GLP agonisti: Cosa sono,Come agiscono e perché affascinano ricercatori e clinici

Data 12 gennaio 2025
Categoria metabolismo

- Le molteplici azioni- le possibili utilizzazioni terapeutiche- il promettente futuro-

Il grandissimo successo della Semaglutide utilizzata con ottimi risultati nel trattamento della obesità grave ha attirato la attenzione dei “media”mondiali su una nuova classe di farmaci (la semaglutide è un farmaco “agonista”dei peptidi ad azione glucagonica nei recettori GLP: “Glucagon Like Peptide ” si può infatti tradurre con “Peptidi ad azione simil-Glucagonica).
Questi nuovi farmaci hanno dimostrato inaspettate proprietà terapeutiche ed hanno anche suggerito possibili nuovi meccanismi fisiopatologici.
In questa pillola forniremo al lettore una stringata sintesi su queste nuove conoscenze in modo da consentirgli di seguire questo promettente campo della ricerca clinica- fisiopatologica- farmacologica: procederemo quindi con uno schema Domanda-Risposta invitando il lettore a consultare almeno la bibliografia che segnaliamo.

Per quale motivo i GLP sono stati denominati con questo acronimo?: I GLP (Glucagone-Like Peptides) sono stati così denominati perché la loro struttura chimica e funzione biologica mostrano somiglianze con il glucagone, un ormone pancreatico coinvolto nella regolazione del metabolismo glucidico. "Glucagone-like" significa "simile al glucagone" poiché questi peptidi condividono una certa omologia nella sequenza amminoacidica con il glucagone. "Peptide" si riferisce alla loro natura di piccole catene proteiche. I GLP derivano dal proglucagone, un precursore proteico sintetizzato nel pancreas e nell'intestino. Nel pancreas, il proglucagone viene processato per produrre glucagone. Nell'intestino, invece, viene processato in modo diverso, dando origine a GLP-1 e GLP-2.

Cosa sono i GLP (Glucagon-Like-Peptide?): Sono ormoni intestinali che svolgono varie azioni tra i quali la regolazione della glicemia, ma anche altre importanti azioni non tutte conosciute. **Ne sono stati identificati due tipi Tipo1 e Tipo2:** dato che il Tipo2 sembra avere solo una azione limitata all’intestino, di cui tutela la mucosa migliorando assorbimento degli alimenti, dedicheremo la nostra attenzione ai GLP Tipo1= GLP1 che destano grande interesse per le molteplici importanti azioni.

Glucagon-Like Peptide 1 –GLP1: in che organi agisce e che funzioni ha?

****Pancreas:** Il GLP-1 stimola la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas, facilitando l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Riduce inoltre la secrezione di glucagone, un ormone che normalmente aumenta i livelli di glucosio nel sangue.

****Stomaco:** Rallentamento dello svuotamento gastrico: Il GLP-1 rallenta il passaggio del cibo dallo stomaco all'intestino, contribuendo a una maggiore sensazione di sazietà e riducendo l'appetito.

****Sistema cardiovascolare:**
Gli effetti documentati sono: 1.Miglioramento della funzione endoteliale. I GLP-1 migliorano la salute dell'endotelio vascolare, che è cruciale per la regolazione del flusso sanguigno e della pressione arteriosa.
2.Riduzione dell'infiammazione: Questi peptidi hanno effetti anti-infiammatori che possono contribuire a stabilizzare le placche aterosclerotiche e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.
3.Inibizione dell'aggregazione piastrinica: I GLP-1 stimolano la sintesi di ossido nitrico, che inibisce l'aggregazione piastrinica, diminuendo così il rischio di trombosi.
4. Effetti clinici: Alcuni studi hanno documentato una riduzione di eventi cardiovascolari avversi maggiori del 14% ed una diminuzione della mortalità per tutte le cause del 12% nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con agonisti del GLP-1.

****Reni:Protezione renale:** I GLP-1 hanno mostrato effetti protettivi sui reni, contribuendo a ridurre la progressione della malattia renale diabetica attraverso meccanismi che includono la diminuzione della pressione intraglomerulare e la riduzione dell'infiammazione. I GLP-1 inoltre riducono il rischio di complicanze renali legate al diabete, come la proteinuria e l'insufficienza renale.

****Cervello:**: 1.Neuroprotezione e miglioramento della funzione cognitiva. 2.Regolazione della neuro- infiammazione tramite riduzione della attivazione delle cellule microgliali e della produzione di citochine pro-infiammatorie. 3.Promuove la sopravvivenza e la plasticità neuronale 4.Protezione contro lo stress ossidativo mediante riduzione dei danni neuronali indotti dai radicali liberi. 5.Effetti anti-amiloide:Inibisce la formazione di placche amiloidi e la fosforilazione della tau, suggerendo un possibile ruolo nella prevenzione della malattia di Alzheimer.
Beneficiclinici: Studi preliminari indicano che GLP-1 agonisti (ad esempio, liraglutide) possono rallentare il declino cognitivo in pazienti con Alzheimer e migliorare i sintomi in modelli animali di malattie neurodegenerative.
****Regolazione dell'appetito** : Agisce su aree cerebrali coinvolte nel controllo della fame e della sazietà, aumentando il senso di pienezza dopo un pasto.

Commento La storia dei “Peptidi simili al Glucagone” e dei loro agonisti sintetizzati a fini terapeutici ha un enorme interesse non solo per le applicazioni terapeutiche molto soddisfacenti, ma perché la stretta collaborazione tra i clinici (tra i quali anche i “general practitioner”ed i nostri “medici di famiglia”) ed i ricercatori ha condotto questi ultimi a ricercare azioni ed effetti inizialmente non conosciuti in questa importantissima categoria di farmaci, nati come antidiabetici ma ormai considerati sostanze ad azione simil-ormonale con sorprendenti ed entusiasmanti attività, non ancora del tutto conosciute. La storia di questi prodotti, appena iniziata, apre nuovi orizzonti anche in ambito fisio-patologico e ci insegna che se la clinica non ha futuro senza ricerca di base, quest’ultima ha una visione quanto mai limitata senza il sostegno dellaclinica…

Riccardo De Gobbi

Bibliografia

1) Guenot M.: How do drugs such as Ozempic work for weight loss and everything else? BMJ 2024;386:q1767 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.q1767
2)www.recentiprogressi.it/archivio/4392/articoli/43920/
3)https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9119551/