

# Un ormone di vedetta



**È** una sorta di 'vedetta' che non appena si bevono o mangiano carboidrati, segnala al pancreas la necessità di una pronta secrezione di insulina. «Si chiama Glp-1 ed è molto interessante perché agisce a vari livelli 'preparando' l'organismo ad assorbire il glucosio in arrivo con l'ingestione del pasto», spiega Stefano Del Prato, docente e direttore della Scuola di specializzazione in Endocrinologia all'Università di Pisa.

Perché è importante prepararsi. Uno dei segni classici del diabete è la risposta ritardata e insufficiente della produzione di insulina in seguito all'ingestione di carboidrati. Le beta-cellule che nel pancreas producono insulina normalmente aumentano la produzione non appena la glicemia inizia ad aumentare. Anzi, il rilascio di insulina precede l'aumento della glicemia grazie appunto al Glp-1.

Nel diabete i sistemi di segnale precoce come il Glp-1 funzionano male. La pro-

**Si chiama Glp-1 e prepara l'organismo ad accogliere nel modo migliore il glucosio in arrivo: riduce le 'punte' glicemiche, non causa 'ipo' e aiuta a perdere peso. Chi ha il diabete ne produce poco, ma diversi farmaci possono e potranno aumentarne l'efficacia.**

duzione di insulina non 'scatta' subito o lo fa in modo insufficiente, e inoltre aumenta la produzione di glucagone (che alza la glicemia e che il Glp-1 dovrebbe ridurre). Per effetto di questi meccanismi, la glicemia sale in modo eccessivo dopo l'assunzione del pasto comportando quei 'picchi glicemici' che i pazienti con diabete ben conoscono e temono. Il Glp-1 agisce anche sullo stomaco rallen-

tando la digestione. «Questo è importante per mantenere un corretto equilibrio glicemico, perché i carboidrati dovrebbero essere metabolizzati dall'intestino in modo graduale», sottolinea Francesco Purrello, endocrinologo e docente di Medicina interna a Catania. Non a caso si raccomanda alle persone con diabete di inserire nel pasto molte fibre – che pure rallentano la digestione. «Per raggiungere



questo effetto a volte si prescrivono anche dei farmaci», continua Purrello, direttore della Unità operativa complessa di Medicina Interna presso l'Ospedale Garibaldi di Catania-Nesima, «il Glp-1, rallentando lo svuotamento gastrico, rende più graduale la trasformazione dei carboidrati in glucosio nel sangue. Inoltre la precoce sensazione di 'stomaco pieno' fa sì che ci si senta sazi prima. Il Glp-1 ha un effetto anche sui centri che nel cervello generano o ritardano la sensazione di sazietà favorendo una minore introduzione di calorie e quindi facilitando la perdita di peso corporeo».

In sintesi ristabilendo un buon funzionamento del Glp-1 si ottengono effetti in termini sia di riduzione di emoglobina



**Francesco Purrello**, endocrinologo e professore di Medicina interna a Catania, dirige l'Unità operativa complessa di Medicina interna dell'Ospedale Garibaldi-Nesima.

glicata, sia di peso. «Si parla mediamente, di un perdita di 3-5 chili che tende a mantenersi se non addirittura ad aumentare con il passare del tempo», spiega Del Prato, che a Pisa dirige il Centro regionale di riferimento per il diabete dell'adulto.

#### **Non 'ipoglicemizzanti', ma 'anti-iperglicemizzanti'.**

«Dopo la metformina, questi sono gli unici farmaci per il diabete che non producono un aumento di peso e non espongono al rischio di ipoglicemia», continua Stefano Del Prato, «la loro efficacia non è

quindi gravata da effetti collaterali comuni ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Più propriamente dovremmo dire che le incretine (termine che accomuna analoghi e agonisti del Glp-1 e gliptine) sono farmaci 'anti-iperglicemizzanti' e non ipoglicemizzanti. Proprio per questo la loro tollerabilità è molto buona».

Il primo vantaggio ovviamente è il miglioramento delle glicemie che mediamente si traduce in una riduzione di circa un punto percentuale dell'emoglobina glicata. Come detto, per il loro particolare meccanismo d'azione, le incretine hanno un particolare effetto nel ridurre i 'picchi iperglicemici postprandiali' che sembrerebbero avere effetti specifici indipendenti sul rischio di complicanze del paziente diabetico. «Per il medico e ancora più per il paziente è importantissimo il fatto che con le incretine otteniamo risultati importanti senza rischiare l'ipoglicemia», sottolinea Purrello. «I secretagoghi stimolano la beta-cellula a produrre insulina in funzione di quelli che sono i livelli di glucosio: tanta insulina per livelli elevati di glicemia, poca insulina o nulla se le glicemie sono normali o basse. Non c'è quindi rischio di ipoglicemia». Purrello sottolinea il vissuto del paziente che si sente spesso 'malato di ipoglicemia'. «Chi ha avuto una seria ipoglicemia spesso ha timore di ripetere l'esperienza negativa che vive come una perdita di controllo su se stesso», afferma il docente catanese.

Da ultimo è documentato un effetto 'curativo' del Glp-1 sul pancreas. Nella storia naturale del diabete di tipo 2 si nota una graduale riduzione del numero delle beta-cellule. È anche per questo che le cure, con il passare del tempo, devono essere intensificate e il diabete sembra peggiorare.

«Se questi dati fossero confermati anche nell'uomo, agendo sul sistema delle incretine potremmo riuscire a rallentare, o in alcuni casi a invertire questo fenomeno assistendo a episodi di rigenerazio-

ne della massa betacellulare», sottolinea Purrello.

Il Glp-1 ha una vita media molto breve. Nel giro di un paio di minuti il Glp-1 secreto dall'intestino viene distrutto da un enzima chiamato Dpp-4. Al fine di garantire i livelli terapeutici di Glp-1 la ricerca scientifica ha intrapreso tre strade producendo:

– Analoghi del Glp-1: molecole di Glp-1 lievemente modificate per permetterne l'adesione alle proteine del sangue e quindi renderle resistenti all'azione del Dpp-4.

– Agonisti del recettore del Glp-1: molecole di Glp-1 ampiamente modificate, capaci di attivare i recettori del Glp-1 endogeno 'mimandone' gli effetti.

– Le gliptine o inibitori della Dpp-4: enzimi che impediscono l'azione del Dpp-4 permettendo al Glp-1 prodotto dall'intestino di restare in circolo più a lungo.

Le gliptine vengono somministrate per via orale, mentre analoghi e agonisti del Glp-1 vengono iniettati nel tessuto sottocutaneo. L'agonista del recettore viene iniettato due volte al giorno, mentre l'analogo del Glp-1 richiede una sola iniezione al giorno. Il futuro promette iniezioni ancora più diradate (settimanali).

L'obiettivo dei farmacologi è ottenere gli stessi effetti riducendo al minimo il numero di 'punture', «questi sforzi sono i benvenuti perché tutto ciò che può andare incontro alle esigenze reali o percepite del paziente è un vantaggio ma, secondo me, la resistenza psicologica del paziente è più facile da superare di quanto possa sembrare. I risultati in termini di peso e di glicemia sono – soprattutto all'inizio – veloci e visibili tanto che quando ho pensato di prescrivere queste iniezioni solo per un breve tempo, ho avuto difficoltà a toglierle», commenta Purrello.

Come molti farmaci anche questi possono avere effetti clinicamente non significativi ma soggettivamente spiacevoli



**Stefano Del Prato**, professore di Endocrinologia e Direttore della Scuola di specializzazione in Endocrinologia all'Università di Pisa dove dirige il Centro regionale di riferimento per il diabete dell'adulto.

(nausea o senso di pesantezza allo stomaco) dovuti al rallentamento della digestione. Peraltro, questi effetti collaterali «possono essere ridotti introducendo i farmaci con gradualità nelle prime settimane», conclude Del Prato.

Il Glp-1 è un ormone prodotto naturalmente dall'intestino e rilasciato in misura insufficiente nella persona con diabete. Il Glp-1 'prepara' l'organismo ad accogliere i carboidrati agendo a quattro livelli:

- pre-avvertendo la cellula beta del pancreas in modo che si prepari a produrre una sufficiente quantità di insulina
  - pre-avvertendo la cellula alfa del pancreas in modo che si riduca la produzione di glucagone e il fegato smetta di rilasciare glucosio nel sangue
  - rallentando il processo di digestione in modo che il transito dei carboidrati nell'intestino risulti graduale
  - attivando nel cervello i centri della sazietà il Glp-1 ha una vita media molto breve: poche decine di minuti, perché rapidamente distrutto dall'enzima Dpp-4.
- Al fine di garantire sufficienti livelli di questo importante ormone nel sangue le terapie prevedono:
- pillole di inibitori dell'enzima che distrugge il Glp-1 preservandolo in circolo (gliptine)
  - iniezione di sostanze simili al Glp-1 (agonisti) che resistono all'azione distruttiva del Dpp-4 e che mimano l'azione del Glp-1
  - iniezioni di Glp-1 manipolato in modo che si leghi alle proteine in circolo e che lo proteggano dalla distruzione da parte del Dpp-4.

Nel prossimo futuro forme iniettabili di analoghi del Glp-1 potrebbero essere somministrare una volta alla settimana.