

GIP und GLP-1-Rezeptoragonismus in der Therapie des Typ 2 Diabetes mit Fokus auf Tirzepatid

GIP and GLP-1 receptor agonism in the therapy of type 2 diabetes with a focus on tirzepatide



Autorinnen/Autoren

Michael A. Nauck¹, Matthias Blüher², Sebastian M. Meyhöfer³, Elke Heitmann⁴, Sven W Görgens⁴

Institute

- 1 Diabetologie, St. Josef-Hospital (Ruhr-University Bochum), Bochum, Germany
- 2 Department of Endocrinology, University Medical Center Leipzig, Leipzig, Germany
- 3 Institut für Endokrinologie & Diabetes, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany
- 4 Medizinische Abteilung - Diabetes, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

Schlüsselwörter

Glukagon-ähnliches Peptid 1, Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid, Inkretin, Tirzepatid, Typ 2 Diabetes

Key words

Glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, incretin, tirzepatide, type 2 diabetes

eingereicht 01.02.2023

akzeptiert nach Revision 09.05.2023

Artikel online veröffentlicht 24.07.2023

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18: 475–487

DOI 10.1055/a-2102-2436

ISSN 1861-9002

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Sven W Görgens
Medical Department, Lilly Deutschland GmbH,
Werner-Reimers-Str. 2–4, 61352 Bad Homburg, Germany
goergens_sven@lilly.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Inkretinen trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung einer normalen oralen Glukosetoleranz bei gesunden Personen bei. Diese wird größtenteils durch zwei Darmhormone vermittelt: das Glukose-abhängige insulinotrope Poly-

peptid (GIP) und das Glukagon-ähnliche Peptid 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1). Dieser Mechanismus ist bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes deutlich reduziert. Inkretinbasierte Therapien wie GLP-1-Rezeptoragonisten und Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren sind heute etablierte Substanzklassen in der Therapie des Typ-2-Diabetes. Neue Forschungsergebnisse, insbesondere mit Agonisten, die sowohl an GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren wirken, steigerten das Interesse an GIP in der Therapie des Typ-2-Diabetes. In der Bauchspeicheldrüse verstärken beide Inkretine die Glukose-abhängige Insulinsekretion. GLP-1 unterdrückt glukose-abhängig die Glukagon-Sekretion, während GIP die Glukagon-Sekretion besonders bei niedrigen Plasmaglukosekonzentrationen stimuliert. Im Fettgewebe fördert GIP die Durchblutung, erhöht die Glukoseaufnahme und Triglyzerid-Speicherung und kann bei hohen Glukosespiegeln und niedrigen Plasmainsulinspiegeln eine direkte lipolytische Wirkung haben. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass GIP wie auch GLP-1 einen Effekt auf die Sättigungsregulation im Gehirn haben kann.

Tirzepatid wurde so entwickelt, dass es das physiologische Inkretin-Gleichgewicht nachahmt, indem es sowohl an GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren wirkt. Jüngste Daten aus dem SURPASS-Programm klinischer Phase-3-Studien mit Tirzepatid weisen darauf hin, dass sich der neuartige Wirkstoff besonders stark auf die Blutzuckersenkung und die Körpergewichtsreduktion auswirkt. Die Effekte übertreffen bezüglich glykämischer Kontrolle, Insulinsekretion, Glukagon-Suppression, Insulinsensitivität und Körpergewichtsreduktion sowohl die Wirkung potenter GLP-1-Rezeptoragonisten als auch von Basalinsulinen, sodass der Einfluss von GIP neu bewertet werden muss. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst die physiologischen Effekte von GIP und GLP-1 zusammen. Um den genauen Wirkmechanismus von Tirzepatid und anderen GIP- und GLP-1-Rezeptoragonisten vollständig zu verstehen, bedarf es weiterer Forschung.

ABSTRACT

The incretin effect is a major contributor to maintaining normal oral glucose tolerance in healthy individuals. The incretin effect is largely mediated by two gut-derived hormones: glu-

cose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1). This mechanism is substantially reduced in patients with type 2 diabetes. Incretin-based therapies such as GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are now established in the therapy of type 2 diabetes. New research results, especially with agonists acting on both GIP and GLP-1 receptors, increased the interest in GIP in the therapy of type 2 diabetes. In the pancreas, both incretins enhance glucose-dependent insulin secretion. GLP-1 suppresses glucose-dependent glucagon secretion, while GIP stimulates glucagon secretion especially at low plasma glucose concentrations. In adipose tissue, GIP promotes blood flow, increases glucose uptake and triglyceride storage, and may have a direct lipolytic effect when glucose levels are high and plasma insulin levels are low. Ani-

mal studies suggest that GIP as well as GLP-1 has an effect on the satiation regulation in the brain.

Tirzepatide acts on both GIP and GLP-1 receptors. Recent data from the SURPASS series of Phase 3 clinical trials with tirzepatide indicate that this novel agent has especially strong effects on lowering of glycated haemoglobin and body weight reduction. The effects exceed those of potent GLP-1 receptor agonists in terms of glycaemic control, insulin secretion, glucagon suppression, insulin sensitivity and body weight reduction, as well as of basal insulin preparations, so that the influence of GIP has to be reassessed. The present review summarises the physiological effects of GIP and GLP-1. More research is necessary to fully understand the exact mechanism of action of tirzepatide and other agonists of both the GIP and GLP-1 receptor.

Einleitung

Inkretine sind Darmhormone, die freigesetzt werden, um die Insulinsekretion/Insulinfreisetzung durch die endokrine Bauchspeicheldrüse als Reaktion auf eine Mahlzeit zu verstärken. Unter dem Inkretineffekt versteht man die Steigerung der Insulinsekretion nach Einnahme oraler Glukose im Vergleich zur intravenösen Glukoseinfusion, die zu gleichen Erhöhungen der Plasmaglukose führen [1]. Der Inkretineffekt trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung einer normalen Glukosetoleranz bei Stoffwechsel-gesunden Personen bei und ist bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes gestört [2]. Historisch gesehen wurde die Wechselwirkung zwischen Darmhormonen und einer insulinähnlichen Reaktion zwar erstmals 1906, d. h. lange vor der Entdeckung des Insulins postuliert [3], jedoch wurde sie erst weiter untersucht, als ein Radioimmunoassay zur Insulinmessung und die Glukose-Clamp-Methode zur Verfügung standen [4, 5]. Der Inkretineffekt wird größtenteils durch zwei aus dem Darm stammende Hormone vermittelt, durch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) und das Glukagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1) [1]. GIP wurde durch klassische biochemische Methoden (Bioassay und Reinigung des Peptids) isoliert und charakterisiert, während GLP-1 zunächst durch rekombinante DNA-Analyse des Proglukagon-Gens identifiziert wurde [6, 7].

Ein besseres Verständnis der Wirkungsweise von Inkretinen auf die Glukosehomöostase führte zur Entwicklung Inkretin-basierter Therapien für den Typ-2-Diabetes, insbesondere von GLP-1-Rezeptoragonisten (RAs) und Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren. DPP-4-Inhibitoren erhöhen die endogenen GLP-1-Konzentrationen durch die Hemmung des für den Abbau und die Inaktivierung von Inkretin-Hormonen verantwortlichen Enzyms DPP-4. Diese Wirkstoffklassen sind heute für die Behandlung des Typ-2-Diabetes etabliert [8]. Zusätzlich zur GLP-1-induzierten Stimulation der Insulinsekretion bei erhöhten Plasmaglukosekonzentrationen, hemmt GLP-1-Rezeptor-Stimulation auch den Appetit und senkt damit langfristig das Körpergewicht, reduziert die Glukagon-Sekretion und verlangsamt die Magenentleerung [9, 10, 11].

Auch betrachtete man bei der Entwicklung von weiteren Therapeutika die insulinotropen Eigenschaften von GIP als mögliche Therapieoption. Das anfängliche Interesse wich jedoch der Erkenntnis, dass GIP in Clamp-Studien seine insulinstimulierende Aktivität bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes verliert [12, 13]. Da GIP-Rezeptor knock-out-Mäuse unter Überfütterung weniger zunehmen, gab es Hinweise für eine obesigene Wirkung des GIP-Rezeptor-Agonismus [14]. Die Rolle von GIP in der Regulation des Körpergewichts war weiterhin unklar, weil in Tierexperimenten sowohl Hemmung als auch Aktivierung des GIP-Rezeptors die nahrungsinduzierte Fettleibigkeit bei Nagetieren verhindern oder rückgängig machen könnten [15, 16]. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien von kurzer Dauer beobachtet, dass GIP die Glukagon-Sekretion verstärken kann [17]. In den letzten Jahren flammte das Interesse an GIP als Therapieansatz bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes jedoch neu auf und konzentrierte sich vor allem auf Agonisten, die sowohl an GIP-Rezeptoren (GIPRs) als auch GLP-1-Rezeptoren (GLP-1Rs) wirken. Dieses beruht auf Ergebnissen aus präklinischen Studien, in denen die gleichzeitige Gabe von GLP-1 und GIP sowohl die Glukosekontrolle als auch das Körpergewicht im Vergleich zur alleinigen Verabreichung eines der beiden Hormone verbesserte [18, 19, 20]. Bei Stoffwechsel-gesunden Menschen zeigen GIP und GLP-1, zusammen verabreicht, eine additive insulinotrope Wirkung im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Hormons [21]. Dieser Effekt konnte allerdings bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht gezeigt werden, bei denen GIP hier keinen Beitrag leistet [22]. Dennoch strebte man in der Forschung die Entwicklung multifunktionaler Peptide an, die sowohl an den GLP-1Rs sowie GIPRs binden und diese aktivieren können, sogenannte GIP/GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Tirzepatid [23].

Tirzepatid wurde so konstruiert, dass es das physiologische Inkretin-Gleichgewicht nachahmt, indem es sowohl an GIPR als auch an GLP-1 R als Agonist bindet. Es aktiviert beide Rezeptoren, unterliegt durch strukturelle Modifikation keiner DPP-4-vermittelten Proteolyse und zeigt eine verlängerte Aktivität, indem es über eine C20-Di-Fettsäure an Albumin bindet (► **Abb. 1**) [23]. Jüngste Daten aus den klinischen Phase-2-/Phase-3-Studien mit Tirzepatid

zeigen, dass der neuartige Wirkstoff eine äußerst vorteilhafte Wirkung auf die Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) und des Körpergewichts zeigt und die Effekte von potenten GLP-1-RAs (Dulaglutid und Semaglutid) sowie von Basalinsulinpräparaten übertrifft [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass Adipositas die Entwicklung des Typ-2-Diabetes fördert. Aufgrund der Pathophysiologie des Stoffwechsels bei Menschen mit Typ-2-Diabetes bleibt die Therapie der Adipositas oft erfolglos. Somit könnten Inkretin-basierte Medikamente, die sowohl an GIPR als auch an GLP-1 R binden, eine Alternative zu den aktuellen Behandlungsstrategien darstellen [30]. Der vorliegende Artikel soll dazu beitragen, das Verständnis der Wirkweise von GIP/GLP-1-Rezeptoragonisten wie Tirzepatid im Vergleich mit selektiven GLP-1-RAs zu erhöhen.

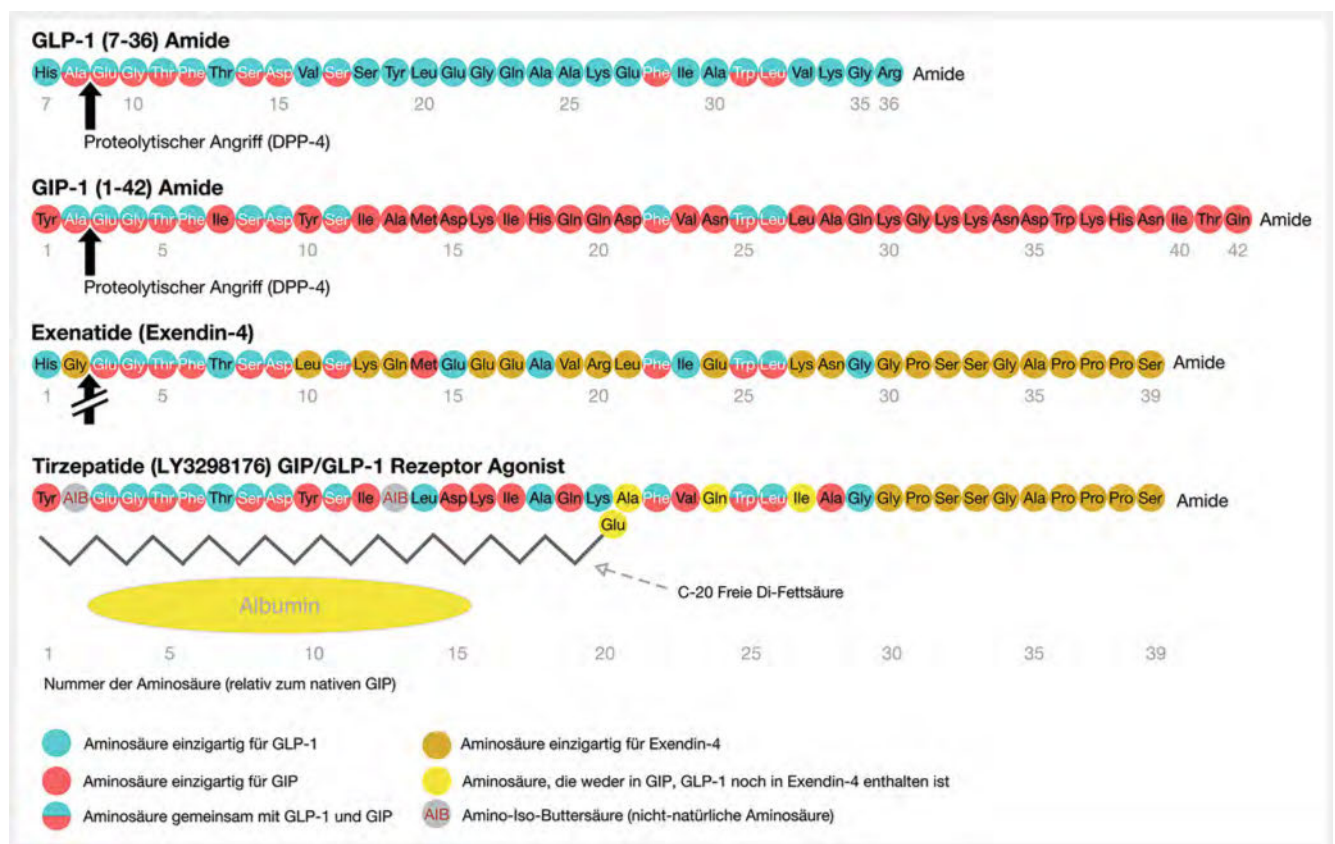
Der Inkretineffekt

Bei Stoffwechsel-gesunden Personen stimuliert die orale Glukoseaufnahme die Insulinsekretion etwa 3-mal stärker als die intravenöse Glukosegabe, selbst wenn die gleiche Plasmaglukosekonzentration („Isoglykämie“) erreicht wird (Inkretineffekt) (► **Abb. 2A, 2B**) [32]. Dieser bei Stoffwechsel-gesunden Personen beobachtete Inkretineffekt beruht darauf, dass orale Glukose zur Freisetzung der Inkretine GIP und GLP-1 aus enteroendokrinen Zellen im Darm führt, während dies bei intravenöser Gabe nicht der Fall ist [21,

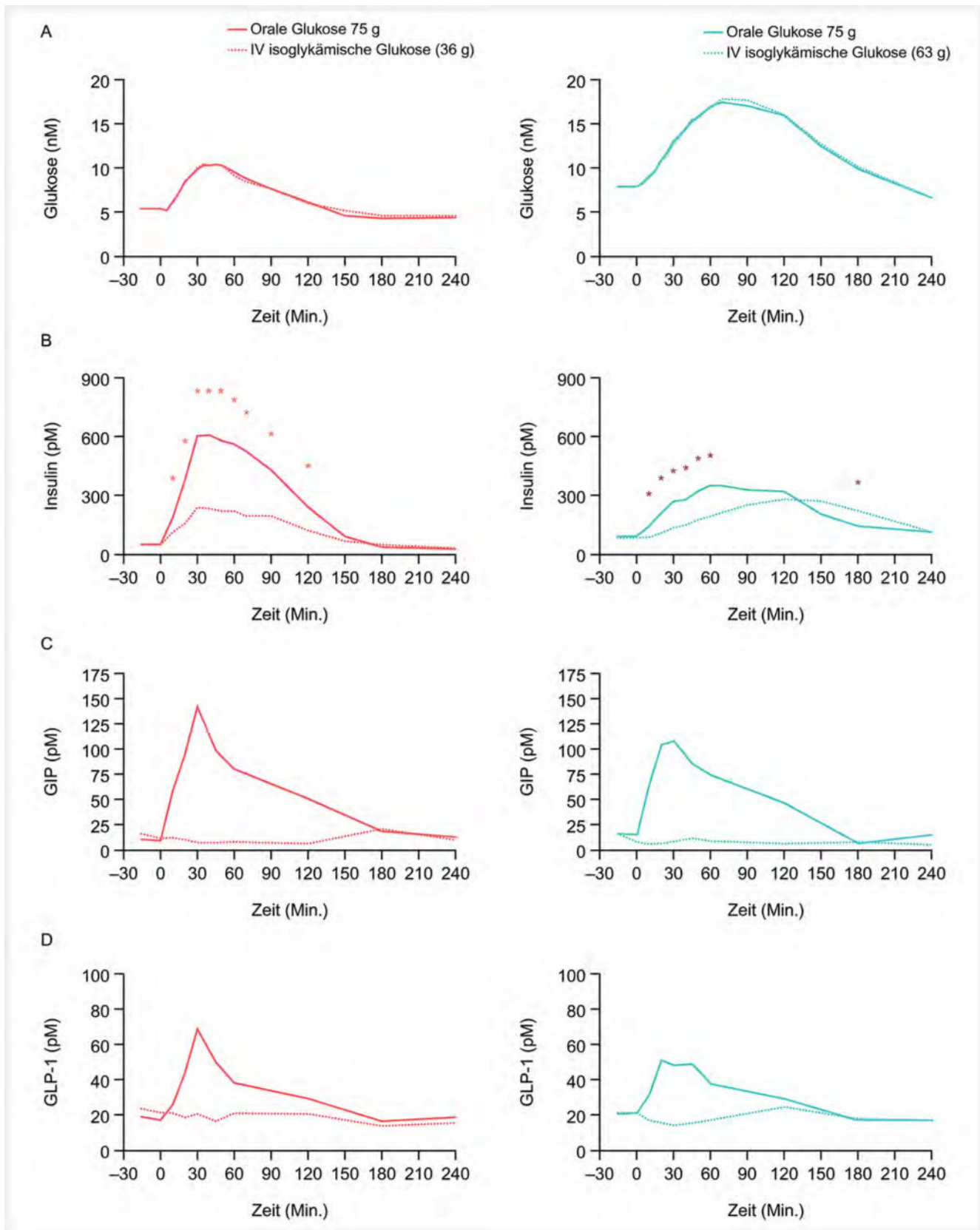
33]. Dies liegt daran, dass die Insulinsekretion auf orale Glukose auf der kombinierten Wirkung von Hyperglykämie und den Inkretinen beruht [34]. Der Inkretineffekt erlaubt es somit, relativ große Glukosemengen mit nur minimalem Einfluss auf die postprandiale Plasmaglukose aufzunehmen [35, 36]. Die Veränderungen der GIP- und GLP-1-Plasmaspiegel nach oraler oder intravenöser Glukosegabe werden in den ► **Abb. 2C** und **2D** gezeigt. Mit steigender oraler Glukosegabe nehmen die GIP- und GLP-1-Plasmaspiegel sowohl bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes als auch bei Stoffwechsel-gesunden Kontrollpersonen gleichermaßen zu, jedoch verstärkt dies nur bei gesunden Probanden den Inkretineffekt dosisabhängig [37]. Hauptursache dafür scheint die beim Typ-2-Diabetes mangelnde Reaktion der β -Zellen auf insulinotrope Wirkungen von GIP zu sein [13].

Als wichtigste Inkretine fördern GIP und GLP-1 im Zusammenspiel die postprandiale Insulinsekretion und sind für einen Großteil des Inkretineffekts bei Stoffwechsel-gesunden Menschen verantwortlich [32]. Die individuellen Beiträge zur postprandialen Insulinreaktion konnten quantifiziert werden: 33 % für Glukose, 44 % für GIP und 22 % für GLP-1 [38]. Wie in ► **Abb. 3** dargestellt, überwiegt bei gesunden Personen somit der Beitrag von GIP zum gesamten Inkretineffekt.

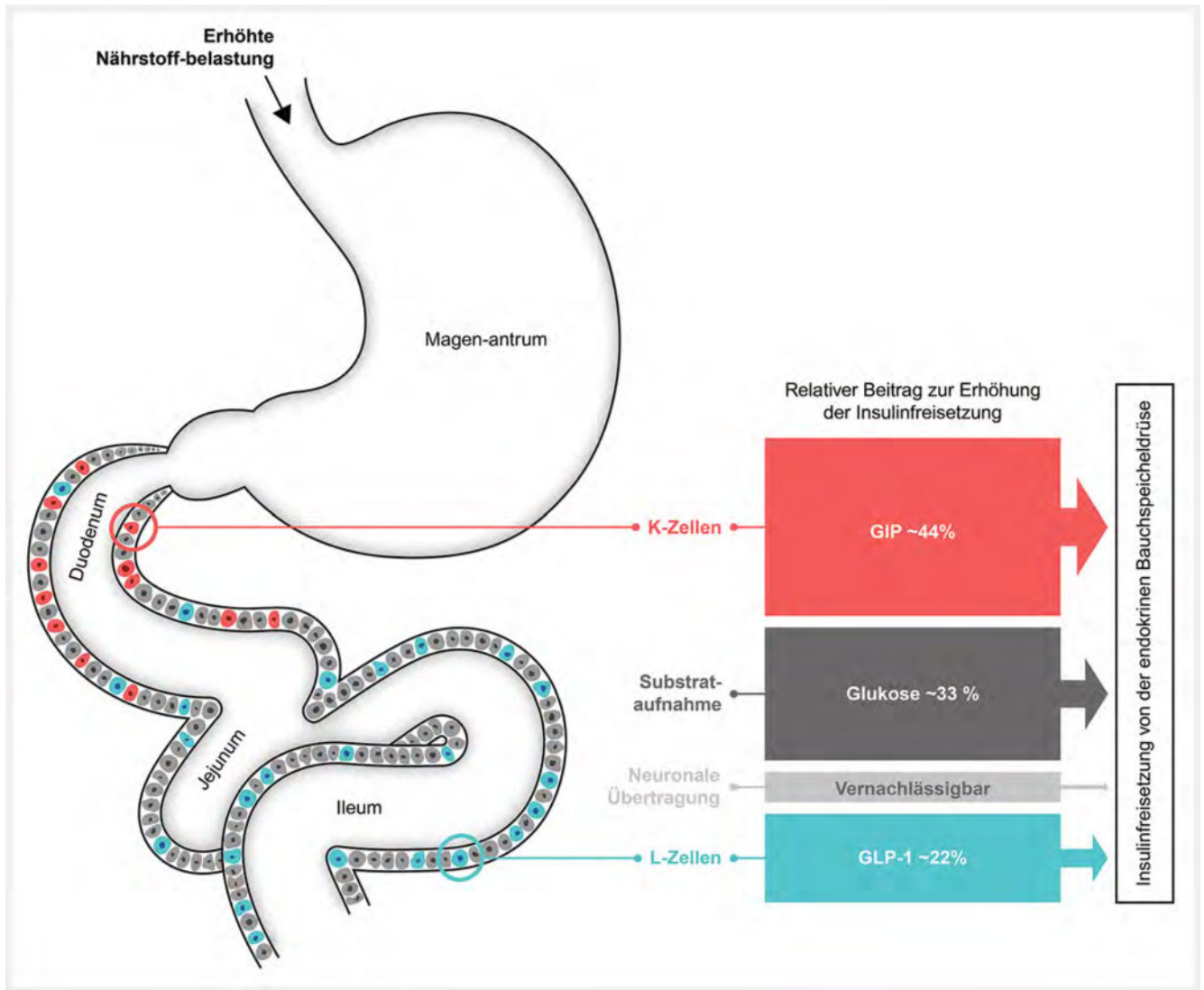
Wie bereits erwähnt, stellt der grundsätzlich verminderte Inkretineffekt ein wichtiges Merkmal des Typ-2-Diabetes dar (► **Abb. 2**) [32, 33, 39]. Der Verlust des Inkretineffekts weist darauf hin, dass die Inkretine GIP und GLP-1 bei physiologischen



► **Abb. 1** Primärstrukturen von GIP, GLP-1 und Tirzepatid. Angepasst von Nauck & D’Alessio 2022 [31]. DPP-4, Dipeptidylpeptidase-4; GIP, Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid; GLP-1, Glukagon-ähnliches Peptid 1.



► **Abb. 2** Plasmaglukosespiegel (A), Insulinkonzentrationen (B), GIP-Spiegel (C) und GLP-1-Spiegel (D) in gesunden Personen (links) und in Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes (rechts) nach oraler Einnahme von 75 g Glukose oder Verabreichung von intravenöser (IV) Glukose (isoglykämisch) mit ähnlichem Anstieg der Glykämie. Angepasst von Bagger et al. 2011 [37].



► **Abb. 3** Beitrag der Inkretine auf die Insulinfreisetzung nach Nährstoffaufnahme beim Menschen. Angepasst von Nauck und Meier 2019 [38]. GIP, Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid; GLP-1, Glukagon-ähnliches Peptid 1.

Blutkonzentrationen die Insulinsekretion nicht adäquat stimulieren [13]. Ursächlich dafür könnte ein schlechteres Ansprechen des Pankreas auf die Inkretine oder ein allgemeinerer Defekt der β -Zellfunktion sein [40]. Auch infolge des beeinträchtigten Inkretineffekts zeigen Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes eine gestörte postprandiale Glukosekontrolle [32, 39].

GIP und GLP-1

GIP

GIP wird in K-Zellen (Zellen in der Schleimhaut des Zwölffingerdarms und des oberen Jejunums) produziert und als Reaktion auf Nährstoffe – insbesondere Fette und Kohlenhydrate – freigesetzt [41]. Inaktiviert wird GIP durch das ubiquitäre Enzym DPP-4, was zur kurzen Halbwertszeit des biologisch aktiven, intakten Moleküls GIP von 4 bis 7 Minuten führt [42]. Die Interaktion von GIP mit GIPR

aktiviert den GIPR-Signalweg: den Anstieg des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und die Aktivierung der Proteinkinase A [43, 44]. Aufgrund der Tatsache, dass GIPR in diversen Geweben – einschließlich Bauchspeicheldrüse, Fettgewebe, Magen-Darm-Trakt, Herz, Hypophyse, Nebennierenrinde und Gehirn – exprimiert werden, besitzt es vielfältige biologische Wirkungen [45, 46, 47]. Bei Stoffwechsel-gesunden Menschen wirkt GIP in Abhängigkeit von Glukose insulinotrop [15]. Clamp-Versuche zeigten während einer Euglykämie oder Hypoglykämie, nicht jedoch während einer Hyperglykämie, eine glukagonotrope Wirkung von GIP [15]. Angesichts seiner Glukose-abhängigen Wirkungen auf Insulin- und Glukagon-Sekretion könnte GIP als physiologischer bifunktioneller Stabilisator der Blutglukose fungieren [15].

GLP-1

GLP-1 wird von intestinalen L-Zellen des unteren Dünndarms nach Nährstoffaufnahme im und aus dem Lumen des Darmtrakts sezerniert

niert [48]. Aktives GLP-1 interagiert mit dem GLP-1 R, der beim Menschen in der endokrinen Bauchspeicheldrüse, im Magen-Darm-Trakt, in den Nieren, im Herzen und im Zentralnervensystem (ZNS) exprimiert wird [46, 47]. Intaktes, biologisch aktives GLP-1 wird durch DPP-4 schnell mit einer Halbwertszeit von 1–2 Minuten inaktiviert [49, 50]. GLP-1 besitzt eine Reihe wichtiger physiologischer Wirkungen. So verstärkt es unter anderem die Insulinsekretion als Reaktion auf eine Nährstoffaufnahme, verzögert die Magenentleerung und steigert das Sättigungsgefühl, was zu einer verringerten Nahrungsaufnahme und langfristig zur Gewichtsabnahme führt [1, 51, 52, 53, 54, 55, 56].

Physiologische Wirkungen von GIP und GLP-1

GIP als auch GLP-1 wirken neben der Bauchspeicheldrüse auf eine große Anzahl von Zielorganen, wie in ► **Abb. 4** zusammengefasst und nachfolgend diskutiert.

Wirkungen von GIP und GLP-1 auf die endokrine Bauchspeicheldrüse

Wie bereits erwähnt, wird die Insulinsekretion Glukose-abhängig durch GIP und GLP-1 verstärkt. Pankreatische β -Zellen exprimieren auf der Zellmembran GIPR und GLP-1 R, die nach Bindung der jeweiligen Liganden stimuliert und an die Adenylatcyclase gekoppelt werden, welche wiederum die cAMP-Produktion zur Aktivierung von Proteinkinase A verstärkt [43, 44]. Dieser Signalweg allein initiiert jedoch nicht die Freisetzung insulinhaltiger Granula der β -Zellen. Voraussetzung hierfür ist eine durch Hyperglykämie ausgelöste Schließung der Kaliumkanäle mit nachfolgender Depolarisation der Zellmembran und Einstrom von Kalziumionen [60]. Die grundsätzliche Rolle von Inkretinen besteht somit darin, die durch Hyperglykämie ausgelösten Insulinsekretion zu verstärken, weshalb Inkretine keine Hypoglykämie-Episoden provozieren können [61], da Plasmaglukosekonzentrationen im normalen Nüchternbereich oder niedriger die Initiierung der Insulinsekretion ausschließen [62].

Auf die Glukagon-Sekretion haben GIP and GLP-1 gegensätzliche Auswirkungen [63]. GIP stimuliert die Glukagon-Sekretion während einer Hypoglykämie und potenziert die Insulinsekretion während der Hyperglykämie [15], wohingegen GLP-1 als potenter Inhibitor der pankreatischen Glukagon-Sekretion fungiert [63]. Die glukagonostatische Wirkung von GLP-1 hängt ebenfalls von der Plasmaglukosekonzentration ab: GLP-1 hemmt die Glukagon-Sekretion während der Euglykämie und der Hyperglykämie, hat aber keine Wirkung auf die Glukagon-Sekretion während der Hypoglykämie [64]. GIP und GLP-1 zeigen bei gesunden Personen additive insulinotrope Wirkungen. Dieses insulinotrope Potenzial von GIP sowie GLP-1 ist beim Typ-2-Diabetes deutlich reduziert, bleibt für GLP-1 jedoch insbesondere bei supraphysiologischen Konzentrationen vergleichsweise stärker erhalten [13, 21, 65].

Wirkungen von GIP und GLP-1 im Fettgewebe

Weißes Fettgewebe (white adipose tissue, wAT) dient als primärer Ort der Energiespeicherung und hat die Hauptaufgabe, als Puffer für zirkulierende Lipide zu dienen, im nüchternen Zustand freie

Fettsäuren freizusetzen und nach den Mahlzeiten Nahrungslipide zu speichern [66]. Interessanterweise werden im Fettgewebe nur GIPR, jedoch keine GLP-1 R exprimiert. GIP fördert im wAT die Durchblutung und erhöht die Glukoseaufnahme, die Wiederveresterung freier Fettsäuren und die Speicherung von Triglyzeriden, wodurch zirkulierende freie Fettsäuren reduziert werden [67]. Der GIPR-Agonismus sorgt somit im postprandialen Zustand unter hohen Insulinspiegeln vermutlich dafür, dass Adipozyten Nahrungslipide aus dem Blut effektiver aufnehmen und speichern können [58, 68]. Es wird diskutiert, dass der GIP-Agonismus, indem er die Lipidpufferkapazität des wATs verbessert, die Fettansammlung in anderen Organen (ektopype Lipidspeicherung) reduzieren kann [57, 58]. Erst kürzlich wurde in Clamp-Versuchen gezeigt, dass GIP bei Patienten/Patientinnen mit Typ-1-Diabetes und bei niedrigen Insulinspiegeln Plasmaglyceride und freie Fettsäuren erhöht, was auf eine direkte lipolytische Wirkung von GIP bei hohen Glukosespiegeln und niedrigen Plasmainsulinspiegeln hinweist [69]. Zusätzlich wird daher angenommen, dass GIP eine wichtige Rolle bei der Adipositas spielt, auch wenn die biologische Wirkung von GIP noch nicht ausreichend verstanden ist. Es gibt einander widersprechende Tierstudien, die zeigen, dass sowohl GIPR-Knockout-Tiere (fehlender GIPR-Agonismus) als auch transgene Mäuse mit einer chronischen Überexpression von GIP (verstärkter GIPR-Agonismus) resistent gegen eine Nahrungs-induzierte Fett-leibigkeit sind [14, 70]. Dieser Widerspruch kann derzeit nicht aufgelöst werden.

Die Wirkung von GIP auf das wAT ist sehr gut beschrieben, obwohl die genaue Lokalisierung des GIPR innerhalb des wAT nicht vollständig geklärt ist. Eine aktuelle tierexperimentelle Studie zeigt, dass GIPR mRNA hauptsächlich in Nicht-Adipozyten-Zelltypen wie Perizyten und Mesothelzellen im Vergleich zu Adipozyten exprimiert wird [71].

Wirkungen von GIP und GLP-1 auf Appetit und Nahrungsaufnahme

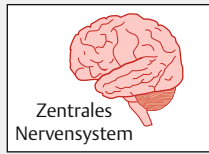
In präklinischen Modellen aktivieren sowohl GIP als auch GLP-1 im Gehirn Sättigungswege und reduzieren so die Kalorienaufnahme [52, 72, 73, 74]. Jüngste Daten aus transgenen Mäusen bestätigten außerdem, dass GIP im ZNS eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel spielen und sowohl Körpergewicht als auch Glukosestoffwechsel regulieren [75]. Bei Mäusen, denen ein langwirksamer GIPR-Agonist verabreicht wurde, verbesserte sich im Vergleich zu Kontrollen auch die Insulinsensitivität [75]. Zudem wurde bestätigt, dass die GIP-induzierte Verbesserung der Insulinsensitivität sowohl gewichtsabhängig als auch -unabhängig ist [76]. Insbesondere der hypothalamische GIPR scheint eine Rolle bei der Regulation des Energiegleichgewichts zu spielen [77]. Die Überexpression von GIP im Hypothalamus bei transgenen Mäusen war mit einer reduzierten Energieaufnahme und damit einem geringeren Körpergewicht verbunden [70]. Darüber hinaus zeigte eine weitere tierexperimentelle Studie, dass die intrazerebroventrikuläre Gabe von GIP GLP-1 Neuronen im Hypothalamus synergistisch aktiviert und so Nahrungsaufnahme und Körpergewicht verringert [78].

Neue Erkenntnisse lassen außerdem darauf schließen, dass GIP die körperrgewichtssenkende Wirkung des GLP-1 R-Agonismus

Glukagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptoragonismus

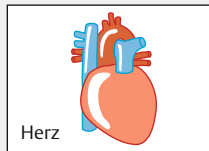
Glukoseabhängiges Insulinotropes Polypeptid-Rezeptoragonismus

Sättigung ↑
Kalorienaufnahme ↓ ↓
Energieverbrauch



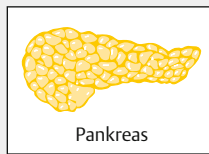
Kalorienaufnahme ↓ (Tierversuche),
keine Wirkung (Mensch)

Herzfrequenz ↑



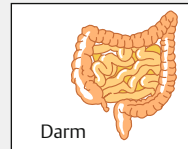
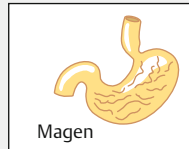
Herzfrequenz ↑

Insulinsekretion ↑ ↑
Glukagon-Sekretion ↓ ↓



Insulinsekretion ↑ ↑
Glukagon-Sekretion ↑

Magenentleerung ↓ ↓
Chylomikronproduktion ↓



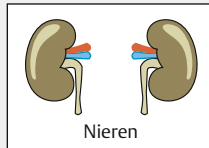
Kein prominenter direkter Effekt

Kein prominenter direkter Effekt



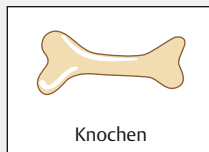
Glukose- und TG-Aufnahme ↑ ↑
TG-Speicherung ↑ ↑
Lipidpufferkapazität ↑

Na-Exkretion ↑ ↑
(transient)



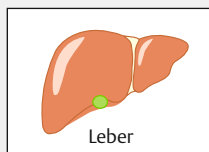
Kein prominenter direkter Effekt

Mahlzeitassoziiierter Knochenumbau ↑



Mahlzeitassoziiierter Knochenumbau ↑ ↑

Indirekte Effekte (Insulin ↑ und Glukagon ↓)
Glukoseaufnahme, Glykogen ↑
Hepatische Glukoseproduktion ↓
Intrahepatisches Fett ↓



Indirekte Effekte (Insulin ↑ und Glukagon ↑)
Glukoseaufnahme, Glykogen ↑
Hepatische Glukoseproduktion (↓)

► **Abb. 4** Überblick über die Wirkungen von GIP und GLP-1 und den potenziellen Nutzen eines kombinierten GIP/GLP-1-Rezeptoragonisten. Angepasst von Nauck et al. 2021 [57], Samms et al. 2020 [58] und Bailey 2021 [59]. GIP, Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid; GLP-1, Glukagon-ähnliches Peptid 1; TG, Triglyceride.

verstärkt, indem es den Appetit unterdrückt und die Funktion des Fettgewebes verbessert [57, 58]. Die appetitmindernde Wirkung von GIP im ZNS wurde jedoch bisher nur in Nagetieren belegt. Darüber hinaus wurde in verschiedenen Tiermodellen gezeigt, dass der GIPR-Agonismus die GLP-1-induzierte Übelkeit und das damit assoziierte Erbrechen blockiert, während die Tiere weiterhin weniger Nahrung aufnahmen, Gewicht verloren und eine verbesserte Glukosetoleranz zeigten [79]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die anorektische und aversive Wirkung (ein Äquivalent der Übelkeit beim Menschen) des GLP-1 R-Agonismus scheinbar durch Cholecystinin-Neuronen im Hirnstamm vermittelt und durch GIPR-Aktivierung moduliert wird [80]. Allerdings konnten bei Akutversuchen bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes, die exogenes GIP infundiert bekamen und anschließend auf Appetit sowie ad libitum-Energieverbrauch untersucht wurden, die appetitmindernde Wirkung nicht bestätigen [81, 82]. Es bleibt also offen, ob ähnliche Mechanismen bei Menschen eine Rolle spielen.

Physiologische und pharmakologische Dosen bzw. Konzentrationen von GLP-1 verlangsamen im menschlichen Magen-Darm-System die Magenentleerung [52, 56, 83]. Höhere Dosen können zum vollständigen Stillstand der Magenentleerung führen [52, 83]. Eine schnell auftretende Tachyphylaxie kann diesen Effekt zwar beeinflussen und die verlangsamte Magenentleerung abmildern, jedoch nicht verhindern [84]. Wie natives GLP-1 verzögern auch GLP-1-RAs die Magenentleerung bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes [85, 86]. GIP zeigt im Gegensatz dazu beim Menschen keinen Einfluss auf die Magenentleerung [87].

Kombinierter GIP- und GLP-1-Agonismus beim Typ-2-Diabetes

Wie zuvor hervorgehoben, sind sowohl GIP- als auch GLP-1-aktivierte Mechanismen bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes verändert. Metaanalysen haben gezeigt, dass es keine Unterschiede in der Sekretion von GIP oder GLP-1 zwischen Personen mit und ohne Typ-2-Diabetes gibt [88, 89, 90]. Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes haben ihre insulinotrope Reaktion auf GIP fast vollständig verloren und reagieren auf eine akute Gabe von GIP nur gering und vorübergehend [12, 13, 91]. Das Fehlen einer insulinotropen GIP-Aktivität bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes ist daher der wahrscheinlichste Mechanismus zur Erklärung des beobachteten reduzierten Inkretineffekts [37, 40]. Die Kombination von GIP und GLP-1 stimulierte in Akutversuchen die Insulinsekretion bei Patienten/Patientinnen mit Diabetes nicht stärker als GLP-1 alleine [22]. Alle bekannten Befunde beziehen sich auf akute Exposition gegenüber exogenem GIP. Es ist denkbar, dass eine dauerhafte Gabe stärkere Wirkungen entfaltet, z. B. weil unter GIPR-Agonismus möglicherweise ektopes Fett aus dem Pankreas reduziert werden könnte. Es ist auch vorstellbar, dass eine Kombination mit GLP-1 R-Agonismus (der allein zu einer Blutzuckersenkung führen würde) die insulinotrope Wirkung von GIP bei Typ-2-Diabetes reaktivieren könnte. Bisher gibt es keine experimentelle Untermauerung dieser Hypothesen.

GLP-1 behält im Gegensatz zu GIP seine insulinotrope Aktivität bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes [13, 22, 65]. Den-

noch ist die GLP-1-induzierte Insulinsekretion bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Stoffwechselgesunden Personen reduziert, höchstwahrscheinlich als Folge einer generell reduzierten β -Zellfunktion [92]. Die Fähigkeit von GLP-1 zur Unterdrückung der Glukagon-Sekretion bleibt bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes ebenso erhalten wie andere Wirkungen des Hormons (z. B. auf Appetit, Nahrungsaufnahme und gastrointestinale Motilität) [13, 93, 94].

GIP- und GLP-1-Agonismus: Tirzepatid

Tirzepatid (LY3298176) ist ein GIP/GLP-1-RA basierend auf der Sequenz von nativem GIP. Tirzepatid ist hochselektiv für menschliche GIP- und GLP-1-Rezeptoren. Die Aktivität von Tirzepatid auf dem GIP-Rezeptor ist ähnlich wie die des nativen GIP, wobei die Aktivität von Tirzepatid am GLP-1-Rezeptor im Vergleich zum nativen GLP-1 geringer ist [23]. Die vielversprechenden klinischen Ergebnisse mit Tirzepatid haben neuen Untersuchungen zur Rolle des GIPR- und GLP-1 R-Agonismus bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes den Weg geebnet.

Tirzepatid wurde in den Phase-3-SURPASS-Studien untersucht, in denen bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes Tirzepatid in der Monotherapie (SURPASS-1), Kombinationstherapie mit oralen Blutzucker-senkenden Medikamenten (SURPASS-2, -3, -4) oder Kombinationstherapie mit Insulin (SURPASS-5) untersucht wurde (► **Tab. 1**). Alle primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden von Tirzepatid in jeder Dosierung mit einer gegenüber den Vergleichstherapien überlegenen HbA_{1c} -Senkung sowie Körpergewichtsreduktion erreicht und das bei einem ähnlichen Verträglichkeitsprofil, wie es für GLP-1 RA bekannt ist [24, 25, 26, 27, 28].

In SURPASS-2 wurde Tirzepatid in der Dosierung 5, 10 und 15 mg gegen 1 mg Semaglutid verglichen [26]. Die geschätzte mittlere Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Studie $-2,01\%$, $-2,24\%$ und $-2,30\%$ bei 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid gegenüber $-1,86\%$ mit Semaglutid; Tirzepatid war Semaglutid in allen Dosierungen überlegen ($p < 0,05$ für alle). Auch die Verringerung des Körpergewichts war mit allen Tirzepatid-Dosen signifikant stärker als unter Semaglutid (mittlerer geschätzter Behandlungsunterschied nach der Methode der kleinsten Quadrate, $-1,9$ kg, $-3,6$ kg bzw. $-5,5$ kg, $p < 0,001$ für alle) [26]. Die vollständigen Ergebnisse des SURPASS-Studienprogramms sind in anderen Übersichtsarbeiten zusammengefasst [31, 95].

Eine Reihe mechanistischer Studien wurde mit Tirzepatid bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Unter Verwendung von hyperinsulinämischen euglykämischen und hyperglykämischen Clamp-Tests bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes wurde gezeigt, dass Tirzepatid etliche Parameter in klinisch relevantem Maße verbessert [96]. Zu diesen gehörten die Insulinsekretion der ersten und zweiten Phase, die postprandiale Inselzellfunktion, die Ganzkörper-Insulinsensitivität sowie das postprandiale Glukagon mit vermindertem Insulinbedarf, die sich alle signifikant stärker verbesserten als unter Semaglutid 1 mg. Die Ganzkörper-Insulinsensitivität stieg beispielsweise mit Tirzepatid 15 mg um 63 % gegenüber 34 % mit Semaglutid 1 mg ($p = 0,003$) und einer Abnahme von 2 % bei Placebo [96]. Sämtliche Ergebnisse

► **Tab. 1** Zusammenfassung von Design und Charakteristika der SURPASS-1 bis -5-Studien^a

Monotherapie	In Kombination mit OADs			In Kombination mit Insulin
SURPASS-1 [28]	SURPASS-2 [26]	SURPASS-3 [27]	SURPASS-4 [25]	SURPASS-5 [24]
vs. Placebo x 40 Wochen 478 Medikamenten-naive Erwachsene mit T2D (mittlere Dauer 4,7 Jahre) (doppelblind)	vs. Semaglutid x 40 Wochen Add-on zu Metformin 1878 Erwachsene mit T2D (mittlere Dauer 8,6 Jahre) (Open-Label)	vs. Insulin degludec x 52 Wochen Add-on zu Metformin mit/ohne einem SGLT2i 1437 Insulin-naive Erwachsene mit T2D (mittlere Dauer 8,4 Jahre) (Open-Label)	vs. Insulin glargin x 52 Wochen Add-on zu Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und/oder einem SGLT2i 1995 Erwachsene mit T2D (mittlere Dauer 10,5 Jahre) und erhöhtem KV-Risiko (Open-Label)	vs. Placebo Add-on zu Insulin glargin mit/ohne Metformin 475 Erwachsene mit T2D (mittlere Dauer 13,3 Jahre) (doppelblind)

^aAlle fünf SURPASS-Studien waren randomisierte multinationale Parallelgruppenstudien.

KV, kardiovaskulär; SGLT2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; OAD, orales Antidiabetikum; T2D, Typ-2-Diabetes.

dienen der Erklärung, wie Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes mit Tirzepatid eine Normoglykämie erreichen, und stehen im Einklang mit der beobachteten Überlegenheit des GIP/GLP-1-RA-Tirzepatid gegenüber dem GLP-1-RA-Semaglutid bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nach 28 Wochen (-22,4 mmol/mol vs. -17,9 mmol/mol; $p < 0,001$) [96]. Unklar bleibt derweil, welchen Anteil der Gewichtsverlust an der verbesserten Insulinsensitivität hat. Dieser fiel unter Tirzepatid ebenfalls stärker aus als unter Semaglutid (-11,2 kg vs. -6,9 kg). In einer weiteren Studie an Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes verbesserte Tirzepatid in den Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg auch die Marker der β -Zellfunktion nach 26 Wochen stärker als der selektive GLP-1-RA Dulaglutid, wobei beide Medikamente wirksamer waren als Placebo [97]. Allerdings war die verbesserte Insulinsensitivität unter Tirzepatid hier nur teilweise auf den Gewichtsverlust zurückzuführen.

Tirzepatid-Monotherapie führte bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes außerdem im Vergleich zu Placebo zu verbesserten Markern der Inselzellfunktion (Nüchtern-Glukagon, HOMA2-B) und der Insulinsensitivität (Nüchtern-Insulin und HOMA2-IR) [98]. Diese Subanalyse von Daten aus SURPASS-1 zeigte auf, dass Tirzepatid die Nüchtern-glukosespiegel schnell und deutlich senkte [98]. HOMA2-B (mittels C-Peptid berechnet), ein Marker der β -Zellfunktion, verbesserte sich unter Tirzepatid 5 mg signifikant und schnell um 80 %, unter Tirzepatid 10 mg um 84 % und unter Tirzepatid 15 mg um 92 %. Auch senkte Tirzepatid 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg die für Nüchtern-glukose adjustierten Nüchtern-Glukagon-Spiegel (Marker der Alpha-Zellfunktion) schnell und signifikant um 40 %, 37 % bzw. 44 %. Tirzepatid verbesserte außerdem die Insulinsensitivität, was sich in einer signifikanten Reduktion des Nüchterninsulinspiegels um 12 % unter Tirzepatid 15 mg und einer signifikanten Reduktion des HOMA2-IR (mittels Insulin berechnet) um 9 % bis 23 % unter Tirzepatid 5 bis 15 mg widerspiegelte [98].

Schlussfolgerungen

Diese Übersichtsarbeit verdeutlicht die wichtige Rolle der Inkretine mit GIP und GLP-1 als Hauptakteure bei der postprandialen Glukosekontrolle. Das bessere Verständnis der physiologischen Wirkung von GIP und GLP-1 ebnete der Entwicklung Inkretin-basierter Therapien (GLP-1-RAs- und DPP-4-Inhibitoren, beides etablierte Behandlungen beim Typ-2-Diabetes) den Weg [8]. Zweifellos haben GLP-1-RAs die Behandlungsparadigmen des Typ-2-Diabetes bereits stark verändert, doch der GIP/GLP-1-Rezeptoragonismus könnte ein ganz neues Kapitel in der Therapie des Typ-2-Diabetes eröffnen. Die bisher gezeigten blutzucker- und körperrgewichtssenkenden Effekte von GIPR/GLP-1 R-Agonisten wie Tirzepatid, die im Vergleich zu GLP-1-RAs deutlich überlegen sind [24, 25, 26, 27, 28], unterstützen vollumfänglich diese neue Therapiemöglichkeit. Die ausgeprägtere Senkung der Glukosekonzentration (HbA_{1c}) und des Körpergewichts unter einem GIP/GLP-1-RA [24, 25, 26, 27, 28] könnte auf sich gegenseitig verstärkende insulinotrope Wirkungen bei gleichzeitiger Stimulation von GLP-1 R und GIPR hinweisen. Die klinischen Beobachtungen stehen jedoch teilweise im Widerspruch zu einigen pathophysiologischen Befunden bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes. Zum einen ist die akute insulinotrope Aktivität von GIP beim Typ-2-Diabetes stark reduziert, was sich jedoch bei längerer Exposition oder in Kombination mit GLP-1 R-Agonismus ändern könnte [99]. Darüber hinaus könnte die durch GIPR-Agonismus verbesserte Insulinsensitivität sich auf die Stoffwechselkontrolle auswirken. Der Mechanismus, wie ein anhaltender/chronischer GIPR-Agonismus bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes zu den beobachteten Wirkungen auf Plasmaglukose und HbA_{1c} im Einzelnen beiträgt, bleibt aber derzeit offen.

Die Verringerung des Körpergewichts durch Tirzepatid ist hauptsächlich auf eine Reduktion der Körper-Fettmasse zurückzuführen. Tierexperimente legen nahe, dass GIP potenzielle Effekte auf die Regulierung der Energieaufnahme und anderer körperge-

wichtsbestimmender Mechanismen haben könnte. Direkte Effekte des GIPR-Agonismus auf das wAT könnten eine Rolle bei der Regulierung der Energiespeicherung spielen und begünstigen, dass Triglyceride in Adipozyten statt in ektopen Fettdepots wie Leber, Muskeln und endokriner Bauchspeicheldrüse (wo sie zu Insulinresistenz und insulinsekretions-Defekten beitragen könnten) gespeichert werden.

Darüber hinaus wird die Rolle des GIPR/GLP-1 R-Agonismus bei der Behandlung von Fettleibigkeit und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NASH) untersucht. Um die Mechanismen und Langzeitwirkungen des GIPR/GLP-1 R-Agonismus im Speziellen sowie die Pathophysiologie und therapeutischen Wirkungen einer kombinierten GIPR- und GLP-1 R-Stimulation im Allgemeinen vollständig zu verstehen, sind zweifellos weitere Untersuchungen notwendig.

Klinische Studien mit Tirzepatid, welches sowohl zur Aktivierung von GIPR als auch GLP-1 R entwickelt wurde, legen nahe, dass der kombinierte GIPR- und GLP-1 R-Agonismus die Stoffwechselkontrolle und das Körpergewicht bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes stärker verbessern kann als die wirksamsten selektiven GLP-1-RA [24, 25, 26, 27, 28]. Es wird in den kommenden Jahren intensive Bemühungen geben, die restlichen offenen Fragen durch gezielte Forschungsprojekte zu klären.

Fördermittel

Eli Lilly and Company | <http://dx.doi.org/10.13039/100004312>

Danksagung

Die Autoren danken Caroline Spencer, Patrick Moore and Liliane Petrini (Rx Communications, Mold, UK) für die Unterstützung im Medical Writing bei der Erstellung dieses Manuskripts, finanziert durch Eli Lilly and Company.

Interessenkonflikt

MAN ist Mitglied in Beiräten oder war als Berater tätig für Eli Lilly & Co., Menarini/Berlin Chemie, Merck, Sharp & Dohme, NovoNordisk, Pfizer, Regor und ShouTi (Gasherbrum). Er erhielt Forschungsgelder (an seinen Sponsor, das Katholische Klinikum Bochum gGmbH) von Eli Lilly & Co., Merck, Sharp & Dohme und NovoNordisk. Er erhielt Vortragshonorare von Eli Lilly & Co., Menarini/Berlin Chemie, Merck, Sharp & Dohme, Medical Learning Institute, Medscape, NovoNordisk und Sun Pharma. SMM ist Mitglied in Beiräten oder war als Berater für AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Eli Lilly & Co., Novo Nordisk tätig. Er erhielt Forschungsgelder (an seinen Sponsor UKSH) von Astra Zeneca, Eli Lilly & Co. und Novo Nordisk. Er erhielt Vortragshonorare von Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, esanum, Ipsen, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sandoz und Sanofi. MB ist Berater für Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Eli Lilly & Co, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi. Er erhielt Vortragshonorare von Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daichii-Sankyo, esanum, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi. EH und SWG sind Mitarbeiter der Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland.

Literatur

- [1] Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–206. doi:10.1152/ajpendo.00545.2003
- [2] Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. *Endocrinology* 2021; 162. doi:10.1210/endo/bqab065
- [3] Edie ES. Further Observations on the Treatment of Diabetes Mellitus by Acid Extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J* 1906; 1: 446–454. doi:10.1042/bj0010446
- [4] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–223. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- [5] Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr et al. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076–1082. doi:10.1210/jcem-24-10-1076
- [6] Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ et al. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–371. doi:10.1038/304368a0
- [7] Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem* 1971; 49: 867–872. doi:10.1139/o71-122
- [8] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. doi:10.1007/s00125-019-05039-w
- [9] Deane AM, Nguyen NQ, Stevens JE et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 215–221. doi:10.1210/jc.2009-1503
- [10] Plamboeck A, Veedefald S, Deacon CF et al. The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pyloroplasty. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G1117–1127
- [11] Salehi M, Vahl TP, D'Alessio DA. Regulation of islet hormone release and gastric emptying by endogenous glucagon-like peptide 1 after glucose ingestion. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4909–4916. doi:10.1210/jc.2008-0605
- [12] Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ et al. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1987; 36: 677–682. doi:10.1016/0026-0495(87)90153-3
- [13] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–307
- [14] Miyawaki K, Yamada Y, Ban N et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738–742. doi:10.1038/nm727
- [15] Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes* 2011; 60: 3103–3109. doi:10.2337/db11-0979
- [16] Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 499–512. doi:10.1016/j.beem.2009.03.001
- [17] Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46: 798–801. doi:10.1007/s00125-003-1103-y

- [18] Bokvist K, Brown R, Coskun T et al. LY3298176, a novel long-acting GIP/GLP-1 coagonist, shows enhanced activity on weight loss and energy utilization whilst maintaining its efficacy for glycaemic control. *Diabetologia* 2017; 60 (Suppl. 1): S399
- [19] Finan B, Ma T, Ottaway N et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra151. doi:10.1126/scitranslmed.3007218
- [20] Tschöp MH, Finan B, Clemmensen C et al. Unimolecular Polypharmacy for Treatment of Diabetes and Obesity. *Cell Metab* 2016; 24: 51–62. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.021
- [21] Nauck MA, Bartels E, Orskov C et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 912–917. doi:10.1210/jcem.76.4.8473405
- [22] Mentis N, Vardarli I, Kothe LD et al. GIP does not potentiate the anti-diabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1270–1276
- [23] Coskun T, Sloop KW, Loghin C et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3–14
- [24] Dahl D, Onishi Y, Norwood P et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 327: 534–545
- [25] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1811–1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
- [26] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503–515
- [27] Ludvik B, Giorgino F, Jodar E et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 583–598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
- [28] Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–155
- [29] Frias JP, Nauck MA, Van J et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 938–946
- [30] Muller TD, Bluher M, Tschöp MH et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 201–223. doi:10.1038/s41573-021-00337-8
- [31] Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 169. doi:10.1186/s12933-022-01604-7
- [32] Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52. doi:10.1007/BF02427280
- [33] Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 500–510. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x
- [34] Shuster LT, Go VL, Rizza RA et al. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 1988; 37: 200–203. doi:10.2337/diab.37.2.200
- [35] Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985; 28: 565–573. doi:10.1007/BF00281990
- [36] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492–498
- [37] Bagger JJ, Knop FK, Lund A et al. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 737–745
- [38] Nauck MA, Meier JJ. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. *Diabetes* 2019; 68: 897–900. doi:10.2337/dbi19-0005
- [39] Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T et al. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: S251–257. doi:10.2337/dc11-s227
- [40] Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes* 2010; 59: 1117–1125
- [41] Buchan AM, Polak JM, Capella C et al. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man. *Histochemistry* 1978; 56: 37–44. doi:10.1007/BF00492251
- [42] Deacon CF, Nauck MA, Meier J et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3575–3581. doi:10.1210/jcem.85.10.6855
- [43] Ding WG, Gromada J. Protein kinase A-dependent stimulation of exocytosis in mouse pancreatic beta-cells by glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes* 1997; 46: 615–621. doi:10.2337/di-ab.46.4.615
- [44] Gromada J, Bokvist K, Ding WG et al. Glucagon-like peptide 1 (7–36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes* 1998; 47: 57–65
- [45] Alvarez E, Martinez MD, Roncero I et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem* 2005; 92: 798–806. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x
- [46] Pyke C, Heller RS, Kirk RK et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280–1290
- [47] Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995; 358: 219–224. doi:10.1016/0014-5793(94)01430-9
- [48] Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 665–670. doi:10.3109/00365529609009147
- [49] Vahl TP, Paty BW, Fuller BD et al. Effects of GLP-1-(7–36)NH₂, GLP-1-(7–37), and GLP-1-(9–36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1772–1779. doi:10.1210/jc.2002-021479
- [50] 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: 220–224. doi:10.1210/jc.2002-021053
- [51] Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515–520. doi:10.1172/JCI990
- [52] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: E981–988. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.5.E981
- [53] Schirra J, Nicolaus M, Roggel R et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal

- motility in humans. *Gut* 2006; 55: 243–251. doi:10.1136/gut.2004.059741
- [54] Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J et al. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 703–708. doi:10.1007/BF01540341
- [55] Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4382–4389. doi:10.1210/jcem.86.9.7877
- [56] Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665–673. doi:10.1007/BF01316798
- [57] Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 5–29. doi:10.1111/dom.14496
- [58] Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31: 410–421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
- [59] Bailey CJ. Tirzepatide: a new low for bodyweight and blood glucose. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 646–648. doi:10.1016/S2213-8587(21)00217-5
- [60] Gromada J, Holst JJ, Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflugers Arch* 1998; 435: 583–594. doi:10.1007/s004240050558
- [61] Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 5–21. doi:10.1111/dom.13129
- [62] Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 25–53
- [63] Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78–107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 1988; 123: 2009–2013. doi:10.1210/endo-123-4-2009
- [64] Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239–1246
- [65] Kjems LL, Holst JJ, Volund A et al. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380–386. doi:10.2337/diabetes.52.2.380
- [66] Choe SS, Huh JY, Hwang IJ et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 30. doi:10.3389/fendo.2016.00030
- [67] Asmar M, Simonsen L, Madsbad S et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide may enhance fatty acid re-esterification in subcutaneous abdominal adipose tissue in lean humans. *Diabetes* 2010; 59: 2160–2163. doi:10.2337/db10-0098
- [68] Rudovich N, Kaiser S, Engeli S et al. GIP receptor mRNA expression in different fat tissue depots in postmenopausal non-diabetic women. *Regul Pept* 2007; 142: 138–145. doi:10.1016/j.regpep.2007.02.006
- [69] Heimbürger SMN, Nielsen CN, Calanna S et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide induces lipolysis during stable basal insulin substitution and hyperglycaemia in men with type 1 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 142–147
- [70] Kim SJ, Nian C, Karunakaran S et al. GIP-overexpressing mice demonstrate reduced diet-induced obesity and steatosis, and improved glucose homeostasis. *PLoS One* 2012; 7: e40156. doi:10.1371/journal.pone.0040156
- [71] Campbell JE, Beaudry JL, Svendsen B et al. GIPR Is Predominantly Localized to Nonadipocyte Cell Types Within White Adipose Tissue. *Diabetes* 2022; 71: 1115–1127
- [72] Kim KS, Seeley RJ, Sandoval DA. Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 185–196
- [73] 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* 2003; 88: 2719–2725
- [74] Schirra J, Wank U, Arnold R et al. Effects of glucagon-like peptide-1(7–36)amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. *Gut* 2002; 50: 341–348. doi:10.1136/gut.50.3.341
- [75] Zhang Q, Delessa CT, Augustin R et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021; 33: 833–844 e835. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.015
- [76] Samms RJ, Christe ME, Collins KA et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest* 2021; 131. doi:10.1172/JCI146353
- [77] Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor-Expressing Cells in the Hypothalamus Regulate Food Intake. *Cell Metab* 2019; 30: 987–996 e986. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.013
- [78] NamKoong C, Kim MS, Jang BT et al. Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 247–252. doi:10.1016/j.bbrc.2017.06.031
- [79] Borner T, Geisler CE, Fortin SM et al. GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes* 2021; 70: 2545–2553. doi:10.2337/db21-0459
- [80] Costa A, Ai M, Nunn N et al. Anorectic and aversive effects of GLP-1 receptor agonism are mediated by brainstem cholecystokinin neurons, and modulated by GIP receptor activation. *Mol Metab* 2022; 55: 101407. doi:10.1016/j.molmet.2021.101407
- [81] Bergmann NC, Gasbjerg LS, Heimbürger SM et al. No Acute Effects of Exogenous Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide on Energy Intake, Appetite, or Energy Expenditure When Added to Treatment With a Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 588–596. doi:10.2337/dc19-0578
- [82] Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL et al. Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: 33–45
- [83] Willms B, Werner J, Holst JJ et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7–36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 327–332. doi:10.1210/jcem.81.1.8550773
- [84] Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ et al. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011; 60: 1561–1565. doi:10.2337/db10-0474
- [85] 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* 2015; 38: 1263–1273. doi:10.2337/dc14-1984
- [86] Meier JJ, Schenker N, Kahle M et al. Impact of insulin glargine and lixisenatide on beta-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized open-label study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1625–1629
- [87] Meier JJ, Goetze O, Anstipp J et al. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E621–625
- [88] 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* 2013; 36: 3346–3352
- [89] 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* 2013; 56: 965–972
- [90] Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10–18
- [91] Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111–1119. doi:10.1007/s00125-002-0878-6
- [92] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–110
- [93] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
- [94] Nauck MA, Kleine N, Orskov C et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–744. doi:10.1007/BF00401145
- [95] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; 65: 1251–1261
- [96] Heise T, Mari A, DeVries JH et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 418–429. doi:10.1016/S2213-8587(22)00085-7
- [97] Thomas MK, Nikoioenejad A, Bray R et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 388–396. doi:10.1210/clinem/dgaa863
- [98] Lee CL et al. Weekly dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide monotherapy improved markers of islet cell function and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes (SURPASS-1). Presented at EASD 2021. 2021
- [99] Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 225. doi:10.1186/s12933-021-01412-5