

ARTICOLO ORIGINALE

GIP e “concetto incretinico”. Una breve storia

GIP and “incretin concept”. A brief tale

Umberto Goglia¹, Riccardo Fornengo²

¹ Specialista Ambulatoriale Interno Convenzionato, SC Diabetologia Territoriale, ASL CUNEO 1. ² SSD Diabetologia, ASL TORINO 4.

Corresponding author: umberto.goglia@gmail.com

Abstract

In recent times we observed a portentous acceleration of therapeutic options in the pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. The main basic research lines showed three specific pathophysiological rational pathways: 1) the mechanism of insulin-resistance, 2) the glycosuric effect SGLT2-mediated and 3) incretin axis. The De Fronzo “Banting Lecture” documented in a meticulous manner the new holistic vision of pathophysiological mechanisms involved in diabetes, with the individuation of the celebrated “omnious octet”. In this report we showed a hystorical research since the primordial scientific experiments of the Seventeenth Century by Johann Conrad Brunner, the first individuation of the secretin in 1902 by Byliss and Sterling, the absolutely first hormone described, the identification and the molecular characterization of incretins and GIP in 1970s, with the prominent role of John Carvin Brown’s research, and next elucidation of the metabolic pathways of entero-insular axis. Our intention is to offer a rational contribution and a hystorical perspective to better understand this topic, perhaps the most exciting and controversial in the last decades.

KEY WORDS incretins; GIP; entero-insular axis; hystorical perspective; pathophysiological mechanisms; glucose control.

Riassunto

Nelle ultime decadi siamo testimoni di una portentosa accelerazione dell’armamentario terapeutico disponibile per il trattamento delle persone con diabete mellito di tipo 2. I principali filoni di ricerca hanno seguito tre meccanismi fisiopatologici riconosciuti della patologia: 1) il meccanismo dell’insulino-resistenza, 2) l’effetto glicosurico mediato dagli SGLT2-inibitori, 3) la modulazione dell’asse incretinico. In una ormai storica “Banting Lecture”, Ralph De Fronzo ha documentato con metodologica precisione l’insieme dei meccanismi coinvolti nella patogenesi e nella fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2, individuando il celebre “ottetto infausto”. Scopo di questo lavoro è di offrire una rassegna storica che, partendo dai primi esperimenti del XVII secolo di



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Goglia U, Fornengo R. GIP e “concetto incretinico”. Una breve storia. JAMD 26:184-192, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Johann Conrad Brunner, e passando per le scoperte di Byliss e Sterling, che per primi avevano identificato la secretina e coniato il termine “ormone”, focalizza i passi e le scoperte nevralgiche degli anni Settanta sul GIP e sulla sua caratterizzazione, inserito nelle informazioni sull'intero asse entero-insulare, con l'apporto preminente di John Carvin Brown, sino ai giorni nostri. Questo lavoro offre un contributo di conoscenza in una prospettiva storica, di quello che va delineandosi come uno degli argomenti più complessi e controversi degli ultimi tempi.

PAROLE CHIAVE incretine; GIP; asse entero-insulare; prospettiva storica; meccanismi fisiopatologici; controllo glicemico.

Premessa ed inquadramento storico

Gli ultimi anni sono stati testimoni di una accelerazione portentosa nell'accrescimento delle opzioni terapeutiche per la gestione farmacologica del DM2. I principali filoni di ricerca hanno avuto come base razionale fisiopatologica tre principali modalità d'azione che partecipano al mantenimento della omeostasi glucidica: a) il meccanismo della insulino-resistenza b) il meccanismo della induzione della glicosuria c) il meccanismo incretinico.

Nel 2008 furono assegnati al Prof. De Fronzo il “Banting Award” da parte dell'American Diabetes Association (ADA) ed il “Claude Bernard Award” da parte della European Association for the Study of Diabetes (EASD). Nella sua “Banting Lecture”⁽¹⁾ Ralph De Fronzo ripercorre la storia delle informazioni raccolte sulla fisiopatologia del DM2, partendo dal modello a tre principali attori (denominato “triumvirato”), ovvero *pancreas*, *fegato* e *muscolo*, e ponendo come uno dei principali *primum movens* dell'iperglicemia il meccanismo dell'insulino-resistenza, associata – oltre che ad un corteo di geni predisponenti – al sovrappeso/obesità ed alla inattività fisica (Figura 1). Questo modello è suffragato dagli studi del gruppo del Prof. Felberg, che ha mostrato come esista una specifica relazione tra soggetti normoglicemici (magri ed obesi), obesi affetti da alterata tolleranza ai carboidrati (IGT), obesi diabetici ad elevato livello di insulina e a bassa insulina. Ebbene in tali soggetti si osserva la tipica “curva di Starling” della secrezione insulinica, mentre si riduce in maniera molto evidente l'uptake di glucosio insulino-mediato già nei soggetti obesi con IGT, a livelli paragonabili a quelli dei soggetti obesi con DM2 (Figura 2).

Dal modello del triumvirato si è passati nel corso degli anni ad un modello nel quale altri organi partecipano alla omeostasi glicemica, sino a costituire quello che viene definito *ominous octet* (“infausto ottetto”), dimostrando che a livello pancreatico esiste un coinvolgimento sia delle beta-cellule [1] sia delle alfa-cellule [2], del cervello [3] in termini di una sorta di “resistenza” all'azione anoressizzante centrale dell'insulina, del muscolo [4], del fegato [5], del tessuto adiposo [6], del rene [7], ed infine del sistema gastroenterico [8], nei termini di “effetto incretinico” (Figura 3).

Già nel 1991, De Fronzo, insieme ad Eleuterio Ferrannini, mostrarono come l'insulino-resistenza fosse una base fisiopatologica comune in altri principali fattori di rischio cardiovascolari, come l'obesità, l'i-

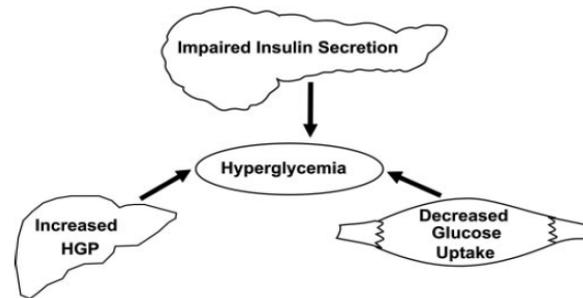


Figura 1 | Patogenesi del diabete tipo 2: il Triumvirato. Tratta da: ⁽¹⁾.

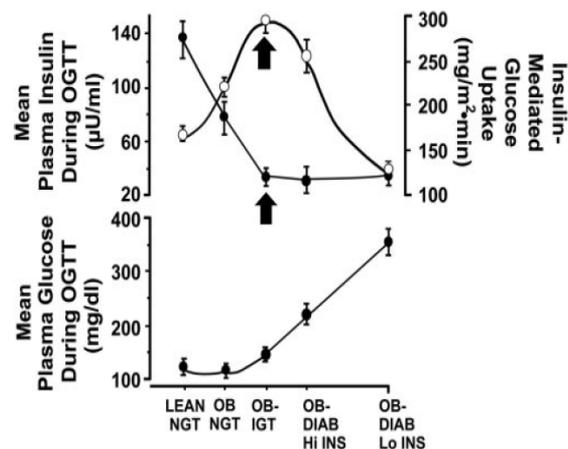


Figura 2 | Storia naturale del diabete tipo 2. In basso: valori glicemici medi durante una OGTT in soggetti normoglicemici (NGT) magri e obesi, con alterata tolleranza al glucosio (IGT) obesi e con diabete manifesto. In alto: la risposta insulinica segue la classica curva di Starling del pancreas (○); uptake del glucosio insulino-mediato (●). Tratta da: ⁽¹⁾.

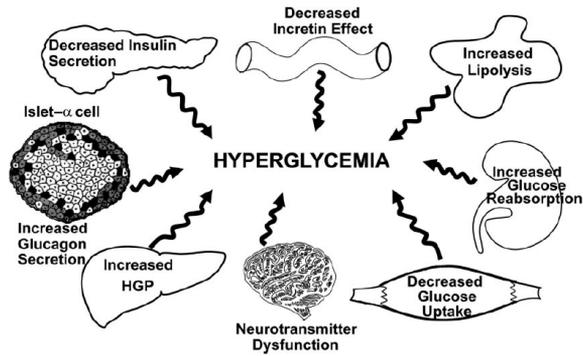


Figura 3 | Patogenesi del diabete tipo 2: l'infausto ottetto (ominous octet). Tratta da: ⁽¹⁾.

ipertensione, la dislipidemia e la patologia aterosclerotica⁽²⁾.

Grazie al poderoso lavoro scientifico di Carl Ronald Kahn presso il Joslin Diabetes Center negli anni ottanta e novanta, sui meccanismi molecolari dell'insulina e del suo recettore, interesse sempre maggiore si è accresciuto circa le molecole coinvolte con la insulino-resistenza⁽³⁾. In tale contesto lo studio degli inibitori del PPAR-gamma (tiazolidinioni) ha portato alla identificazione del rosiglitzone e del pioglitazone, con potente attività normoglicemizzante e di azione sul tessuto adiposo^(4,5). In seguito allo studio DREAM⁽⁶⁾, dal quale era emerso un rischio di scompenso cardiaco dopo assunzione di rosiglitazone, le autorità regolatorie governative (Food and Drug Administration in primo luogo) avevano richiesto ai ricercatori una maggiore attenzione sulla sicurezza cardiovascolare nella valutazione di nuove molecole. Questo nuovo approccio è stato propedeutico alla esplosione di quelli che ancora oggi vengono ricordati come le due pietre miliari per le due classi di farmaci innovativi. Lo studio EMPAREG OUTCOME per il glicosurico empaglifozin, e lo studio LEADER per l'analogo del GLP1 liraglutide avevano dimostrato per la prima volta come si potesse agire con queste molecole non solo sui target terapeutici, ma anche sugli outcomes cardiovascolari^(7,8).

Da questo momento l'approccio alla malattia diabetica non diventa esclusivamente appannaggio al raggiungimento di un target specifico, ma mirato alla protezione d'organo e di sistema: si passa dal *treat to target* al *treat to benefit*⁽⁹⁾.

Ma come si è passati da una visione pancreatico-centrica, ad una visione più complessa, nella quale anche l'intestino avesse un proprio ruolo determinante?

Un percorso lungo secoli

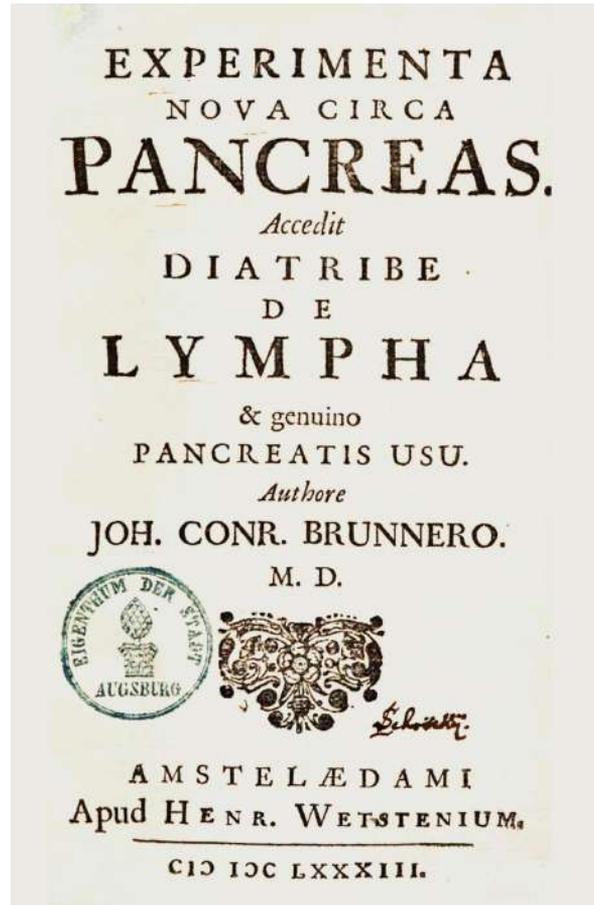
I primi studi sul ruolo della ghiandola pancreatica nell'insorgenza di una sindrome poliurica-polidipsica possono essere fatti risalire agli esperimenti del fisiologo svizzero-tedesco Johann Conrad Brunner (Figura 4), professore di anatomia e fisiologia presso l'Università di Heidelberg, che pubblica nel 1683, in lingua latina, il volume *Experimenta Nova Circa Pancreas* (Figura 5). Il volume, che consta di due parti – trattando anche argomenti sul sistema linfatico – raccoglie sette esperimenti descritti in maniera dettagliata sulla modalità di espianto dell'organo pancreatico, e nell'*experimentum 1* (pagina 12) dice: «Miraberis (indignabuntur forfan alii) spectaculum, quod Canis pancreate orbus per tres circiter menses mihi exhibuit... Sed, ne diutius te morer, falvus ille atque sospes ad stuporem usque, ut antea, comedit, bibit, excrementa constituta dejecit, urinam reddidit»⁽¹⁰⁾. Due secoli più tardi fu grazie al lavoro del barone Josef von Mering (1849-1908) e di Oscar Minkowski (1858-1931) che il pancreas venne individuato come organo nevralgico per l'insorgenza di diabete. Questi fisiologi,



Figura 4 | Johann Conrad Brunner (1653-1727).



A



B

Figura 5 | A) Antiporta e B) Frontespizio del volume *Experimenta Nova Circa Pancreas*, 1683, nel quale Brunner mostra i primi esperimenti di espianto pancreatico su animale.

avvalendosi anche dei lavori del piemontese Giovanni Martinotti (1857-1928), effettuarono studi presso i laboratori della Clinica Medica di Strasburgo, sempre espiantando il pancreas da un cane, ed osservarono una sindrome poliurica con urine ricche di zucchero⁽¹¹⁾. Appena dodici anni dopo, il 22 gennaio 1902, i fisiologi W.M. Bayliss ed Ernest H. Starling, inviano una “comunicazione preliminare” sul meccanismo alla base della cosiddetta “Secrezione riflessa periferica del pancreas”⁽¹²⁾. Il giorno successivo, il 23 gennaio, questa rapida comunicazione viene letta ed analizzata da altri scienziati, sicuramente dal vice presidente della Royal Society, il dottor W.T. Blanford, insigne geologo e naturalista, e quindi pubblicata nell’aprile dello stesso anno. L’articolo occupa solo due pagine della rivista, ma è di quelle che segna la storia della fisiologia umana (Figura 6A).

«When the mucous membrane of the jejunum or duodenum is exposed to the action of 0.4 per cent. HCl a body is produced which, when injected in mi-

nimal doses into the blood stream, produces a copious secretion of pancreatic juice. This body... we may term **secretin**... The contact of the acid [chyme] with the epithelial cells of the duodenum causes in them the production of a body (secretin), which is absorbed from the cells by the blood-current, and is carried to the pancreas, where it acts as a specific stimulus to the pancreatic cells, exciting a secretion of pancreatic juice».

L’insieme di questi studi portarono, nel 1905, alla celebre “Croonian Lecture”⁽¹³⁾, dove compare per la prima volta il termine *ormone*, pubblicata su Lancet: «These chemical messengers, however, or **hormones** (from ὁρμάω, I excite or arouse) as we might call them, have to be carried from the organ where they are produced to the organ which they affect by means of the blood stream and the continually recurring physiological needs of the organism must determine their repeated production and circulation throughout the body» (Figura 6).

Se i lavori di Starling posero le basi per l'individuazione di queste nuove sostanze denominate ormoni, è con il lavoro dei fisiologi Jean La Barre ed Eugene Still che vengono mossi i primi passi nello studio della fisiologia della secretina⁽¹⁴⁾.

Nel 1930, sempre utilizzando come modello sperimentale il modello canino, viene pubblicato sull' *American Journal of Physiology* un'altra *milestone* della fisiologia. Rileggere oggi, a distanza di circa 100 anni, l'elegante minimalismo di questo articolo, emoziona ancora per la forza ed il rigore scientifico. Di seguito si riportano le conclusioni degli autori:

"On the Causation of the so-called 'Peripheral Reflex Secretion' of the Pancreas. (Preliminary Communication.)" By W. M. BAYLISS, D.Sc., and ERNEST H. STARLING, M.D., F.R.S. Received January 22.—Read January 23, 1902.
(From the Physiological Laboratory, University College, London.)

Introduction.

It has long been known that the introduction of acid into the duodenum causes a flow of pancreatic juice, and it has been shown recently by Popielski, and by Wertheimer and Le Page, that this flow still occurs after nervous isolation of duodenum and pancreas.

Wertheimer also mentions that the flow can be excited by injection of acid into the jejunum, but not by introduction of acid into the lower part of the ileum.

These authors conclude that the secretion is a local reflex, the centres being situated in the scattered ganglia of the pancreas, or, in the case of the jejunum, in the ganglia of the solar plexus (Wertheimer).

A

THE LANCET,

The Croonian Lectures
ON
THE CHEMICAL CORRELATION OF THE FUNCTIONS OF THE BODY.
Delivered before the Royal College of Physicians of London on June 20th, 22nd, 27th, and 29th, 1905,
By **ERNEST HENRY STARLING, M.D. LOND., F.R.S.,**
FELLOW OF THE COLLEGE; JOUBRELL PROFESSOR OF PHYSIOLOGY, UNIVERSITY COLLEGE, LONDON.

LECTURE I.
Delivered on June 20th.

THE CHEMICAL CONTROL OF THE FUNCTIONS OF THE BODY.

MR. PRESIDENT AND GENTLEMEN,—From the remotest ages the existence of a profession of medicine, the practice of its art and its acceptance as a necessary part of every community have been founded on a tacit assumption that the functions of the body, whether of growth or activity of organs, can be controlled by chemical means; and research by observation of accident or by experiment for such means has resulted in the huge array of drugs which form the pharmacopoeias of various civilised countries and the common armamentarium of the medical profession throughout the world. The practice of drugging rests on the

B

Figura 6 | A) La celebre "Preliminary Communication" (1902) nella quale Bayliss e Starling descrivono la scoperta della secretina. B) Un'altra pietra miliare della fisiologia umana: "The Croonian Lecture" del 1905, nella quale compare per la prima volta il termine "ormone".

«One of us (E.U.S., 1929) described a method of preparing a crude secretin. It consisted of precipitating an acid extract of the fresh duodenum which was a powerful secretagogue but possessed no vaso-dilatin».

Quali sono, quindi, le caratteristiche di questo estratto?

1. Crude secretin may be prepared which is not hypotensive, possesses great potency as a pancreatic secretagogue and contains varying amounts of hypoglycemic substances.
 2. Crude secretin may be fractioned into one part which is only secretagogue and another which will lower the blood sugar.
 3. The hypoglycemic fraction from crude secretin is not hypotensive, is not insulin, and produces hypoglycemia by at least two known factors: 1, stimulation of insulin (most important); and 2, effects of the hypotensive, is preparation per se.
 4. Purified secretin has no effect on the blood sugar.
- Due anni dopo compare per la prima volta il termine "incretina", e cominciano a comparire ipotesi sull'uso di queste sostanze nel trattamento del diabete⁽¹⁵⁾.

È possibile affermare che se i primi 3 decenni del XX secolo hanno visto l'accrescimento delle conoscenze circa i meccanismi fisiologici e fisiopatologici del rapporto tra pancreas ed intestino, le decadi centrali sono state caratterizzate dalla identificazione delle sostanze prodotte dall'intestino stesso e dai sottesi meccanismi biochimici di regolazione.

Questo avanzamento è stato possibile attraverso due innovazioni culturali e metodologiche fondamentali: 1) la scoperta che il l'acido desossiribonucleico (DNA) rappresentasse il materiale genetico trasmissibile come patrimonio genetico cellulare e la successiva messa a punto delle tecniche del DNA-ricombinante, 2) l'affinamento delle tecniche di dosaggio radioimmunologico (RIA), metodica che ha consentito la individuazione di peptidi dell'ordine di pico (10^{-9}) e femto (10^{-10}) molare, proprio applicata al dosaggio dell'insulina.

Il 1964 rappresenta una data cardine nello sviluppo concettuale dei meccanismi fisiopatologici: viene dimostrata la presenza dell'effetto incretinico da due gruppi di ricerca differenti, attraverso il lavoro di McIntyre, pubblicata su *Lancet*⁽¹⁶⁾, e di Elrick e colleghi⁽¹⁷⁾, pubblicata su *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, ovvero della differente risposta insulinica ad un carico orale rispetto alla infusione endovenosa di glucosio.

Gli anni Settanta: scoperta e caratterizzazione del GIP

Gli anni settanta ed ottanta invece hanno prodotto un insieme di informazioni sui singoli peptidi attivi, grazie alla capacità di definizione molecolare proteica più dettagliata.

I lavori di John C. Brown (1938-2016), ricercatore nella University of British Columbia, Vancouver, sono stati determinanti.

Brown è un ricercatore che ha dedicato l'intera sua vita scientifica allo studio degli entero-ormoni. I suoi studi hanno portato prima alla individuazione di un polipeptide con attività enterogastrica ad elevata azione gastro-inibente⁽¹⁸⁾, denominato appunto Gastric-Inhibitory Polipeptide (GIP) e quindi alla determinazione precisa della sequenza amminoacidica⁽¹⁹⁾.

Timothy J. Kieffer, allievo di Raymond Pederson – che fu a sua volta il primo laureando affidato al Dottor Brown – ci racconta che John nel 1964 raggiunse il dott. Donald Magee del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Washington a Seattle, dal quale apprese le tecniche di chirurgia su animali che utilizzò nei propri esperimenti. Proprio durante il periodo di Seattle maturò il celebre lavoro pubblicato su *Journal of Physiology* nel 1970, frutto della stretta collaborazione con ricercatori del Karolinska Institutet, Stoccolma.

Egli dimostrò che un prodotto farmaceutico in commercio, contenente colecistochinina-pancreozima (CCK-PZ), utilizzato per la colelitiasi, contenesse una sostanza a potente azione acido gastrica-inibente. In seguito contattò il Dott. Victor Mutt ed Erik Jorpes del Karolinska, biochimici esperti nella purificazione di proteine, con il convincimento che ci fossero peptidi aggiuntivi biologicamente attivi nella preparazione di CCK-PZ, e da loro fu invitato a Stoccolma per approfondire le ricerche nell'estate del 1968. Dopo un breve ritorno in Canada, John chiese un anno sabbatico per lavorare al Karolinska a stretto contatto con loro ed il famoso *paper* del 1970 è frutto di questa collaborazione tra le due sponde atlantiche^(18,19). Le conclusioni del lavoro, ancora molto caute, sembrano presagire la complessità molti anni più tardi emersa nella comprensione della fisiologia di questo polipeptide «Despite the fact that the polypeptide described here has been demonstrated to possess potent gastric secretory inhibitory activity, reservations must be held as to its physiological status. It must, at the moment, be considered to be

primarily of biochemical interest, until several physiological criteria are satisfied. These should include identification of the material in the bloodstream, and a more complete analysis of the spectrum of the physiological effects».

Il termine attualmente in uso Glucose-insulinotropic peptide, compare in una *review* pubblicata sempre da Brown nel 1988 dal titolo “Enteroinular axis”, capitolo 5 di uno Special Issue di *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* su “Non-insulin-dependent diabetes”. I primi studi sono della coppia Pederson-Brown, risalenti al 1975, e si basano sempre su modelli animali⁽²⁰⁻²²⁾.

Gli anni Ottanta: scoperta e caratterizzazione del GLP1 e definizione dell'effetto incretinico nel DM2

Le principali date da ricordare, durante gli anni '80, sono principalmente tre.

- 1) 1983: identificazione del GLP-1, ad opera di Graeme I. Bell e colleghi che, operanti nei laboratori della divisione di Biologia cellulare e molecolare del gruppo farmaceutico Lilly, dimostrarono che il pre-proglucagone di criceto conteneva la sequenza del glucagone e di due peptidi correlati, denominati appunto Glucagon-like-Peptide-1 e Glucagon-like-Peptide-2⁽²³⁻²⁵⁾.
- 2) 1986: caratterizzazione dell'effetto incretinico nel soggetto diabetico, da parte di Nauck e colleghi della divisione di Gastroenterologia e Metabolismo di Gottingen, nell'ormai citatissimo lavoro pubblicato su *Diabetologia*⁽²⁶⁾.
- 3) 1987: caratterizzazione del GLP-1 come potente ormone insulino-tropico, partecipante al sistema incretinico, e suo utilizzo nei soggetti con diabete mellito⁽²⁷⁾ e ruolo nella riduzione ponderale⁽²⁸⁾.

Ma già il 1982 aveva rappresentato un momento imprescindibile nella comprensione della cronistoria del sistema incretinico, prodromica alla fase che ha permesso l'identificazione delle molecole attive sull'asse entero-insulare. Raufmann e colleghi dimostrano che il veleno di un grosso sauro velenoso, denominato lucertola perlinata o Mostro di Gila (fiume dell'Arizona), presenta una potente azione pancreatico-secretrice⁽²⁹⁾. Tra i peptidi individuati la exendina-4 ed il suo recettore risultano fondamentali in tal ruolo, e quindi tra le moleco-

le incretiniche, la forma troncata di GLP-1(7-35) mima l'azione della exendina-4. Da questo momento nascono gli analoghi delle molecole incretiniche, agenti come agonisti recettoriali (receptor agonists) e gli inibitori della dipeptyl-dipeptidasi-4 (DPP-4), enzima chiave nel metabolismo di questi ormoni⁽³⁰⁻³²⁾.

Possiamo quindi suddividere la storia della scoperta delle incretine e del loro ruolo nel determinare l'omeostasi glicemica in quattro principali momenti (Tabella 1).

Fase pionieristica (1889-1932), ovvero dalla individuazione del pancreas come organo del diabete alla nascita del termine "incretina", nella quale vengono poste le basi anatomiche e vengono compiuti i primi passi nella definizione del ruolo degli organi coinvolti.

Fase identificativa (1960-1982), nella quale vengono individuate le principali molecole gastrointestinali

che regolano e modulano la glicemia, tra le quali il GIP ed il GLP1.

Fase patogenetica (1986-in corso) nella quale viene meglio definito il meccanismo dell'effetto incretinico nella patogenesi del diabete mellito ed il ruolo fisiologico e fisiopatologico delle molecole coinvolte. *Fase farmacologica* (1993 - in corso) nella quale sulla scorta delle scoperte sulla patogenesi dell'iperglicemia, vengono individuate le molecole che possono agire in maniera normo-glicemizzante nel controllo del diabete mellito.

La storia successiva è sotto i nostri occhi.

Grazie all'opera di alcuni dei protagonisti della ricerca sui meccanismi fisiologici e patologici del sistema incretinico, dal XVII secolo ai nostri giorni (Figura 7), l'ottetto di De Fronzo si definisce sempre con maggiore chiarezza. Molto è stato descritto, ma ancora numerosi sono i meccanismi da elucidare nel contesto fisiologico e fisiopatologico. Siamo di

Tabella 1 | Le fasi in cui è possibile dividere le tappe scientifiche principali che hanno condotto alla conoscenza del sistema incretinico e del suo ruolo nella patogenesi del diabete mellito tipo 2.

Fase	Autore	Scoperta	Anno	Referenza
Fase pionieristica (1683 - 1932)	Johann Conrad Brunner	Ruolo del pancreas – descrizione ma mancata associazione con diabete	1683	10
	Mering e Minkowski	Individuazione del Pancreas come l'“organo del diabete”	1889	11
	Bayliss e Starling	Scoperta del primo ormone: la secretina	1902	12
	Starling	Scoperta di un ormone intestinale che stimola il pancreas	1905	13
	La Barre e Still	Scoperta di un ormone intestinale insulino-tropico	1930	14
	La Barre	Nascita del termine “incretina”	1932	15
Fase identificativa (1960 - 1983)	McIntyre et al. and Elrick et al.	Dimostrazione del meccanismo incretinico glucosio-dipendente	1964	16,17
	John C. Brown et al	Purificazione di un polipeptide con attività entero-gastrica	1970	18
	John C. Brown and Jyll R. Dryburgh	Identificazione del GIP	1971	19
	Raufmann et al.	Scoperta di peptidi attivi di Gila Monster	1982	29
	Bell et al	Identificazione del GLP-1	1983	23
Fase patogenetica (1986 - in corso)	Nauck et al.	Ridotto effetto incretinico in DM2	1986	26
	Mojsow et al. Holst et al.	GLP-1 come incretina	1987	24,25
Fase farmacologica (1993 - in corso)	Nauck et al.	Effetto normoglicemizzante di infusione di GLP1	1993	27
	Larsen et al.	Definizione di NN2211 (liraglutide)	2001	28
	Deacon	Definizione di MK-431 (sitagliptin)	2005	30
	Glaesner et al.	Definizione di LY2189265 (dulaglutide)	2010	31
	Frias et al	Definizione di LY3298176 (Tirzepatide)	2018	32



A

B

C

Figura 7 | Alcuni tra i principali protagonisti della scoperta e caratterizzazione dell’asse entero-insulare, denominato “sistema incretinico”, e della fisiopatologia del diabete mellito tipo 2. A) Ernest Henry Starling (1866-1927). B) Michael Albrecht Nauck. C) Ralph DeFronzo.

fronte ad una sfida sempre più entusiasmante, che con la manipolazione farmacologica sta conducendo la clinica a risultati sul controllo glicometabolico e sul bilancio energetico prima di oggi del tutto insperati, offrendo armi efficaci ad affrontare quella che si mostra sempre maggiormente come una tra le emergenze pandemiche più devastanti del prossimo futuro.

Bibliografia

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58:773-795. doi:10.2337/db09-9028, 2009.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3):173-194. doi: 10.2337/diacare.14.3.173, 1991.
3. Kahn CR., Goldstein BJ. Molecular Defects in insulin action. *Science* 7; 245:13. doi: 10.1126/science.2662406, 1989.
4. Hiragun A, Sato M, Mitsui H. Preadipocyte differentiation in vitro: Identification of a highly active adipogenic agent *J Cell Physiol* 134(1):124-30. doi: 10.1002/jcp.1041340115, 1988.
5. Colca JH and Morton DH in *New Anti diabetic Drugs* (Bailey, C.J., and Flatt, P.H. eds) 255-261, Smith-Gordon: New York, 1990.
6. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368(9541):1096-105. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8, 2006.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular

Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 373 (22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720, 2015.

8. Marso SP, Gilbert HD, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827, 2016.

9. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033, 2018.

10. Brunner JC, *Experimenta nova circa Pancreas*. Amstelod. 1683

11. Mering JV and Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 26, 371-387, 1890.

12. Bayliss WM and Starling EH. On the Causation of the so-called ‘Peripheral Reflex Secretion’ of the Pancreas. (Preliminary Communication.)” *Proceedings of the Royal Society of London* 4:352-353, 1902.

13. Starling EH The Croonian Lectures: On the chemical correlation of the functions of the body *Lancet* 2: 2339-2341, 1905.

14. La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of secretin. III. Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *Am J Physiol* 91:649-653, 1930.

15. La Barre J. Sur les possibilités d’un traitement du diabète par l’incrétine. *Bull Acad Royal Med Belg* 12:620-634, 1932.

16. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DA. New interpretation of oral glucose tolerance. *The Lancet* 2:20-21, 1964.

17. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1076-1082. doi: 10.1172/JCI105685, 1964.

18. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptidedemonstrating enterogastrone activity. *J Physiol*; 209:57-64. doi: 10.1113/jphysiol.1970.sp009155, 1970.

19. Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem.*; 49:867–872. doi: 10.1139/o71-122, 1971.
20. Kieffer TJ. In Memoriam - John C. Brown, PhD, DSc, FRSC, 1938–2016: Discoverer of GIP and Motilin. *Gastroenterology* 153:1169–1171. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.037, 2017.
21. Brown JC Enteroinsular axis. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism Volume 2, Issue 2, May*, 359-373, 1988.
22. Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiologic release and insulinotropic action in the dog. *Diabetes* 24(12):1050-1056. doi: 10.2337/diab.24.12.1050, 1975.
23. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302:716–718. doi: 10.1038/302716a0, 1983.
24. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 79:616–619. doi: 10.1172/JCI112855, 1987.
25. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagonlike peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 211:169–174. doi:10.1016/0014-5793 (87) 81430-8, 1987.
26. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes *Diabetologia* 29 (1):46-52. doi: 10.1007/BF02427280, 1986.
27. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36(8):741-744. doi: 10.1007/BF00401145, 1993.
28. Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes* 50 (11):2530-2539. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2530, 2001.
29. Raufman JP, Jensen RT, Sutliff VE, Pisano JJ et al. Actions of Gila monster venom on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Am J Physiol* 242(5):G470-474. doi: 10.1152/ajpgi.1982.242.5.G470, 1982.
30. Deacon CF MK-431 (Merck) *Curr Opin Investig Drugs* 6 (4):419-426, 2005.
31. Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 26(4):287-296. doi: 10.1002/dmrr.1080, 2010.
32. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME et al Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 7; 92 (10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8, 2018.