensitiviteten næsten fordoblet, og

den maksimale insulinsekretoriske kapacitet blev signifikant forbedret. Den forbedrede insulinsensitivitet skyldes for-mentlig den generelt forbedrede glykæmiske kontrol (nedsat glukosetoksicitet) og/eller et GLP-1-induceret fald i frie fede syrer. Dog kan en direkte effekt af GLP-1 ikke udelukkes. Der var kun få bivirkninger og ingen forskel i disse mellem salt-vandsgruppen og GLP-1-gruppen. Zander *et al* konkluderede, at GLP-1-baseret behandling af patienter med T2DM var et muligt og særdeles attraktivt alternativ til eksisterende anti-diabetisk terapi.

Sidenhen er specielt to strategier blevet fulgt som alterna-tiver til kontinuerlig infusion af humant GLP-1: udvikling af henholdsvis DPP-IV-resistente GLP-1-analoger og DPP-IV-inhibitorer. I det følgende vil den foreliggende viden om disse to behandlingsformer og fremtidige perspektiver blive gen-nemgået.

Dipeptidylpeptidase-IV-resistente glucagon-like peptide-1-analoger

Exendin-4

Stabile agonister til GLP-1-receptoren er nødvendige for at undgå DPP-IV-betinget nedbrydelse. I april 2005 blev analo-gen exenatid som den første GLP-1-analog godkendt af sund-hedsmyndighederne i USA (FDA) som antidiabetisk terapeu-tikum (produceres af Amylin Pharmaceuticals og Eli Lilly & Company; handelsnavn: Byetta). Exenatid er en syntetisk udgave af peptidet exendin-4, som stammer fra spytkirtlerne på det giftige firben Gila Monster (*Heloderma circumscriptum*) (Figur 1). Der er 53% homologi mellem exendin-4 og GLP-1, men hos firbenene optræder exendin-4 ikke som et inkretin-hormon. Derfor betegnes det som en GLP-1-receptoraktiva-tor eller *incretin mimetic*. Exendin-4 har samme affinitet til GLP-1-receptoren som GLP-1 og aktiverer receptoren med samme effektivitet, men alligevel er exendin-4 meget mere potent end GLP-1. Årsagen til dette er den markant langsom-mere metabolisme af exendin-4. Exendin-4 er resistent over for DPP-IV og har en betydelig langsommere renal elimina-tion (clearance = $1,8 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ~ normal glomerulær filtrationsrate). SC administration af 10 µg exenatid (rekom-manderet dosis) eksponerer den menneskelige organisme i 6-7 timer [24], hvorfor peptidet gives to gange dagligt. Ud over den langsommere metabolisme er exendin-4 og GLP-1 virkningsmæssigt ens. I de tre store fase 3-studier, som dan-nede grundlag for registreringen hos FDA, blev exenatid givet i to forskellige doser (5 µg og 10 µg) i 30 uger som *add on*-terapi til næsten 1.500 patienter, der havde T2DM og ikke kunne opnå tilstrækkelig metabolisk kontrol med sulfonyl-urea [25], metformin [26] eller kombinationsbehandling med sulfonylurea og metformin [27]. Behandlingens bivirkninger var milde og oftest forbigående – hyppigst kvalme. Mild hypoglykæmi blev rapporteret fra ca. 30% af de patienter, som også blev behandlet med sulfonylurea. Patienterne i alle grup-perne opnåede signifikant reducerede fastebloodsukkerni-



Figur 1. Det giftige firben Gila Monster (*Heloderma circumscriptum*).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

veauer og et fald i HbA_{1c} på ca. 0,8 procentpoint. Ca. 40% af patienterne opnåede HbA_{1c}-niveauer under 7% (behandlingsmål). Det skal nævnes, at der hos ca. 38% af patienterne udvikledes antistoffer mod exenatid med lav titer, og hos 6% udvikledes der antistoffer med høj titer. Den blodsukkersænkende virkning af exenatid var tilsyneladende mindre udtalt blandt de sidstnævnte. Som en meget opsigtsvækkende behandlingseffekt opnåede patienterne signifikante, dosisafhængige og progredierende vægttab: 1,6 kg (sulfonylurea og sulfonylurea + metformin) og 2,8 kg (metformin). Der foreligger nu data fra ikkeblindede fortsættelser af disse studier, hvor exenatidbehandlingen er givet i i alt 104 uger. I disse studier ses vedblivende behandlingseffekt på HbA_{1c} og et fortsat lineært vægttab (www.amylin.com). Ved 66th Scientific Session of the American Diabetes Association (juni 2006) blev en række studier vedrørende exenatid præsenteret: Exenatid og glitazoner kan sikkert og effektivt kombineres med HbA_{1c}-fald og vægttab til følge (Zinman *et al*) ligesom exenatid sikkert og effektivt kan gives i stedet for eller i kombination med insulin til patienter med T2DM (Heine *et al*, Davis *et al* og Bhatia *et al*). Endelig foreligger der nu lovende data om en langtidsvirkende formulering af exenatid (*long-acting release formular* (exenatide LAR)), som kun skal injiceres en gang ugentligt (Kim *et al*). Exenatidbehandling ser ud til at være et effektivt supplement til patienter med T2DM, for hvem konventionel oral antidiabetisk terapi ikke resulterer i optimal metabolisk kontrol.

Albuminbundet glucagon-like peptide-1

En anden tilgang til at løse problemet med den kortvarige virkning af GLP-1 er at modificere GLP-1-molekylet, så det kan binde til albumin og derved opnå albumins fordelagtige farmakokinetik. Novo Nordisk har på basis af det naturlige humane GLP-1-molekyle udviklet liraglutid, en analog, hvortil der er koblet en C16-palmitoylkæde. Herved opnår molekylet affinitet for albumin og optræder derfor overvejende albuminbundet i cirkulationen. Det absorberes derfor også langsomt fra subcutis efter injektion, får en lang halveringstid (13 timer), undgår renal elimination og er DPP-IV-resistent. Liraglutid har vist sig at have en fordelagtig farmakokinetik, idet der efter kun en daglig injektion opnås et stabilt plasmniveau med relativt små udsving i forbindelse med injektionerne. Herved undgås i høj grad bivirkninger, der er associeret med store udsving i plasmakonzentration, og man opnår samtidig en ret konstant eksponering over døgnets 24 timer, hvilket i overensstemmelse med Zander *et al*'s studier [23] må anses for at give det optimale resultat. Samtidig er stoffet stort set identisk med det naturligt forekommende GLP-1 og er derfor tilsyneladende ikke immunogent. Endvidere ser liraglutid ud til at besidde alle GLP-1's kendte virkninger. Liraglutid har vist sig effektivt i fase 2-studier omfattende tre måneders behandling [28], hvor det dosisafhængigt reducerer fasteblodsukker og HbA_{1c} (med op til 0,75 procentpoint),

Faktaboks

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) udskilles som respons på fødeindtag fra endokrine L-celler i tyndtarmslimhinden og har en kraftig glukoseafhængig insulinotrop virkning

Dyreforsøg har vist, at GLP-1 kan øge antallet af insulinproducerende betaceller

Hormonet nedbrydes af enzymet dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) – $t_{1/2}$ ~1,5 minutter

To strategier er fulgt for at udnytte GLP-1's virkninger i antidiabetisk øjemed: udvikling af DPP-IV-resistente GLP-1-analoger og udvikling af DPP-IV-inhibitorer

Både GLP-1-analoger og DPP-IV-inhibitorer har vist lovende resultater i kliniske forsøg, og GLP-1-analogen exenatid er på markedet i USA

resulterer i vægttab og kun har milde og forbigående bivirkninger. Nauck *et al* har behandlet dårligt regulerede patienter med T2DM (HbA_{1c}: 8-10%) over en femugersperiode med ugentlige optitreringer til maksimalt 2 mg en gang dagligt [29]. I dette studie reducerede behandling med liraglutid fasteblodsukker fra 13 mM til 9 mM og resulterede i signifikante vægttab (2,4%), mens gastrointestinale bivirkninger var milde og forbigående og kun ledte til seponering hos 4% af deltagerne. Resultaterne fra et større studie (165 patienter med T2DM) har netop været præsenteret ved 66th Scientific Session of the American Diabetes Association (juni 2006). Liraglutid givet SC en gang dagligt i 14 uger resulterede i fald i fasteplasmaglukose på op til 3,4 mM, i HbA_{1c} på 1,7 procentpoint og i kropsvægt på 1,2 kg sammenlignet med placebo (Vilsbøll *et al*). Liraglutids styrker er således den attraktive farmakokinetik med stabile plasmaniveauer efter kun en daglig injektion og en fordelagtig bivirkningsprofil.

Stoffet albugon, udviklet af Human Genome Sciences, er en fusion af human albumin og en DPP-IV-resistent GLP-1-analog. Halveringstiden er ca. tre døgn hos aber. Stoffet har ikke alene antidiabetisk effekt i dyremodeller af T2DM, men aktiverer også de neurale mekanismer, som mindre molekyler (f.eks. GLP-1 og exendin-4) påvirker: gastrointestinal motilitet, appetit og fødeindtag [30].

Dipeptidylpeptidase-IV-inhibitorer

Behandling af diabetes med inhibitorer af DPP-IV blev for første gang foreslået af Deacon *et al* [31]. Flere forskellige DPP-IV-inhibitorer er ved at blive undersøgt i fase 3-studier. DPP-IV-inhibitorer er i stand til at forhindre den N-terminale spaltning af GLP-1 og øger derfor peptidets overlevelse og dermed dets insulinotropiske egenskaber [32]. I diabetiske dyremodeller har DPP-IV-inhibitorer vist sig at medføre for-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bedret glukosetolerans og udsætte tidspunktet for udvikling af hyperglykæmi [33]. Rotter og mus uden DPP-IV-aktivitet er fuldt levedygtige og har forbedret glukosemetabolisme sammenlignet med *wild type*-dyr [33].

Novartis har udviklet en langtidsvirkende DPP-IV-inhibitor, LAF237, der indtages oralt en gang dagligt. Data er nu publiceret fra et placebokontrolleret langtidsstudie, hvor 56 patienter med metforminbehandlet T2DM blev behandlet i 12 uger med LAF237 fulgt op af en 40-ugers forlængelsesarm [34]. Tolv ugers behandling med LAF237 medførte et fald i HbA_{1c} fra 7,7% til 7%, hvilket blev opretholdt i studiets forlængelsesarm. I modsætning hertil blev der i kontrolgruppen observeret en stigning i HbA_{1c}, således at forskellen mellem LAF237- og placebobehandlede patienter var 1,1 procentpoint. Herudover faldt den måltidsinducerede insulinsekretion gennem studiet for placebogruppen, mens der i behandlingsgruppen ikke blev observeret ændringer, desuagtet signifikant lavere postprandiale glukosekoncentrationer. Dette kunne tyde på, at LAF237 har en vis betacellebeskyttende effekt. Ingen tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret, og generelt var bivirkningerne milde. I modsætning til behandling med GLP-1-analoger blev der ikke observeret vægtændringer. *Mari et al* har påvist, at LAF237 øger insulinsekretionsraten ved 7 mM glukose og hæmmer glukagonsekretionen [35]. LAF237 bliver nu kaldt vildagliptin og vil blive søgt registreret under navnet Galvus. Ifølge www.novartis.com er resultater fra fase 3-studier undervejs og indsendelse af data med henblik på godkendelse hos FDA forventes i 2006.

Firmaet Merck & Co har udviklet en DPP-IV-inhibitor (MK-0431; sitagliptin), som der kun foreligger få data om. *Herman et al* [36] har rapporteret, at MK-0431 forårsager stigning i insulin-koncentrationer og fald i glukagon- og glukosekoncentrationer hos patienter med T2DM.

Ifølge www.merck.com viser resultater fra fase 3-studier, at de hyppigste bivirkninger er tilstoppet eller løbende næse, ondt i halsen, hovedpine, diare og ledsmerter. FDA har netop modtaget Merck & Co's New Drug Application (NDA) for sitagliptin (JANUVIA), som forventes færdigbehandlet i 2006. Ifølge de respektive hjemmesider er DPP-IV-inhibitorer under afprøvning af firmaerne GlaxoSmithKline (fase 2-3), Bristol-Meyer Squibb (fase 3) og Probiobdrug (P93/01; fase 2). Det er rapporteret, at P93/01 er veltålt og medfører dosisrelaterede fald i postprandiale glukoseniveauer hos patienter med T2DM [37].

I in vitro-studier har man påvist en række potentielle DPP-IV-substrater bl.a. neuropeptider, chemokiner og cytokiner [38], men det er fortsat uvist, hvilke af disse der er fysiologiske substrater for DPP-IV, og om DPP-IV-nedbrydelse er et led i deres primære elimination eller funktion.

DPP-IV kan spille andre væsentlige roller i den menneskelige organisme. Enzymet findes på overfladen af T-celler (kaldes her CD26), hvor det muligvis spiller en rolle i aktivering og proliferation af T-celler [39]. Om den katalytiske aktivitet

er nødvendig herfor, er usikkert. Til DPP-IV-relaterede enzymer hører DPP-8 og DPP-9. Selektiv hæmning af disse affinerede T-celle-aktivering in vitro og medførte alvorlige bivirkninger i prækliniske dyreeksperimenter [40]. Som tidligere nævnt er mus og rotter uden DPP-IV-aktivitet fuldt levedygtige og lider tilsyneladende ikke under DPP-IV-manglen.

Konklusion

Alt tyder på, at GLP-1-baseret behandling vil blive en realitet i den nærmeste fremtid. Det første stof er allerede på markedet i USA, og fase 3-studier for mindst to DPP-IV-inhibitorer er afsluttet og forventes offentliggjort med efterfølgende registrering i 2006.

Hvis DPP-IV-inhibitorer fortsat viser sig at have minimale bivirkninger, kunne man fristes til at foreslå, at de blev brugt i behandlingen af milde tilfælde af T2DM eller endog i forebyggende øjemed hos grupper af særligt disponerede personer. Deres evne til at øge niveauet af aktivt GLP-1 er begrænset sammenlignet med GLP-1-analogerne, hvorfor sidstnævnte kunne forestilles brugt i behandlingen af patienter med fremskreden T2DM. Behandling med DPP-IV-inhibitorer er vægtneutral, men behandling med GLP-1-analogerne ser ud til at resultere i betydelige vægttab. Den vigtigste parameter må dog siges at være stoffernes potentielle evne til at beskytte betacellerne, hvorved sygdommens progression kan brydes. De stabilt nedsatte HbA_{1c}-niveauer observeret hos patienter, der har været langtidsbehandlet med enten GLP-1-analoger eller DPP-IV-inhibitorer, modsat konventionelt behandlede placebokontrolpersoner med stigende HbA_{1c}-niveauer, tyder på, at sygdomsprogressionen kan brydes ved hjælp af GLP-1-baseret behandling.

Korrespondance: *Filip Krag Knop*, Medicinsk Afdeling F's laboratorium, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: filipknop@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

1. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB et al. Preproglucagon gene-expression in pancreas and intestine diversifies at the level of posttranslational processing. *J Biol Chem* 1986;261:1880-9.
2. Orskov C, Holst JJ, Khuhtsen S et al. Glucagonlike peptides Glp-1 and Glp-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small-intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986;119:1467-75.
3. Edwards CM, 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.
4. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003;55:167-94.
5. Buteau J, Roduit R, Susini S et al. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999;42:856-64.
6. Xu G, Stoffers DA, Habener JF et al. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-6.
7. 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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

8. Bonner-Weir S. Beta-cell turnover – its assessment and implications. *Diabetes* 2001;50:S20-S24.
9. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose-production in healthy man. *Metab-Clin Exp* 1994;43:104-8.
10. Creutzfeldt WOC, Orskov C, Kleine N et al. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:580-6.
11. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated Glp-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Digest Dis Sci* 1993;38:665-73.
12. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999;44:81-6.
13. Gros R, You X, Baggio LL et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242-52.
14. Bose AK, Mocanu M, Mensah K et al. GLP-1 protects ischemic and reperfused myocardium via p13kinase and p42/p44 MAPK signalling pathways. *Diabetes* 2004;53:A1.
15. 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.
16. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-61.
17. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang QM et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol-Endocrin Metab* 2004;287:E1209-E1215.
18. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006;49:452-8.
19. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. *Current Drug Targets* 2004;5:565-71.
20. Nauck MA, Wollschlaeger D, Werner J et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:1546-53.
21. Knudsen LB, Pridal L. Glucagon-like peptide-1-(9-36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor. *Eur J Pharmacol* 1996;318:429-35.
22. Vilsboll T, Agerso 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.
23. Zander M, Madsbad S, Madsen JL et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
24. Kolterman OG, Kim DD, Shen L et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-81.
25. Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
26. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
27. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
28. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
29. Nauck M, Hompesch N, Filipczak R et al. Liraglutide as add-on to metformin in type 2 diabetes: significant improvement in glycaemic control with a reduction in body weight compared with glimepiride. *Diabetologia* 2004;47:A281.
30. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ et al. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004;53:2492-500.
31. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126-31.
32. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. *Diabetes* 1998;47:764-9.
33. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;49:253-60.
34. Ahren B, Gomis R, Standl E et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2874-80.
35. Mari A, Sallans WM, He YL et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4888-94.
36. Herman GA, Zhao PL, Dietrich B et al. The DP-IV inhibitor MK-0431 enhances active GLP-1 and reduces glucose following an OGTT in type 2 diabetics. *Diabetes* 2004;53:A82.
37. Heins J, Glund K, Hoffmann T et al. The DP IV-inhibitor P93/01 improves glucose tolerance in humans with HbA1c greater than 6.0. *Diabetes* 2004;53:A128.
38. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S et al. 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;40:209-94.
39. Von Bonin A, Huhn J, Fleischer B. Dipeptidyl-peptidase IV/CD26 on T cells: analysis of an alternative T-cell activation pathway. *Immunol Rev* 1998;161:43-53.
40. Lankas G, Leiting B, Roy RS et al. Inhibition of DPP8/9 results in toxicity in preclinical species: Potential importance of selective dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 DM. *Diabetes* 2004;53:A2.