

a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

### ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

#### Il Diabete n. 1/2015

Francesco Giorgino, Anna Leonardi

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

### ARTICOLO N. 1

A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents  
– Un peptide monomerico triagonista razionalmente disegnato corregge l'obesità e il diabete nel roditore

Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, Chabenne J, Zhang L, Habegger KM, Fischer K, Campbell JE, Sandoval D, Seeley RJ, Bleicher K, Uhles S, Riboulet W, Funk J, Hertel C, Belli S, Sebokova E, Conde-Knape K, Konkar A, Drucker DJ, Gelfanov V, Pfluger PT, Müller TD, Perez-Tilve D, DiMarchi RD, Tschöp MH.

Nat Med. 2015 Jan; 21(1): 27-36.

L'obesità e il diabete di tipo 2 sono un grave problema di sanità pubblica e i tassi di incremento che li caratterizzano stanno facendo diventare la più grande epidemia dei tempi moderni. L'impatto economico collegato è anch'esso in costante aumento. È pertanto necessario individuare un efficace intervento terapeutico perché le modifiche dello stile di vita si sono dimostrate in gran parte inefficaci. Ad oggi non sono stati individuati farmaci potenti e sicuri in grado di promuovere una significativa perdita di peso e di migliorare il quadro metabolico; nello specifico molti di questi farmaci sono rivolti verso un singolo bersaglio molecolare e sono risultati inadeguati o poco sicuri quando usati per lunghi periodi. Nuove terapie multimolecolari sono emerse come candidati clinicamente promettenti in grado di bloccare questa epidemia; queste terapie, basate su singole molecole peptidiche che integrano le azioni complementari di più ormoni endogeni metabolicamente correlati, sono risultate più efficaci sulla perdita di peso.

In questo lavoro gli Autori hanno indagato gli effetti benefici sul metabolismo di un nuovo triagonista monomerico che modula simultaneamente i recettori del glucagone, del GLP-1 e del GIP. Glucagone, GLP-1 e GIP sono tre distinti ormoni enteroinsulari con azione complementare, ma anche opposta, sulla regolazione dell'energia e dell'omeostasi glicemica. Gli stessi Autori, in studi condotti precedentemente, avevano individuato due coagonisti: uno rivolto verso i recettori del glucagone e del GLP-1 capace di ridurre il peso corporeo attraverso un'azione coordinata termogenica e anorezzizzante attribuita rispettivamente al glucagone e al GLP-1, e l'altro rivolto verso i recettori del GLP-1 e del GIP in grado di migliorare il compenso glicometabolico, ridurre il peso corporeo con minor incidenza di effetti collaterali gastrointestinali in studi preclinici, così come i livelli di HbA1c in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 scompensato.

Il nuovo triagonista unimolecolare qui presentato è un ibrido dei tre ormoni; dimostra di essere in grado di ridurre il peso corporeo, di modulare il controllo glicemico e di revertire la steatosi epatica in modelli sperimentali di obesità, e in misura maggiore rispetto ai doppi agonisti GLP-1/

glucagone e GLP-1/GIP, come si può osservare nella figura 1. L'effetto ottenuto con il triplo agonista è paragonabile in termini di perdita di peso e controllo glicemico a quello dei co-agonisti GLP-1/glucagone e GIP/glucagone, ma sostanzialmente sono richieste dosi inferiori che non possono essere attribuite a differenze di farmacocinetica. Il triagonista risulta più efficace sulla riduzione del peso e della composizione corporea rispetto alle molecole precedentemente individuate e che agiscono solo su due recettori, e questa maggiore efficacia è probabilmente legata da una parte all'azione del glucagone che incrementa la spesa energetica e regola il metabolismo dei lipidi a livello epatico, effetti che in parte sembrerebbero essere determinati dall'induzione dell'FGF-21 da parte del glucagone, e dell'altra all'azione del GLP-1, che riduce l'apporto calorico e migliora il controllo della glicemia, e del GIP, che potenzia l'effetto incretinico e blocca l'effetto diabetogeno legato al glucagone.

Questo studio preclinico suggerisce che questa strategia farmacologica potrebbe rappresentare in futuro una opportunità terapeutica utile nel trattamento dell'obesità e dei disturbi metabolici ad essa correlati fornendo maggiore efficacia e sicurezza con minore probabilità di disturbi gastrointestinali, effetti avversi comuni a tutti gli analoghi del GLP-1.

## ARTICOLO N. 2

### Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial – Effetti del controllo glicemico intensivo sulla cardiopatia ischemica: analisi dei risultati dello studio randomizzato controllato ACCORD

Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Booth GL, for the ACCORD Study Group.

**Figura 1** ◆ I benefici del triagonista unimolecolare sono maggiori rispetto a quelli dei coagonisti GLP-1/glucagone o GIP/glucagone. Effetti sul peso corporeo (a), sull'introito calorico (b) e sulla glicemia (c) di topi maschi DIO trattati giornalmente con una soluzione controllo o con un doppio coagonista (GLP-1/glucagone o GIP/glucagone) o con il triagonista GLP-1/GIP/glucagone. \*\*\*\*: p<0,05 coagonisti o triagonista vs. controllo; #: p < 0,001 triagonista vs. coagonisti. Mod. da Finan B et al., Nat Med 2015

