



Novità terapeutiche nel diabete di tipo 2 e nell'obesità: duplici e triplici agonisti GLP-1/GIP/Glucagone

Edoardo Mannucci¹

Accettato: 24 gennaio 2022 / Pubblicato online: 25 maggio 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Introduzione

Gli agonisti del *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), grazie alla loro capacità di ridurre efficacemente la glicemia senza indurre ipoglicemia, di determinare calo ponderale e di diminuire l'incidenza di malattie cardiovascolari e la mortalità, sono diventati parte essenziale della terapia del diabete di tipo 2 e dell'obesità. Il GLP-1 è però soltanto uno dei componenti della famiglia delle incretine, ormoni gastrointestinali prodotti nella fase postprandiale, capaci di stimolare la secrezione di insulina in maniera glucosio dipendente. Un altro importante componente della classe è il *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (GIP), prodotto principalmente a livello duodenale, che sembra avere un ruolo ancora maggiore del GLP-1 nella stimolazione della secrezione insulinica nella fase post-prandiale [1].

GIP

Il profilo di azione del GIP non è sovrapponibile a quello del GLP-1 (Tabella 1): il GIP sembra avere effetti maggiori del GLP-1 sulla secrezione insulinica e sulla sensibilità insulinica a livello periferico ma con minori effetti sulla secrezione di glucagone e sul peso corporeo; inoltre, non induce nausea ma potrebbe avere addirittura effetti anti-emetici [2]. Sembra quindi logico, per la terapia del diabete, provare a combinare la stimolazione del recettore del GIP e quella del GLP-1, sviluppando molecole agoniste nei confronti di ambedue. D'altro canto, è stato osservato che la stimolazione cronica del recettore del GIP, contrariamente a quando avviene per il GLP-1, determina un certo grado di

down-regulation recettoriale, per cui l'effetto finale del doppio agonista GLP-1/GIP potrebbe essere determinata per la maggior parte dell'azione agonista sul GLP-1 [3].

Studi in progress

Sono attualmente in fase di sviluppo clinico vari doppi agonisti GLP-1/GIP. La prima molecola di questa classe, la tirzepatide (a dosi di 5–15 mg alla settimana), si è mostrata ancora più efficace nella riduzione dell'emoglobina glicata rispetto all'agonista GLP-1 semaglutide 1 mg, con una simile tollerabilità [4]. Questo fa della tirzepatide il farmaco più efficace in assoluto sull'emoglobina glicata tra quelli utilizzati nella terapia del diabete di tipo 2. Inoltre, in maniera non del tutto prevedibile e con meccanismi ancora non chiari, tirzepatide è risultata più efficace di semaglutide anche nella riduzione del peso corporeo (Tabella 2), suggerendo che i doppi agonisti GLP-1/GIP potrebbero essere un'opzione interessante anche nella terapia dell'obesità, oltre che del diabete di tipo 2. In un ulteriore trial randomizzato, si è valutato l'effetto di tirzepatide sul rischio cardiovascolare in pazienti ad alto rischio, con risultati incoraggianti [5]. È attualmente in corso un trial di grandi dimensioni per verificare gli effetti della molecola sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Il recettore del GLP-1 presenta una discreta omologia strutturale anche con il recettore del glucagone; è quindi tecnicamente possibile sviluppare molecole dotate di azione agonista sia sul recettore del GLP-1 che su quello del glucagone. In teoria, farmaci di questo genere potrebbero essere molto utili per la terapia dell'obesità, dato che sia il GLP-1 che il glucagone provocano perdita di peso. Assai più incerto è l'effetto di un doppio agonista GLP-1/glucagone sulla glicemia, che viene ridotta dal GLP-1 ma aumentata dal glucagone. I risultati dei primi trial di efficacia [6] indicano che in pazienti obesi con diabete di tipo 2 i doppi agonisti GLP-1/glucagone determinano una perdita di peso significativamente ampia, almeno a breve termine, associata a

Proposto da M. Mannelli, F. Ferrai, L. Malandrino.

✉ E. Mannucci
edoardo.mannucci@unifi.it

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "M. Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Tabella 1 Effetti biologici di GIP e GLP-1

Organo/cellula bersaglio	Funzione	GIP	GLP-1
Cellule β pancreatiche	Secrezione insulinica	+++	++
Cellule α pancreatiche	Secrezione di glucagone	+	-
Sistema nervoso centrale	Potenziamento sazietà	=	+++
	Nausea	-	++
Muscolo scheletrico	Sensibilità insulinica	+	=
Tessuto adiposo	Sensibilità insulinica	+	=
Fegato	Sensibilità insulinica	=	+
	Accumulo lipidi intraepatici	=	-

Tabella 2 Confronto tra tirzepatide e semaglutide nello studio SURPASS-2 [4]

	Tirzepatide			Semaglutide
	5 mg	10 mg	15 mg	1 mg
HbA1c a 40 settimane (%)	-2,01	-2,24	-2,30	-1,86
Peso a 40 settimane (kg)	-7,6	-9,3	-11,2	-5,7
Eventi avversi gastrointest. (%)	40,0	46,1	44,9	41,2
Sospensione per nausea (%)	1,3	1,5	0,9	0,9

una moderata riduzione della glicemia. In base ai dati attualmente disponibili, ancora piuttosto parziali, i doppi agonisti GLP-1/glucagone sembrano essere molto promettenti come terapia dell'obesità, mentre la loro efficacia nel trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 è ancora dubbia.

Prospettive e conclusioni

La frontiera della ricerca è verso lo sviluppo di triplici agonisti per i recettori di GLP-1, GIP e glucagone, che combinino tra loro l'efficacia sul diabete di tipo 2 dei duplici agonisti GLP-1/GIP e l'efficacia sull'obesità dei duplici agonisti GLP-1/glucagone. Di queste molecole, ancora in fase iniziale di sviluppo, non sono ancora disponibili risultati di studi clinici nell'uomo. Gli esperimenti su modelli di roditori, però, sono molto incoraggianti: l'effetto sulla glicemia sembra analogo a quello dei doppi agonisti GLP-1/GIP ma con una perdita di peso nettamente superiore. Inoltre, rispetto ai doppi agonisti GLP-1/GIP, i triplici agonisti sembrano più efficaci nella riduzione della steatosi epatica e nella prevenzione del declino cognitivo. È possibile, quindi, che queste molecole abbiano uno sviluppo anche per indicazioni diverse dall'obesità e del diabete.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Firenze within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse L'autore Edoardo Mannucci dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Nauck MA, Meier JJ (2019) GIP and GLP-1: stepsiblings rather than monozygotic twins within the incretin family. *Diabetes* 68:897–900
2. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW (2020) How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 31:410–421
3. Baggio LL, Drucker DJ (2021) Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 46:101090
4. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J et al (2021) Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385:503–515
5. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al (2021) 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* 398:1811–1824

6. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M et al (2018) MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 391:2607–2618

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.