

Incrétines et nutrition entérale

Incretins and enteral nutrition

D. Quilliot · A. Malgras · C. Zallot · O. Ziegler

Reçu le 18 avril 2011 ; accepté le 6 mai 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Contrairement à la nutrition parentérale, la nutrition entérale provoque la sécrétion d'hormones digestives dont les incrétones. Ces hormones, le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose dependent insulinotropic polypeptide*), potentialisent la sécrétion d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon. Leur sécrétion est dépendante de l'absorption des nutriments, notamment des lipides qui sont les plus forts stimulateurs de leur sécrétion. Leurs actions ne se limitent pas à la sécrétion d'insuline. GIP et GLP-1 améliorent aussi l'insulinosensibilité. Le GIP, en stimulant la lipogenèse adipocytaire, représente un vrai système intégratif entéro-adipocytaire favorisant l'anabolisme. GIP et GLP-1 inhibent la sécrétion acide gastrique, ralentissent le transit en agissant sur la motricité intestinale, améliorent la vascularisation mésentérique et la trophicité digestive. Le GLP-1, hormone du frein iléal, ralentit la vidange gastrique, ce qui ralentit l'absorption des glucides et diminue leur effet sur la glycémie. Compte tenu de ces différentes propriétés, la nutrition entérale, en stimulant ces hormones, a un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique. Cet effet est également observé lorsqu'elle est associée à la nutrition parentérale. Les effets favorables de la nutrition entérale sur l'inflammation intestinale, sur la vascularisation et la cicatrisation, observés en pratique clinique, pourraient être en grande partie liés à ces effets hormonaux, qui sont très probablement prolongés et accentués du fait de la durée d'administration. Il est également probable que ces effets soient variables selon le site d'administration. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Incrétones · Nutrition entérale · *Glucagon-like peptide-1* · *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

Abstract In contrast to parenteral nutrition, enteral nutrition induces the secretion of gastro-intestinal hormones including incretins. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose

dependent insulinotropic polypeptide (GIP) potentiate insulin production but also inhibit glucagon secretion. GIP and GLP-1 secretion depends upon nutriment absorption and especially lipids that highly stimulate their production. However, their action is not limited to insulin secretion. GIP and GLP-1 also improve sensitivity to insulin. By stimulating adipocytal lipogenesis, GIP appears to be a real entero-adipocytal integrative system that improves anabolism. GIP and GLP-1 inhibit acid gastric secretion, slow down transit by altering intestinal motility, and improve mesentric vascularisation and digestive trophicity. GLP-1, the hormone of ileal break, slows down gastric emptying, which decreases carbohydrate absorption, limiting their impact on blood glucose level. If considering the properties of the hormones which secretion is mediated by incretins, enteral nutrition may improve blood glucose balance. Improvement also occurs when enteral nutrition is associated with parenteral nutrition. Favourable impact of enteral nutrition on intestinal inflammation, vascularisation, and healing process may be related to these hormonal effects, most probably enhanced when nutrition is administered for prolonged periods. Finally, enteral nutrition impact may also depend on its site of administration. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Incretins · Enteral nutrition · Glucagon-like peptide-1 · Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Introduction

Qu'est-ce qu'une incréteine ?

Les deux principales incrétones sont le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), appelé également entéroglucagon, et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Ce sont des hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est élevée. Elles ont donc un rôle important dans le contrôle de la glycémie postprandiale.

L'effet incréteine a été suspecté dès les années 1960. Il a été constaté qu'après administration d'une dose de glucose par voie orale ou par voie intraveineuse, permettant d'obtenir

D. Quilliot (✉) · A. Malgras · C. Zallot · O. Ziegler
Service de diabétologie-maladies métaboliques-nutrition,
CHU de Nancy, hôpitaux de Brabois-Adulte, rue du Morvan,
F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
e-mail : d.quilliot@chu-nancy.fr

une élévation comparable de la glycémie, la réponse insulinoïque était plus importante lorsque la voie orale était utilisée [1]. Ces hormones sont des potentialisateurs et non des initiateurs de la sécrétion d'insuline, laquelle reste glucose-dépendante. En d'autres termes, l'importance de leurs effets dépend du niveau la glycémie.

Les incrétines sont sécrétées par des cellules intestinales (cellules K pour le GIP et L pour le GLP-1) et font partie d'un ensemble d'hormones digestives sécrétées par le système « APUD » (*amine precursor uptake and decarboxylation*). Celui-ci regroupe une quinzaine de types cellulaires différents qui sécrètent une trentaine de polypeptides régulateurs. Ces polypeptides agissent localement ou par voie sanguine et peuvent être ainsi assimilés à des hormones. Les cellules endocrines APUD sont disséminées dans l'épithélium digestif soit dans les cryptes, soit à la base des villosités. Elles sont particulièrement nombreuses dans la partie proximale de l'intestin grêle, notamment dans le duodénum et le jéjunum.

Ces hormones intestinales ont un des effets sur la motricité intestinale (par voie paracrine ou endocrine) via les muscles lisses de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, des canaux biliaires et pancréatiques, de l'intestin grêle et du côlon et des effets sur les sécrétions digestives.

GIP

Le GIP est produit par les cellules K de l'intestin réparties du duodénum jusqu'au côlon proximal. Le GIP est sécrété en réponse à l'ingestion de glucose ou de lipides [2,3], ces derniers ayant l'effet le plus important [4]. La sécrétion dépend de l'absorption du nutriment et non de sa présence dans l'intestin [5]. Par conséquent, la sécrétion de GIP est réduite en cas de malabsorption [6]. La sécrétion de GIP est très rapide après ingestion de glucose (pic entre 15 et 30 minutes) et revient rapidement à la valeur basale (trois heures) [7,8]. En revanche, après ingestion de graisses, la sécrétion est plus lente ; mais elle est prolongée en raison d'une vidange gastrique ralentie [4]. De demi-vie courte (sept minutes), le GIP est vite dégradé par une enzyme appelée dipeptidyl-peptidase de type IV (DPP-IV). Il agit en synergie avec l'acétylcholine en stimulant l'entrée de calcium dans la cellule bêta (dernière étape de l'insulinosécrétion) et en augmentant la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans cette cellule. Contrairement au GLP-1, le GIP n'inhibe pas la sécrétion de glucagon. Les récepteurs au GIP sont présents dans de nombreux tissus (pancréas, estomac, intestin grêle, tissu adipeux, cœur, poumon...).

GLP-1

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L localisées au niveau de l'intestin grêle distal et du côlon. La sécrétion est stimulée par la perfusion de glucose dans l'intestin grêle, mais égale-

ment par les lipides, notamment au niveau iléal [9] et par les protéines. La sécrétion de GLP-1 dépend essentiellement de l'absorption des nutriments. Pour le glucose, il est couplé au sodium (transporteur glucose/Na⁺). Néanmoins, il y aurait des *taste receptors* sensibles au glucose, au saccharose et au sucralose qui déclencheraient également la sécrétion de GLP-1 [10]. Pour les lipides, l'absorption est également nécessaire pour stimuler la sécrétion. L'orlistat, un inhibiteur de la lipase pancréatique qui entraîne une malabsorption des lipides alimentaires, diminue la sécrétion de cholécystokinine (CCK), de peptide YY (PYY) et de GLP-1.

Au niveau du côlon, la perfusion d'acides gras libres stimule également la sécrétion de GLP-1 [11,12]. Il existe sous deux formes de GLP dérivées du pré-proglucagon, le GLP-1 et le GLP-2. L'isoforme 30 acides aminés représente 80 % de la forme circulante. La sécrétion est généralement biphasique après un repas mixte. La phase précoce (entre 10 et 15 minutes) est suivie d'une seconde phase plus longue (30 à 60 minutes). La phase précoce de sécrétion est probablement liée à une stimulation indirecte par une voie neuro-endocrine qui reste à explorer. En effet, la sécrétion apparaît alors que le bol alimentaire n'a pas atteint l'iléon ou le côlon (des cellules L ont récemment été mises en évidence au niveau du grêle proximal et pourraient donc être responsables, en partie, de cette sécrétion précoce). Le système nerveux sympathique inhibe la sécrétion alors que le système parasympathique n'a pas d'effet [13,14].

La demi-vie du GLP-1 est extrêmement courte (deux minutes) en raison d'une dégradation rapide par la DPP-IV. L'interprétation de sa concentration plasmatique est difficile, car seule 25 % de la quantité sécrétée atteint la veine porte, et la moitié de cette hormone est dégradée par le foie. Le dosage plasmatique ne reflète donc que 10 à 15 % de la sécrétion. Certains métabolites pourraient cependant être actifs, particulièrement sur le système cardiovasculaire [15]. Les récepteurs du GLP-1 (GLP-1R) sont également présents à de nombreux niveaux : îlots du pancréas, poumon, cœur, rein, estomac, intestin, cerveau...

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon en exerçant un effet tonique inhibiteur direct et permanent, ce qui contribue à son effet « antihyperglycémiant ». La perfusion d'un antagoniste de GLP-1R chez des volontaires sains augmente effectivement le niveau circulant de glucagon et la glycémie à jeun. La sécrétion de GLP-1 est diminuée chez les sujets diabétiques de type 2, alors que celle du GIP est augmentée. Par ailleurs, chez l'animal, le GLP-1 stimule la prolifération des cellules bêta-pancréatiques à partir de cellules précurseurs (effet non démontré chez l'homme).

Effet sur l'insulinosécrétion et la régulation glycémique

On estime que 60 % de la réponse insulinoïque à un repas est liée à l'effet incrétine [16]. En postprandial, la concentration

de GIP augmente de façon plus importante que le GLP-1 (jusqu'à dix fois plus). Les effets potentialisateurs sur la sécrétion d'insuline sont cependant identiques si l'on compare le GLP-1 et le GIP pour des glycémies modérées [17]. En revanche, l'effet du GIP s'estompe au-delà de 1,4 g/l alors que celui du GLP-1 reste glucose-dépendant.

L'effet incrétine est émoussé chez le sujet diabétique ou obèse, du fait d'une diminution de la sécrétion (pour le GLP-1) et non d'une diminution de l'action sur la cellule bêta.

Incrétine et nutrition entérale

Effet sur la glycémie

Comme nous l'avons vu, une même quantité de glucose administrée par voie entérale (perfusion dans le duodénum) ou par voie intraveineuse n'entraîne pas la même augmentation de la glycémie. On observe une augmentation moins importante de la glycémie quand la voie entérale est choisie.

La perfusion de glucose dans l'intestin entraîne, en effet, une augmentation de la sécrétion de GIP et de GLP-1 [18]. Néanmoins, l'effet incrétine n'explique qu'une part minime de cette différence. Lors d'un clamp hyperinsulinique euglycémique, le débit de glucose permettant de maintenir la glycémie est plus important lorsqu'il est perfusé par voie digestive que par voie veineuse à insulinémie identique [19]. L'augmentation de l'utilisation du glucose par l'intestin lui-même explique essentiellement cette différence et non le stockage en glycogène hépatique qui est comparable quelle que soit la voie d'administration. Cela contredit des données anciennes obtenues chez l'animal et remet en cause la présence d'un capteur de glucose (*glucose-sensor*) portal [20].

Le GLP-1 a également un effet sur la sensibilité à l'insuline, mis en évidence notamment après shunt biliopancréatique [21] lequel pourrait dépendre de l'action de GLP-1 sur l'hypothalamus.

Différences selon le site d'instillation : gastrique ou duodéal ?

Certaines sécrétions hormonales digestives varient selon le site d'instillation de la nutrition. Ainsi, la sécrétion de CCK et de PYY est plus élevée quand la nutrition entérale est faite en site duodéal. Pour les incrétines, la cinétique de sécrétion dépend essentiellement de la vitesse de vidange gastrique (pour le GIP) et de la vitesse de transit dans le grêle (pour le GLP-1), qui peut être accélérée en cas de NE en site duodéal.

Quand la nutrition entérale est réalisée sur jéjunostomie, on peut supposer que la sécrétion de GIP est réduite, comme c'est le cas après court-circuit gastrique. En effet, la nutrition en site jéjunal shunte une partie du segment intestinal le plus riche en cellules K. Mais on ne dispose d'aucune donnée sur

les incrétines et la régulation glycémique dans cette situation. En cas de nutrition entérale en site gastrique, la sécrétion de GIP dépend essentiellement de la vitesse de vidange gastrique et celle du GLP-1 de la vitesse de transit dans l'intestin grêle [22,23].

Effets des lipides sur la sécrétion des incrétines et sur l'utilisation des substrats

Les lipides étant les plus forts stimulateurs de la sécrétion de GIP et de GLP-1, les produits pour diabétiques, riches en lipides entraînent une sécrétion accrue d'incrétines. Le GLP-1 améliorant aussi l'utilisation du glucose et l'insulinosensibilité, ces formules pourraient avoir un effet favorable sur l'équilibre du diabète [24]. Cela pourrait être un argument pour privilégier les formules de nutrition entérale riches en lipides en cas de diabète. La démonstration reste à faire, en choisissant des produits ayant des index glycémiques comparables.

L'effet des lipides sur les sécrétions hormonales pourrait dépendre de la taille des particules lipidiques. La sécrétion de différentes hormones digestives (CCK, PYY) est plus importante quand l'émulsion lipidique est de très petite taille (0,26 µm), et fortement atténuée lorsque les lipides sont sous forme de grosses particules (170 µm) [7]. Ces constatations pourraient avoir un intérêt pratique très intéressant en nutrition entérale.

Effets sur la lipogenèse

L'alimentation grasse stimule la sécrétion de GIP et provoque, chez l'animal, une hyperplasie des cellules K [25]. Après instillation de lipides en site duodéal, cette hormone favorise le stockage des acides gras en augmentant la clairance des chylomicrons [26], en stimulant la lipoprotéine-lipase [27], en favorisant l'utilisation du glucose et le stockage des acides gras [8,28], en inhibant la lipolyse [29] et en augmentant le flux sanguin dans le tissu [30]. Le GIP a donc une action sur l'adipocyte qui exprime son récepteur et a un effet potentialisateur sur les effets adipocytaires de l'insuline.

Effets des incrétines sur les sécrétions et sur la motricité digestive

Effet des incrétines sur la sécrétion acide gastrique

Différentes études ont permis de montrer que l'alimentation entérale en site duodéno-jéjunal ou en site iléal a un effet inhibiteur sur la sécrétion acide gastrique. Cet effet est essentiellement lié à la sécrétion de GIP quand la nutrition entérale est proximale [31] et au GLP-1 quand elle est en site iléal. Au niveau iléal, seule la perfusion de glucose ou de lipides

est efficace sur l'inhibition de la sécrétion et non les protéines en raison d'un effet moindre sur la sécrétion de GLP-1 [9]. En cas de dérivation biliopancréatique ou de court-circuit gastrique (chirurgie bariatrique), la sécrétion de GLP-1 est fortement augmentée, d'où une diminution de la sécrétion acide par l'estomac exclu. Cet effet a été observé lors d'une alimentation entérale précoce en réanimation [9] et est efficace dans la prévention des ulcérations gastriques, très fréquentes en réanimation.

Effets sur la vidange gastrique et la motricité digestive

Le GLP-1 participe au frein iléal. Il diminue le tonus gastrique, la motricité antrale et augmente le tonus pylorique [32]. Cet effet est important lorsque les concentrations plasmatiques de GLP-1 sont élevées, apparaissant au-delà de 25 pM/l et devenant significatives à 110 pmol/l [32]. La stimulation du nerf vague [33] via une action centrale semble nécessaire à cette action puisque la dénervation la supprime. Après un repas, les concentrations atteignent des concentrations voisines (15 à 50 pmol/l [34] chez le sujet sain, mais elles sont plus basses chez le patient diabétique (15 à 22 pmol/l) [21]. Ainsi, 60 kcal d'une solution de glucose ou d'acides gras perfusée dans l'iléon est suffisante pour entraîner un ralentissement de la vidange gastrique [9]. Les acides gras à longue chaîne semblent plus actifs [35]. En revanche, l'orlistat (inhibiteur de la lipase pancréatique) entraîne une accélération de la vidange gastrique et une diminution de la sécrétion de GIP [36].

En nutrition entérale, l'effet freinateur du GLP-1 pourrait être défavorable, notamment en réanimation lorsque celle-ci est réalisée en site gastrique, en raison du risque d'augmenter les résidus gastriques. L'érythromycine est efficace pour contrer cet effet.

Effets sur la satiété

L'administration de GLP-1 entraîne une augmentation de la satiété [37] et une réduction de la prise alimentaire. Cet effet est essentiellement lié à une action centrale sur les noyaux hypothalamiques. Le GLP-1 agit donc directement sur les neurones impliqués dans les centres de la faim et de la satiété.

Effets de l'alimentation entérale et des incrétines sur la vascularisation mésentérique

L'hyperhémie mésentérique mesurée au niveau de l'artère mésentérique supérieure après un repas solide est constatée lors d'une nutrition entérale, en site gastrique comme en site duodéal. L'augmentation du flux vasculaire est plus impor-

tante avec les lipides, les protéines et plus faible avec les glucides.

GIP : impliqué dans l'augmentation du flux mésentérique

Le GIP, comme le glucagon, augmente la vascularisation splanchnique se traduisant par une augmentation très importante du flux portal, alors que, paradoxalement, le débit de l'artère hépatique diminue. Cet effet est expliqué par l'action du GIP sur la sécrétion d'endothéline-1 (ET-1), vasoconstricteur efficace pour l'artère hépatique et non pour la veine porte. Le GIP stimule par ailleurs la production de NO qui a un effet majeur sur la régulation du débit sanguin [38].

Effets sur la trophicité digestive

• Sur le grêle

Chez le prématuré, la mise en place d'une nutrition entérale permet d'accélérer la maturation de l'intestin grêle, contrairement à la nutrition parentérale qui induit une atrophie intestinale. La nutrition à but trophique consiste à délivrer de faibles volumes de lait dans le but de favoriser le développement du tractus digestif de l'enfant prématuré. La couverture d'au moins 50 % des apports énergétiques paraît nécessaire pour avoir cet effet. La sécrétion maximale d'hormones digestives est obtenue pour des niveaux d'apports inférieurs aux besoins énergétiques [39,40].

Des effets comparables sont obtenus chez l'homme en cas d'insuffisance intestinale, en situation de jeûne ou de nutrition parentérale prolongée [41,42].

• Sur le côlon

La nutrition parentérale et la nutrition entérale élémentaire s'accompagnent d'une atrophie colique, très nette par rapport à la nutrition normale. Elle a tout d'abord été attribuée à l'absence de sécrétion de gastrine, l'injection concomitante de cette hormone permettant chez le rat de restaurer la trophicité de la muqueuse colique. La gastrine, stimulant la croissance cellulaire, a un effet trophique sur le grêle et le côlon. Néanmoins, c'est l'addition de cellulose (fibre) à une diète élémentaire qui permet, chez le rat, de corriger l'effet atrophiant de l'alimentation sans résidu et de restaurer la muqueuse [43]. Le contenu endoluminal joue donc un rôle prépondérant dans le maintien de la trophicité de la muqueuse colique et de la barrière intestinale.

Rôle des incrétines sur l'apoptose

Le GLP-1 et le GLP-2, deux hormones cosécrites par les mêmes cellules, ont des effets antiapoptotiques qui touchent

des cellules différentes, conduisant à une préservation des cellules bêta pour GLP-1 et de l'épithélium intestinal pour GLP-2.

Le GLP-2 est un facteur de croissance pour l'entérocyte. L'intestin grêle est particulièrement sensible à cet effet alors que le côlon l'est un peu moins. Cette hormone intestinale accélère la cicatrisation des lésions digestives dans différents modèles de maladies inflammatoires et renforce la barrière intestinale [44]. L'effet GLP-2 explique sans doute, en grande partie, les effets bénéfiques de la nutrition entérale sur les maladies inflammatoires intestinales.

Effet anti-inflammatoire de la nutrition entérale : rôle de GLP-1

Une alimentation entérale comportant des lipides réduit la libération de TNF α (*tumor necrosis factor-alpha*) chez l'animal ayant ingéré une endotoxine. Cet effet pourrait être médié par la CCK par l'activation du système parasymphathique (nerf vague) et les récepteurs nicotiniques. Cependant, il disparaît lorsqu'on administre un antagoniste du GLP-1. Ce dernier, connu pour activer le vague, pourrait donc être un médiateur majeur de l'effet anti-inflammatoire provoqué par l'ingestion de lipides [45].

Les lipides sont les seuls nutriments efficaces, et une relation dose-effet a été mise en évidence. Cette alimentation riche en graisses renforce la barrière intestinale et a aussi un effet protecteur sur les lésions entérocytaires et l'inflammation [46,47]. Un effet protecteur de l'alimentation entérale comportant des lipides a également été observé après choc hémorragique chez l'animal. La diminution des paramètres de l'inflammation sous exénatide va dans ce sens [48].

Implication pratique : les effets incrétines en nutrition entérale

Quelle nutrition entérale minimale pour améliorer la tolérance au glucose d'une nutrition parentérale ?

Il est possible d'utiliser l'effet incrétine pour améliorer l'équilibre glycémique au cours de la nutrition parentérale en y associant un apport de nutriments par voie entérale. En stimulant la sécrétion d'incrétine, l'adjonction de nutrition entérale à une nutrition parentérale serait donc susceptible d'améliorer l'équilibre glycémique par rapport à la nutrition parentérale seule. Une étude cas-témoin a montré que si on apporte 30 % des apports caloriques par voie entérale, l'équilibre glycémique est meilleur. Cet effet est attribué, dans ce travail, à l'augmentation de la sécrétion de GIP [18]. En outre, la nutrition entérale permet de maintenir la

perméabilité intestinale et de limiter les translocations bactériennes.

Peut-on substituer la NE par une perfusion de GLP-1 ou par l'utilisation d'analogues ?

Une étude a analysé l'efficacité d'un traitement par GLP-1 sur l'hyperglycémie secondaire à une nutrition entérale post-pylorique. Par rapport à l'insulinothérapie, l'intérêt de cette approche est de diminuer le risque d'hypoglycémie, problème majeur chez les patients agressés en réanimation [49]. Dans cette étude préliminaire, aux doses administrées (1,2 pmol/kg par minute), ce traitement a un effet significatif mais insuffisant pour atteindre les objectifs glycémiques. Un inconvénient majeur de ces analogues en réanimation est de diminuer la vitesse de vidange gastrique [50]. Dans cette étude, la nutrition entérale était instillée en site duodénal.

Un analogue du GLP-1 (exénatide) a été testé chez des enfants brûlés hyperglycémiques, sans bénéfice réel sur l'équilibre glycémique et sur le risque d'hypoglycémies [51].

Conclusion

Les hormones incrétines, GIP et GLP-1, jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie glucidique, en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant la sécrétion de glucagon. GLP-1 régule la vidange gastrique et la prise alimentaire. Ces hormones agissent également sur le tube digestif lui-même et participent sans doute aux effets bénéfiques de la nutrition entérale sur l'inflammation, la vascularisation, la cicatrisation intestinale... que l'on peut observer dans notre pratique clinique. La nutrition entérale pourrait être considérée comme une voie royale pour stimuler les incrétines et autres hormones digestives. Néanmoins, la durée de passage de la nutrition entérale et son site d'administration ont sans doute un rôle important qu'il reste à déterminer.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Perley MJ, Kipnis DM (1967) Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 46:1954-62
2. Cataland S, Crockett SE, Brown JC, et al (1974) Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulation by oral glucose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 39:223-8
3. Falko JM, Crockett SE, Cataland S, et al (1975) Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 41:260-5

4. Krarup T, Holst JJ, Larsen KL (1985) Responses and molecular heterogeneity of IR-GIP after intraduodenal glucose and fat. *Am J Physiol* 249:E195–E200
5. Creutzfeldt W (1979) The incretin concept today. *Diabetologia* 16:75–85
6. Besterman HS, Cook GC, Sarson DL, et al (1979) Gut hormones in tropical malabsorption. *Br Med J* 2:1252–5
7. Seimon RV, Wooster T, Otto B, et al (2009) The droplet size of intraduodenal fat emulsions influences antropyloroduodenal motility, hormone release, and appetite in healthy males. *Am J Clin Nutr* 89:1729–36
8. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, et al (1998) Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology* 139:4004–7
9. Layer P, Holst JJ, Grandt D, et al (1995) Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 40:1074–82
10. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, et al (2007) Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:15069–74
11. Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, et al (2005) Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:E948–E53
12. Hata T, Mera Y, Ishii Y, et al (2011) JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, suppresses food intake and gastric emptying with the elevation of plasma peptide YY and glucagon-like peptide-1 in a dietary fat-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther* 336:850–6
13. Hansen L, Holst JJ (2002) The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodenal ileal loop? *Regul Pept* 110:39–45
14. Hansen L, Lampert S, Mineo H, et al (2004) Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E939–E47
15. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, et al (1999) Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl-peptidase-IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 140:5356–63
16. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al (1986) Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63:492–8
17. Holst JJ, Gromada J (2004) Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E199–E206
18. Lidder P, Flanagan D, Fleming S, et al (2010) Combining enteral with parenteral nutrition to improve postoperative glucose control. *Br J Nutr* 103:1635–41
19. Fery F, Tappy L, Deviere J, et al (2004) Comparison of intraduodenal and intravenous glucose metabolism under clamp conditions in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E176–E83
20. Vella A, Shah P, Basu R, et al (2002) Effect of enteral vs parenteral glucose delivery on initial splanchnic glucose uptake in nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E259–E66
21. Mingrone G, Nolfo G, Gissey GC, et al (2009) Circadian rhythms of GIP and GLP-1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia* 52:873–81
22. Ledebøer M, Masclee AA, Biemond I, et al (1998) Effect of intragastric or intraduodenal administration of a polymeric diet on gallbladder motility, small-bowel transit time, and hormone release. *Am J Gastroenterol* 93:2089–96
23. Ledebøer M, Masclee AA, Coenraad M, et al (1999) Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 29:615–23
24. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, et al (2008) Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition* 24:990–7
25. Bailey CJ, Flatt PR, Kwasowski P, et al (1986) Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide and K cell hyperplasia in obese hyperglycemic (ob/ob) mice fed high fat and high carbohydrate cafeteria diets. *Acta Endocrinol (Copenh)* 112:224–9
26. Wasada T, McCorkle K, Harris V, et al (1981) Effect of gastric inhibitory polypeptide on plasma levels of chylomicron triglycerides in dogs. *J Clin Invest* 68:1106–7
27. Eckel RH, Fujimoto WY, Brunzell JD (1979) Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes* 28:1141–2
28. Beck B, Max JP (1983) Gastric inhibitory polypeptide enhancement of the insulin effect on fatty acid incorporation into adipose tissue in the rat. *Regul Pept* 7:3–8
29. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, et al (2006) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide modulates adipocyte lipolysis and reesterification. *Obesity (Silver Spring)* 14:1124–131
30. Evans K, Clark ML, Frayn KN (1999) Effects of an oral and intravenous fat load on adipose tissue and forearm lipid metabolism. *Am J Physiol* 276:E241–E8
31. Layon AJ, Florete OG Jr, Day AL, et al (1991) The effect of duodenojejunal alimentation on gastric pH and hormones in intensive care unit patients. *Chest* 99:695–702
32. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al (1997) Glucagon-like peptide-1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 273:E981–E8
33. Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, et al (1997) Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 273:G920–G7
34. Holst JJ (2007) The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev* 87:1409–39
35. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, et al (1999) Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 69:1135–43
36. Enc FY, Ones T, Akin HL, et al (2009) Orlistat accelerates gastric emptying and attenuates GIP release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G482–G9
37. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al (2001) 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* 86:4382–9
38. Ding KH, Zhong Q, Xu J, et al (2004) Glucose-dependent insulinotropic peptide: differential effects on hepatic artery vs portal vein endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E773–E9
39. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A (1986) Gut hormones and “minimal enteral feeding”. *Acta Paediatr Scand* 75:719–23
40. Oste M, De Vos M, Van Haver E, et al (2010) Parenteral and enteral feeding in preterm piglets differently affects extracellular matrix proteins, enterocyte proliferation and apoptosis in the small intestine. *Br J Nutr* 104:989–97
41. Joly F, Dray X, Corcos O, et al (2009) Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 136:824–31
42. Tappenden KA (2006) Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterology* 130:S93–S99
43. Ryan GP, Dudrick SJ, Copeland EM, et al (1979) Effects of various diets on colonic growth in rats. *Gastroenterology* 77:658–63

44. Brubaker PL, Drucker DJ (2004) Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 145:2653–9
45. Lubbers T, de Haan JJ, Hadfoune M, et al (2011) Chylomicron formation and glucagon-like peptide-1 receptor are involved in activation of the nutritional anti-inflammatory pathway. *J Nutr Biochem* [E-pub ahead of print]
46. Lubbers T, De Haan JJ, Hadfoune M, et al (2010) Lipid-enriched enteral nutrition controls the inflammatory response in murine Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 38:1996–2002
47. de Haan JJ, Thuijls G, Lubbers T, et al (2010) Protection against early intestinal compromise by lipid-rich enteral nutrition through cholecystokinin receptors. *Crit Care Med* 38:1592–7
48. Wu JD, Xu XH, Zhu J, et al (2010) Effect of exenatide on inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 13:143–8
49. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, et al (2009) The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 13:R67
50. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, et al (2010) Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: relationship to glycemia. *Crit Care Med* 38:1261–9
51. Mecott GA, Herndon DN, Kulp GA, et al (2010) The use of exenatide in severely burned pediatric patients. *Crit Care* 14(4):R153

Sign up for SpringerAlerts

The best way to keep you up-to-date with new developments in your field!

You can customize your SpringerAlerts to deliver exactly the information you need!

We offer

- ▶ Table of Contents Alerts for Journals
- ▶ Table of Contents Alerts for Book Series
- ▶ New Book Alert

As an alerts subscriber, you will receive

- ▶ Reliable news about journals and upcoming books
- ▶ Special offers – be the first to know about free online access to journals and discounts on books

springer.com/alerts – fast, free and flexible

