

ARTICOLO ORIGINALE

Incretine: ruolo nella popolazione sana e con diabete mellito tipo 2

Incretins in healthy and diabetic people

Umberto Goglia¹, Riccardo Fornengo², Laura Gianotti¹

¹ SC Diabetologia Territoriale, ASL CUNEO 1. ² SSD Diabetologia, ASL TORINO 4.

Corresponding author: umberto.goglia@gmail.com

Abstract

In the last decade analog drugs of incretin hormones receptors are increasingly used in the clinical management of individuals affected by metabolic disorders, as diabetes mellitus and obesity. In fact since the Leader study (the first randomized clinical trial demonstrating the cardiovascular effects of liraglutide) was published in New England Journal of Medicine in 2016, several data are nowadays available on benefits of single or double incretin analogs. However what is the specific role of the main incretins (glucagon-like peptide 1 [GLP-1] and glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]) in humans? After disclosing a brief tale of the of incretins in a previous paper, in this paper we showed the primary contribution of incretins in healthy subjects and in diabetic people, reporting the main evidences about the physiologic and patho-physiologic role of GIP and GLP-1, with a sperimental approach, rapresenting the basis for the subsequent development of drugs based on specific single and double analogs of incretin hormones.

KEY WORDS incretins; glucagon-like peptide 1 [GLP-1]; glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]; physiological role; glucose homeostasis.

Riassunto

Nell'ultima decade abbiamo osservato sempre maggiormente la diffusione e l'utilizzo di farmaci analoghi recettoriali degli ormoni incretinici nella gestione e nel trattamento di soggetti con diabete mellito tipo 2 ed affetti da obesità. Infatti dalla pubblicazione sul New England Journal of Medicine dello studio Leader nel 2016, che valutava gli effetti cardio vascolari della liraglutide, numerose ulteriori evidenze hanno confermato i benefici clinici degli analoghi recettoriali singoli e doppi di tali ormoni. Ma quale è il ruolo specifico di tali molecole (Glucagon-like Peptide-1 [GLP-1] e Glucose-dependent insulinotropic peptide [GIP]) nell'uomo? Dopo aver affrontato in un precedente numero di JAMD la storia della scoperta delle incretine, in questa rassegna descriviamo quale sia il principale contributo di tali molecole nei soggetti sani ed il ruolo fisiopatologico nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, ri-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Goglia U, Fornengo R, Gianotti L. Incretine: ruolo nella popolazione sana e con diabete mellito tipo 2. JAMD 27:0-0, 2024.
DOI 10.36171/jamd.24.27.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2024

Accepted July, 2024

Published August, 2024

Copyright © 2024 U. Goglia. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

portando gli enti delle ricerche che hanno posto le basi per il successivo sviluppo degli analoghi singoli e doppi degli ormoni del sistema incretinico.

PAROLE CHIAVE incretine; glucagon-like peptide 1 [GLP-1]; glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]; ruolo fisiologico; omeostasi del glucosio.

Introduzione

L’interesse per lo studio e l’approfondimento della fisiologia e fisiopatologia degli ormoni appartenenti al sistema incretinico si è sviluppato in seguito alla diffusione degli analoghi recettoriali di tali ormoni enterici, che già dai primi tempi della exenatide e quindi degli altri analoghi, avevano mostrato eccezionali capacità di riequilibrio del compenso glicometabolico⁽¹⁾.

Gli ormoni incretinici Glucose-dependent insulino-tropic polypeptide (GIP) e Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) , entrambi prodotti da cellule intestinali, presentano caratteristiche condivise ma anche specifiche differenze, come riassunto nella Tabella 1. La caratteristica principale che emerge nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, è che questi presentano un ridotto “effetto incretinico” rispetto ai soggetti normali. Per “effetto incretinico” si intende la stimolazione insulinica in seguito alla ingestione orale di glucosio piuttosto che alla somministrazione parenterale (mediante infusione e.v. “isoglicemica”, cioè a parità di livelli ematici raggiunti) di glucosio stesso (Figura 1). I primi studi che hanno mostrato queste differenze sono stati condotti da Nauck e colleghi e pubblicati nell’ormai lontano 1986 in un celebre lavoro sperimentale⁽²⁻⁵⁾. Ma quale è il ruolo specifico delle principali molecole incretiniche? In questa revisione abbiamo voluto riassumere e focalizzare gli studi circa la secrezione e l’azione insulino-tropica di GIP e di GLP1, individuando il loro contributo specifico all’effetto incretinico, alla secrezione del glucagone, allo svuotamento gastrico, all’impatto sul profilo lipidico e quindi all’equilibrio energetico nella popolazione sana e affetta da diabete mellito tipo 2.

Secrezione degli ormoni incretinici in soggetti con diabete mellito di tipo 2

Una delle cause riconosciute nell’alterazione dell’omeostasi glucidica potrebbe essere il deficit o la carenza di ormoni incretinici presenti nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 rispetto alla popolazio-

ne sana. Gli studi che hanno valutato la secrezione di GIP_{totale} (GIP *intatto* [1-42] e metaboliti della degradazione ottenuta mediante azione della DPP-4 [3-42]) e di GLP_{totale} (somma di GLP-1 [7-36: forma *amidata*] e [7-37: forma *glycine-extended*]) non hanno mostrato particolari differenze tra soggetti metabolicamente sani e affetti da diabete⁽⁶⁻⁸⁾, e non sono stati riscontrate variazioni evidenti nei vari sottogruppi analizzati (grado di alterazione metabolica, BMI, HbA1c).

Altre precedenti evidenze avevano dimostrato la presenza di ipersecrezione del GIP⁽⁹⁾ ed iposecrezione del GLP-1^(10,11), ma questi dati non sono stati confermato dalle successive valutazioni in metanalisi. Questa diffusa eterogeneità dei risultati può essere spiegata da una notevole variabilità inter-individua-

Tabella 1 | Caratteristiche, analogie e differenze di GIP e GLP-1: origine, nutrienti secretagoghi e meccanismo d’azione.

	GIP	GLP-1
Organo	Duodeno Diggiuno prossimale	Piccolo intestino distale Colon, Retto
Cellula di origine	Cellule K	Cellule L
Pro-ormone	Pro-GIP	Pro-glucagone
Nutrienti secretagoghi		
Carboidrati	++	++
Glucosio	++	++
Fruttosio	+	+
Proteine/Aminoacidi	+	+
Glutamina	n.r.	++
Trigliceridi	+++	+++
Acidi Grassi (FFA)	++ (Saturi)	+ (short-chain)
Meccanismo di secrezione		
K ATP Channels	+	+
Calcium-sensing receptor	+	+
Sweet-taste receptor	n.r.	+
7 TM GPC-R	+	+
Recettori acidi biliari	n.r.	+
Neurotrasmettitori		
Galanina	-	-
Endocannabinoidi	n.r.	-
Somatostatina	n.r.	-
Ormoni intestinali	n.r.	GIP
Stimoli infiammatori	LPS, IL1	LPS, IL6

7 TM GPC-R: 7 Trans-membrane G-protein-coupled receptor. (Modificata e semplificata da: 43).

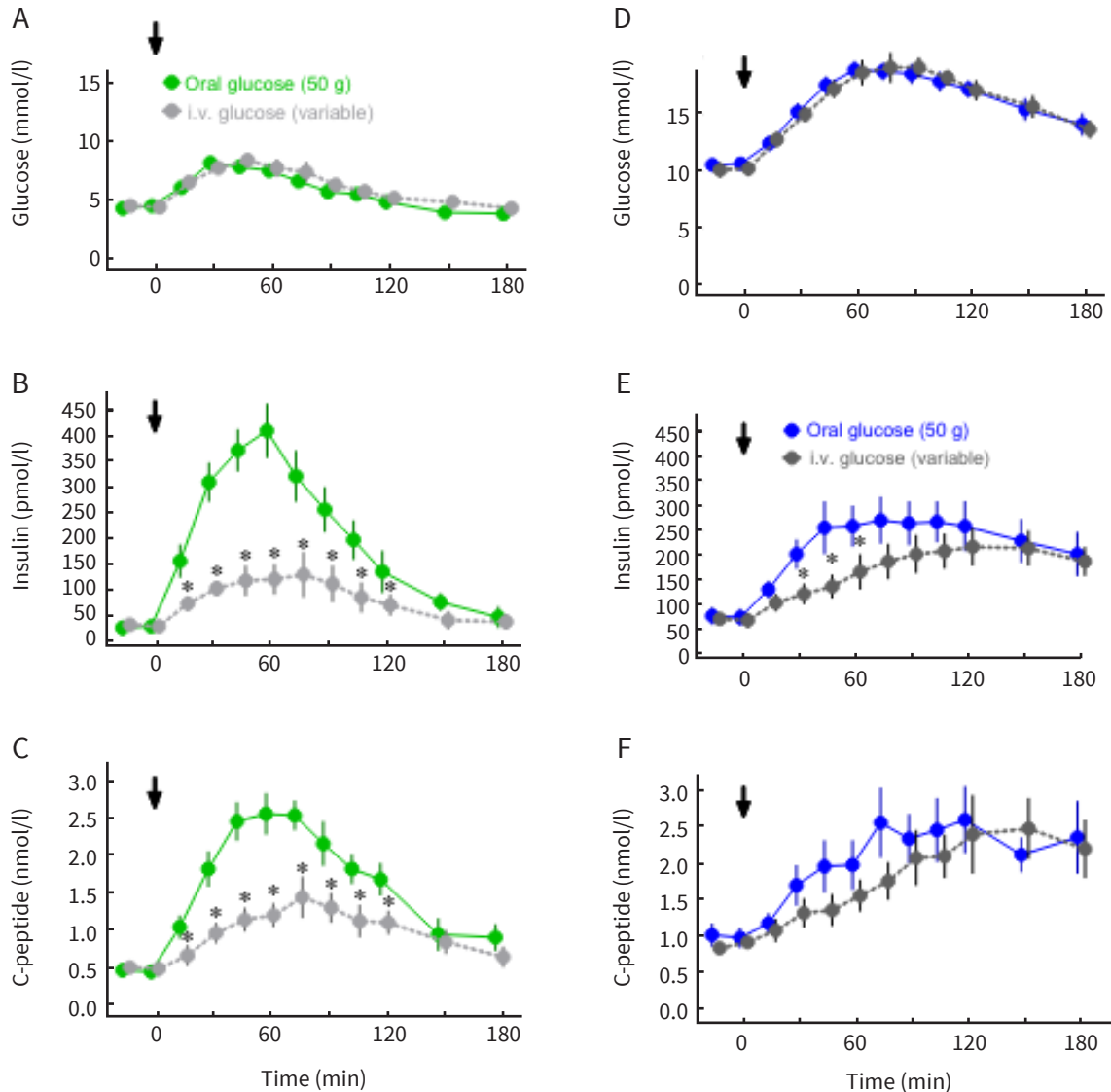


Figura 1 | Effetto incretinico in soggetti metabolicamente sani (colonna a sinistra) ed in soggetti con diabete mellito tipo 2 (colonna a destra). In seguito ad assunzione di glucosio per via orale (VERDE/BLU) o per via infusione i.v. (GRIGIO/NERO) si osserva il medesimo incremento glicemico nei soggetti sani (A) e nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (D), mentre i livelli di insulina e di C-peptide variano notevolmente in funzione della via di somministrazione, assumendo comportamenti differenti nei soggetti sani (B-C) e nei soggetti con diabete mellito tipo 2 (E-F). (Modificata e semplificata da: 5).

le nella capacità secretoria degli ormoni incretinici, tanto che soggetti con bassi livelli di GIP possono mostrare anche ridotti livelli di GLP-1 e viceversa⁽¹²⁾. In realtà i primi studi condotti da Toft-Nielsen e coll., che avevano riportato una riduzione progressiva dei livelli di GLP-1 in seguito a stimolazione con pasto misto in soggetti con prediabete (IGT) e ancor maggiormente in soggetti affetti da diabete mellito, avevano suggerito che la terapia con GLP-1 agonisti recettoriali potesse essere vista come una sorta di “trattamento sostitutivo”⁽¹¹⁾. In seguito, uno studi

di coorte su 1082 soggetti (The ADDITION PRO Study), in cui erano rappresentati i differenti gradi di alterazione metabolica, ha documentato che la risposta del GLP-1 fosse simile in tutte le categorie di prediabete (IFG, IGT, IFG+IGT) e diabete e che fosse influenzato dal sesso (le femmine mostravano una aumentata risposta, prese nell’insieme, considerando tutte le categorie di alterazione metabolica)⁽¹³⁾. Per quanto invece riguarda il GIP non è stata riscontrata nessuna differenza di risposta tra soggetti sani e affetti da diabete mellito, con valori aumentati in

soggetti con aumentato BMI (≥ 30 kg/mq), ridotta età (≤ 60 aa), e con compenso glicometabolico più scadente (HbA1c > 53 mmol/mol).

Azione insulintropica degli ormoni incretinici

La presenza e la distribuzione tissutale e cellulare dei recettori del GLP-1 e del GIP è alla base del meccanismo d'azione di tali ormoni^(14,15). È evidente che la distribuzione è pressoché ubiquitaria, con particolare concentrazione a carico del pancreas endocrino, del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, del sistema nervoso centrale. A tale livello il recettore del GLP-1

è principalmente espresso nel *nucleus accumbens*, nell'amigdala, nella *substantia nigra* e nell'ippocampo (Tabella 2). Dopo la scoperta del GIP nei primi anni Settanta, la sua azione insulintropica era stata studiata su roditori sani e uomo sano⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e la fonte di GIP era la mucosa intestinale porcina, pertanto non ampiamente disponibile. Il primo studio sulla somministrazione e.v. di GIP porcino nell'uomo è del 1985 e documentava il comportamento di Insulina, C-Peptide e polipeptide pancreatico (PP) in 8 soggetti affetti da diabete mellito non insulino-dipendente e 6 controlli sani. Durante l'infusione di GIP si osservava un

Tabella 2 | Presenza e distribuzione dei recettori per GIP e GLP-1.

Tessuto / Organo	Recettore GIP		Recettore GLP-1	
	Presenza	Metodo	Presenza	Metodo
PANCREAS ENDOCRINO				
β cellule	+++	IHC (uomo)	+++	IHC (uomo)
α cellule	++	IHC (uomo)	-/+	IHC (uomo)
δ cellule	+	scRNA-seq	-/+	IHC (uomo)
PP cellule (γ)	+	IHC (uomo)	-	IHC (uomo)
PANCREAS ESOCRINO				
Cellule acinari	n.r.		(+)	IHC (uomo)
Cellule duttali	n.r.		-	IHC (uomo)
FEGATO	--	RT-PCR (ratto)	-	RNA-seq
MUSCOLO SCHELETRICO	-	q-PCR (uomo)	-	RP (topo)
CUORE	+	q-PCR (uomo)	+	q-PCR / IHC (uomo)
TESSUTO ADIPOSO				
Sottocutaneo e viscerale	++	q-PCR/WB	+	q-PCR / IHC (uomo)
Tessuto adiposo Bruno	+	RP (uomo)	+	RP
CERVELLO				
<i>Nucleus accumbens</i>	~		++	ISLB
<i>Ippocampo</i>	+	RT-PCR (ratto)	+	Ibridizzazione in situ
<i>Amigdala</i>		RT-PCR (ratto)	++	ISLB
<i>Substantia Nigra</i>	+	RT-PCR (ratto)	++	ISLB
<i>Cervelletto</i>	+	RT-PCR (ratto)	+	ISLB
<i>Neocortex</i>		RT-PCR (ratto)	-	ISLB
POLMONE	+	q-PCR (uomo)	+	IHC
RENE	-	RT-PCR (ratto)	+	IHC
VASI SANGUIGNI	+	WB	+	RP
OSSO	++	IHC (uomo)	-/+	IHC
TRATTO GASTROENTERICO	+	q-PCR (uomo)	+	IHC
GHIANDOLA SURRENALICA	+	RT-PCR (ratto)	+	RP
MILZA	-	RT-PCR (ratto)	+	RP
RETINA	+	RT-PCR (ratto)	+	IHC

+, ++, +++ presente (segnale debole, intermedio, forte); - non presente; ~ non riportato; IHC = immunoistochimica; scRNA-seq = single-cell RNA sequencing; WB = Western Blot (da estratti proteici); ISLB = in situ ligand binding; RP = reporter protein (Modificata e semplificata da: 43).

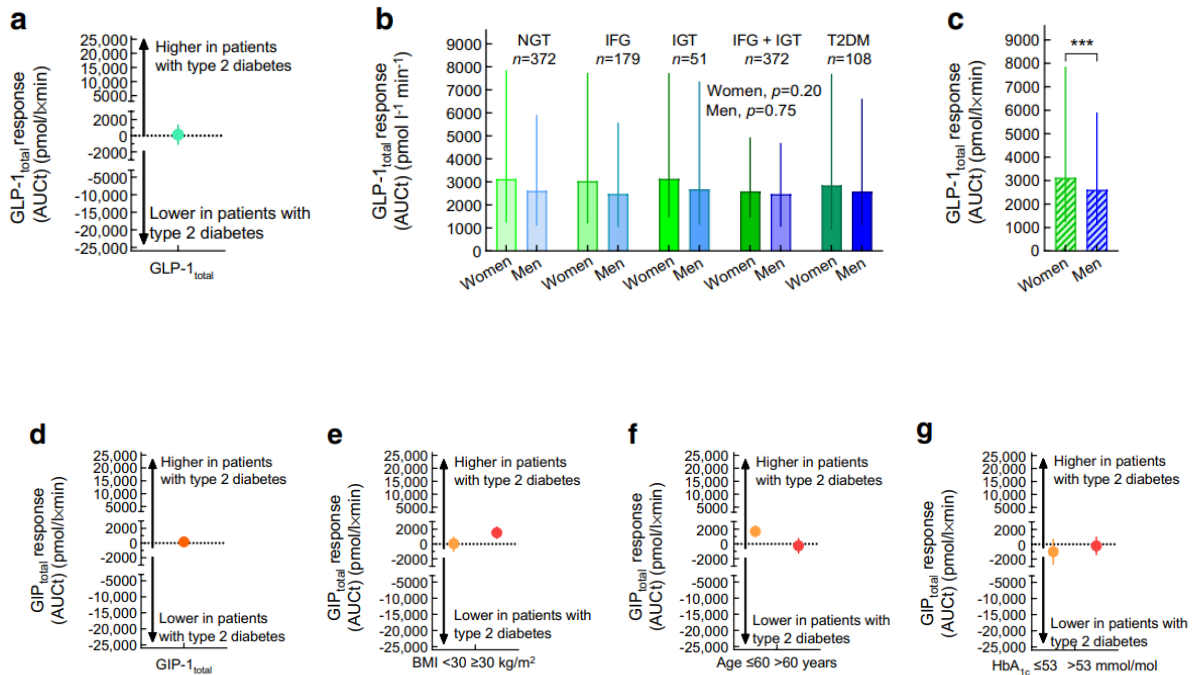


Figura 2 | Secrezione di GLP-1 e di GIP in soggetti sani e con diabete mellito tipo 2. Non si osservano differenze di secrezione di GLP-1 totale in seguito ad assunzione di nutrienti (glucosio orale, pasti solidi o liquidi) tra soggetti metabolicamente sani ed affetti da diabete mellito di tipo 2 (a), né differenze significative in gruppi di soggetti con NGT (normal Glucose Tolerance), pre-diabete (IFG, IGT, IFG + IGT), e diabete mellito (T2DM), mentre si osserva una aumentata risposta in tutte le categorie nei soggetti di sesso femminile (b-c). Assenza di differenze significative di secrezione di GIP totale in seguito ad assunzione di nutrienti (glucosio orale, pasti solidi o liquidi) tra soggetti metabolicamente sani ed affetti da diabete mellito di tipo 2 (d). L'analisi dei sottogruppi ha mostrato un'aumentata risposta di GIP non statisticamente significativa in soggetti con BMI ≥ 30 kg/mq, di età ≤ 60 e con glicata > 53 mmol/mol. *** $p < 0.001$ (Modificata e semplificata da: 5).

aumento del PP in entrambi i gruppi, mentre i livelli di insulina aumentavano solo nel gruppo di soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (senza tuttavia modifiche significative dei livelli glicemici), suggerendo un ruolo preminente di GIP nei soggetti malati rispetto ai soggetti sani^(19,20).

Due anni più tardi, Krarup e coll. riportarono il confronto degli effetti del GIP in soggetti sani e con diabete mellito tipo 2, valutati mediante “clamp euglicemico iperinsulinemico” ad un livello di glicemia pari a 8 mmol/L (144 mg/dL). Mentre si osservava un certo effetto insulinotropico nei soggetti sani (con aumento del tasso di infusione del glucosio per il mantenimento del livello target di glucosio), una risposta ridotta era osservata nei soggetti con diabete mellito tipo 2. In seguito è stato anche dimostrato che nel diabete mellito di tipo 2 è particolarmente alterata la fase tardiva della risposta insulinotropica del GIP⁽²¹⁾.

Uno degli studi più significativi a riguardo, è quello riportato da Nauck e coll., pubblicato nel 1993 sul Journal of Clinical Investigation. Gli autori hanno documentato, per la prima volta, la risposta di insu-

lina, C-peptide, Glucagone, GIP e GLP-1 ad un carico orale di glucosio, mostrando significative differenze tra individui sani e diabetici⁽²²⁾. Altri studi hanno dimostrato che le risposte secretorie insuliniche durante la somministrazione di GIP sintetico esogeno erano, nel loro insieme, inferiori nei soggetti con diabete mellito rispetto ai soggetti non diabetici. I primi studi sugli effetti insulinotropi del GLP-1 prodotto nelle cellule L intestinali su pancreas di roditori furono pubblicati nel 1987⁽²³⁾. Gli effetti del GLP-1 (7-36) esogeno sui soggetti con diabete furono documentati per la prima volta nel 1993: contrariamente ai dati provenienti da modelli animali gli effetti del GIP e GLP-1 esogeni, sia a dosi fisiologiche che farmacologiche, aumentarono la risposta secretoria insulinica in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2^(24,25).

Effetti di GIP e GLP-1 sulla secrezione di glucagone in soggetti diabetici

Il GIP stimola la secrezione di glucagone sia in soggetti sani che in soggetti con diabete mellito tipo 2, in particolare con valori ridotti di glicemia, men-

tre l'azione insulinotropica è più marcata in corso di iperglicemia^(26,27). Chia e coll hanno documentato che l'infusione di GIP esogeno incrementa la risposta glucagonemica in seguito ad un pasto misto in soggetti con diabete, portando ad un transitorio peggioramento del compenso glicemico, nonostante vi siano dati di una certa attività insulinotropica durante la fase precoce dopo assunzione di un pasto⁽²⁸⁾. Il GLP-1, al contrario, opera una soppressione della secrezione del glucagone, sia in soggetti sani che diabetici, soprattutto in presenza di iperglicemia^(29,30). Tale soppressione contribuisce agli effetti anti-iperglicemici. È inoltre interessante osservare che gli effetti glucaglonostatici del GLP-1 vengono bilanciati dalla concomitante azione del GIP⁽³¹⁾.

Presi nel loro insieme, gli studi dimostrano che le modifiche dei livelli di glucagone dipendono soprattutto dai livelli di glicemia ed insulinemia. Insomma, gli effetti gluconostatici del GLP-1 sono pienamente preservati anche nei soggetti diabetici, ed anche il GIP gioca un suo specifico ruolo aumentandone i livelli di glucagone.

Ruolo di GIP e GLP-1 nello svuotamento gastrico

GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico sia in soggetti sani che in soggetti con diabete mellito di tipo 2⁽³²⁾ e questo effetto contribuisce a ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali. Contrariamente al GLP-1, il GIP non modifica lo svuotamento gastrico in soggetti sani o diabetici⁽³³⁾, pertanto tale effetto è GLP-1 specifico, e risulta anche essere l'effetto che maggiormente può andare incontro al fenomeno della "tachifilassi", come documentato da esperimenti su short- e long-acting GLP-1 agonisti⁽³⁴⁾, fenomeno invece non presente per quanto riguarda l'azione glicemica e sul controllo del peso corporeo.

Ruolo di GIP e GLP-1 nel metabolismo lipidico in soggetti diabetici

Non esistono dati esplicitamente esaustivi sul ruolo di GIP nel metabolismo lipidico, eccetto che indicazioni indirette, come riportato da un lavoro di Stensen e coll, che non osservava modifiche significative di NEFA (Non-esterificati Fatty Acids), glicerolo, trigliceridi, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, VLDL in seguito a somministrazione di un GIP-receptor antagonist, escludendo pertanto un effetto acuto del GIP sul profilo lipidico⁽³⁵⁾.

Per quanto concerne invece il ruolo del GLP-1, dati sull'azione del GLP-1 Receptor Agonist mostrano una riduzione dei valori di trigliceridi, colesterolo

totale e colesterolo LDL, mentre non viene riportata nessuna variazione significativa per il colesterolo HDL⁽³⁶⁾. Tali effetti sono parzialmente dovuti alla riduzione di peso indotta dal farmaco, in parte dati dall'aumento dell'insulina indotta dall'azione insulinotropica del GLP-1 in condizioni di iperglicemia, mediante l'inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo. GLP-1 è altresì coinvolto fisiologicamente nella formazione e secrezione dei chilomicroni durante il processo di assorbimento dei trigliceridi nel tratto intestinale, come dimostrato dall'azione della exendina (9-39), antagonista recettoriale, attraverso l'aumento della apolipoproteina B48 (apoB48), e della exendina-4, agonista, mediante riduzione dei livelli di apoB48; questo processo determina una sorta di fisiologico "tono inibitorio" della formazione dei chilomicroni da parte di GLP-1⁽³⁷⁾.

GIP e GLP-1: effetti differenti sulla concentrazione del glucosio plasmatico e possibili interpretazioni

Uno degli aspetti nevralgici è capire se l'azione insulinotropica di GIP e GLP-1 si traduce in un effetto significativo sulla variazione di glicemia plasmatica nei soggetti diabetici. Il GIP presenta una limitata capacità di stimolazione insulinica durante l'iperglicemia, e quindi di riduzione dei valori glicemici. Il GLP-1 invece possiede una evidente capacità sia di stimolazione insulinica che di riduzione dei livelli glicemici, anche in soggetti con storia di diabete in fallimento secondario da sulfanilurea. Anche dosi elevate di GIP non sono in grado di ridurre i valori glicemici. Solo il GLP-1, da solo o in combinazione con GIP stimola la secrezione di insulina e riduce efficacemente l'iperglicemia in soggetti diabetici, mentre il GIP non possiede questa stessa capacità. I meccanismi dell'azione insulinotropica di GIP e GLP-1 sono molto simili, coinvolgendo la produzione di cAMP attraverso l'attivazione delle G-protein accoppiate ai recettori di questi ormoni, pertanto non è semplice da spiegare questa differenza nella produzione insulinica beta-pancreatica. Alcuni studi su modelli animali dimostrano che l'espressione del recettore del GIP nelle cellule pancreatiche è reversibilmente ridotto in condizione di iperglicemia, e che un pre-trattamento intensivo con insulina porti ad un netto miglioramento dell'attività insulinotropica del GIP stesso^(38,39).

Un'altra possibile spiegazione sulla differente capacità insulinotropica di GIP (più sfumata) e di GLP-1 è sulla attivazione di differenti G protein, Gq e Gs da

parte del GLP-1, mentre esclusivamente di Gs da parte di GIP. Oduari e coll. hanno infatti documentato che la persistente depolarizzazione delle β -cellule, causando lo switch Gs/Gq della trasduzione del segnale cellulare possa definire la differente efficacia degli ormoni incretinici nell'azione insulinotropa nei soggetti diabetici⁽⁴⁰⁾.

Infine, è possibile affermare che l'effetto incretinico nei soggetti diabetici sia ridotto per l'azione insulinotropa bassa o quasi assente del GIP (sia endogeno che esogeno) e ridotta del GLP-1.

Persino in soggetti metabolicamente sani, il GLP-1 contribuisce in minima proporzione all'effetto incretinico, come documentato dai lavori di Gasbier e coll.^(41,42).

Conclusioni

Gli ormoni incretinici (GIP e GLP-1) giocano un ruolo importante nella fisiopatologia del diabete mellito, attraverso il ridotto effetto incretinico, e sulla progressione della malattia, dato dal deterioramento del controllo glicemico post-prandiale: mentre il GLP-1 ha mostrato una potenziale azione terapeutica, non è stato documentato per il GIP un'analoga capacità⁽⁴³⁾. Tuttavia lo studio e l'azione di nuove molecole, come la tirzepatide, che stimolano anche il recettore per il GIP, mostrando una efficacia d'azione potenziata nel miglioramento del compenso glicometabolico e nella capacità di riduzione ponderale, ha rinnovato l'interesse e lo studio del GIP stesso sia nel prevenire la deposizione di tessuto adiposo ectopico, sia nel miglioramento della sensibilità insulinica, sia nella riduzione dell'appetito e dell'intake calorico. In aggiunta, il doppio e triplo agonismo dei recettori di GLP-1 e di altri ormoni gastro-entero-pancreatici presenta potenziali effetti sinergici ed efficacia ancora superiore, offrendo nuovi orizzonti di ricerca e quindi di trattamento sul diabete, l'obesità e le condizioni associate ai disequilibri metabolici.

Bibliografia

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 46: 101102, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>, 2021.
2. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46–52. <https://doi.org/10.1007/BF02427280>, 1986.

3. Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:737–745. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2435>, 2011.
4. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:525–536. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9), 2016.
5. Nauck MA, Müller Timo D. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia* 66: 1780-1795 <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x>, 2023.
6. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 56:965–972. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2841-0>, 2013.
7. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 36:3346–3352. <https://doi.org/10.2337/dc13-0465>, 2013.
8. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITIONPRO Study. *Diabetes* 64:2513–2525. <https://doi.org/10.2337/db14-1751>, 2015.
9. Jones IR, Owens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32:668–677. <https://doi.org/10.1007/BF00274255>, 1989.
10. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 50:609–613. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.3.609>, 2001.
11. 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* 86:3717–3723. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7750>, 2001.
12. Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Gabrys B et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept* 122:209–217. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.06.020>, 2004.
13. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITIONPRO Study. *Diabetes* 64:2513–2525. <https://doi.org/10.2337/db14-1751>, 2015.
14. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeifer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 23(Suppl. 3):5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>, 2021.
15. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the complexity of GLP-1 action from sites of synthesis to receptor activation. *Endocr Rev* 42:101–132. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa03>, 2021.
16. Pederson RA, Brown JC. The insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide in the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 99:780–785. <https://doi.org/10.1210/endo-99-3-780>, 1976.

17. Pederson RA, Brown JC Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 103:610–615. <https://doi.org/10.1210/endo-103-2-610>, 1978.
18. Dupré J, Ross SA, Watson D, Brown JC Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 37:826–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-37-5-826>, 1973.
19. Amland PF, Jorde R, Aanderud S, Burhol PG, Giercksky KE Effects of intravenously infused porcine GIP on serum insulin, plasma C-peptide, and pancreatic polypeptide in noninsulin-dependent diabetes in the fasting state. *Scand J Gastroenterol* 20:315–320. <https://doi.org/10.3109/00365528509091657>, 1985.
20. Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ, Kuhl C, Madsbad S Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 36:677–682. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90153-3), 1987.
21. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:1111–1119. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0878-6>, 2002.
22. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W Preserved incretin activity of glucagonlike peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91(1):301–307. <https://doi.org/10.1172/JCI1161861>, 1993.
23. Holst JJ, Ørskov C, Nielsen OV, Schwartz TW Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 211:169–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81430-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81430-8), 1987.
24. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741–744. <https://doi.org/10.1007/BF00401145>, 1993.
25. Nauck MA, Weber I, Bach I et al () Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 amide] or [7-37]) in Type 2-diabetic patients. *Diabet Med* 15:937–945. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(1998110\)15:11%3c937,1999](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(1998110)15:11%3c937,1999).
26. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N et al Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 46:798–801. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1103-y>, 2003.
27. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E 418–426. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3644>, 2014.
28. Chia CW, Carlson OD, Kim W et al Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 58:1342–1349. <https://doi.org/10.2337/db08-0958>, 2009.
29. Chia CW, Carlson OD, Kim W et al Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 58:1342–1349. <https://doi.org/10.2337/db08-0958>, 2009.
30. Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes* 59:1765–1770. <https://doi.org/10.2337/db09-1414>, 2010.
31. Mentis N, Vardarli I, Köthe LD et al GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 60:1270–1276. <https://doi.org/10.2337/db10-13322011>.
32. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S et al Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2719– 2725. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030049>, 2003.
33. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J et al Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 286:E 621–625. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00499.2003>, 2004.
34. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38:1263–1273. <https://doi.org/10.2337/dc14-1984>, 2015.
35. Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL et al Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 185:33–45. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0135>, 2021.
36. Song X, Jia H, Jiang Y et al Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep* 5:10202. <https://doi.org/10.1038/srep10202>, 2015.
37. Nahmias A, Stahel P, Tian L, Xiao C, Lewis GF GLP-1(glucagon-like peptide-1) is physiologically relevant for chylomicron-secretion beyond its known pharmacological role. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41:1893–1900. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316311>, 2021.
38. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR et al Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 56:1551–1558. <https://doi.org/10.2337/db06-1033>, 2007.
39. Højberg PV, Zander M, Vilsbøll T et al Near normalisation of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:632–640. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0943-x>, 2008.
40. Oduori OS, Murao N, Shimomura K et al Gs/Gq signaling switch in beta cells defines incretin effectiveness in diabetes. *J Clin Invest* 130:6639–6655. <https://doi.org/10.1172/JCI140046>, 2020.
41. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S et al Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides* 125:170183. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170183>, 2020.
42. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B et al GIP and GLP-1 receptor antagonism during a meal in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 105:dgz175. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz175>, 2020.
43. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 23(Suppl. 3):5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>, 2021.