

L'amilina ed il futuro della terapia del diabete: la riscoperta di un ormone e la terapia multi-ormonale

Amylin and the future of diabetes treatment: rediscovery of a hormone and the multi-hormonal therapy

Tindaro Iraci
SIMG macroarea cronicità

Conflitto di interessi
L' Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:
L'amilina ed il futuro della terapia del diabete:
la riscoperta di un ormone e la terapia multi-ormonale
Rivista SIMG 2026; 33 (04):8-11.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la terapia del diabete mellito tipo 2 ha progressivamente superato un approccio esclusivamente glucocentrico. L'introduzione degli inibitori di SGLT2 e lo sviluppo delle terapie basate sulle incretine hanno profondamente modificato le strategie terapeutiche, orientandole non soltanto al controllo glicemico, ma anche al peso corporeo, alla protezione cardiovascolare e renale. L'evoluzione dagli agonisti recettoriali del GLP-1 ai doppi agonisti GIP/GLP-1 ha inoltre mostrato le potenzialità dell'attivazione di più recettori da parte di una singola molecola, aprendo nuove prospettive per una farmacologia metabolica capace di integrare sistemi ormonali distinti e complementari.
In questo scenario sta riemergendo l'interesse per l'amilina, peptide β-cellulare conosciuto da oltre quarant'anni ma rimasto a lungo ai margini della terapia del diabete. Lo sviluppo di analoghi a lunga durata d'azione, delle combinazioni amilina–GLP-1 e, più recentemente, di molecole unimolecolari capaci di attivare più sistemi recettoriali suggerisce oggi una prospettiva diversa: l'amilina potrebbe rappresentare non tanto "il prossimo GLP-1", quanto uno dei componenti di una futura farmacologia multi-ormonale del diabete.

L'ALTRA SECREZIONE DELLA β-CELLULA

L'amilina, o *islet amyloid polypeptide* (IAPP), è un peptide di 37 aminoacidi prodotto prevalentemente dalle cellule β pancreatiche e cosecreto con l'insulina in risposta ai nutrienti[1-3]. Dopo il pasto partecipa alla regolazione dell'omeostasi glucidica attraverso differenti meccanismi: contribuisce alla soppressione della secrezione post-prandiale inappropriata di glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico e agisce come segnale di sazietà, riducendo l'introito alimentare[1-3]. (**Figura 1**)
Una sede fondamentale dell'azione dell'amilina è l'area postrema, struttura del tronco encefalico collegata ai circuiti che regolano sazietà e omeostasi energetica. I recettori dell'amilina (AMY) derivano dall'associazione del recettore della calcitonina (CTR) con differenti receptor activity-modifying proteins (RAMP), generando diversi sottotipi recettoriali[1-3].
Insulina e amilina possono quindi essere considerate componenti complementari della risposta β-cellulare al pasto. Nel diabete tipo 1 la distruzione delle cellule β determina la perdita di entrambe. Nel diabete tipo 2 la situazione è più complessa: nelle fasi iniziali associate a insulino-resistenza la secrezione di amilina può essere conservata o aumentata, mentre con il progressivo deterioramento della funzione β-cellulare diviene disregolata e tende a ridursi[1-3].
Esiste inoltre un interessante paradosso biologico. L'IAPP umano nativo è amiloidogenico e costituisce il principale componente dei depositi amiloidi presenti nelle isole pancreatiche di molti soggetti con diabete tipo 2. Nelle condizioni di insulino-resistenza, le cellule β aumentano la produzione di insulina e, parallelamente, di amilina. Quest'ultima, tuttavia, può aggregarsi in forme patologiche che contribuiscono allo stress e alla progressiva disfunzione delle stesse cellule β.

Lo sviluppo farmacologico ha dovuto pertanto perseguire un obiettivo particolare: conservare le azioni metaboliche dell'amilina riducendone la propensione all'aggregazione. Una delle strategie adottate è stata la sostituzione mirata di alcuni aminoacidi con residui di prolina, principio alla base dello sviluppo di pramlintide, il primo analogo dell'amilina utilizzato nella terapia del diabete.

PRAMLINTIDE: UNA *PROOF OF CONCEPT*

Il primo tentativo di tradurre questa fisiologia in terapia è stato pramlintide, analogo sintetico dell'amilina approvato in USA nel 2005 come trattamento aggiuntivo all'insulina prandiale nel diabete tipo 1 e tipo 2[1-4]. Pramlintide ha dimostrato che l'attivazione farmacologica del sistema amilinico può ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali, modulare la secrezione di glucagone, rallentare lo svuotamento gastrico e favorire una modesta perdita

ponderale. Nonostante il convincente razionale fisiopatologico, il suo utilizzo è rimasto limitato dalla breve durata d'azione, dalla necessità di somministrazioni in corrispondenza dei pasti, dagli effetti gastrointestinali e dalla necessità di ricalibrare attentamente l'insulina prandiale per contenere il rischio di ipoglicemia[4].
Pramlintide rappresenta tuttavia una fondamentale *proof of concept*: il problema non era necessariamente il target amilinico, ma la difficoltà di trasformarlo in una terapia semplice e facilmente utilizzabile.

LA SECONDA VITA DELL'AMILINA: CAGRILINTIDE

Il rinnovato interesse per il sistema amilinico nasce dallo sviluppo di analoghi a lunga durata d'azione, progettati per superare alcuni dei principali limiti della prima generazione. Tra i composti più avanzati vi è cagrilintide, analogo *long-acting* sviluppato per la somministrazione sottocutanea settimanale. Modificazioni della sequenza peptidica ne riducono la propensione alla fibrillazione, mentre l'acilazione e il conseguente legame reversibile con l'albumina ne prolungano notevolmente l'emivita[2,3].
È forse questo il primo insegnamento della "riscoperta" dell'amilina: non è cambiata la fisiologia; è cambiata la capacità di tradurla in farmacologia. Gli studi con cagrilintide hanno documentato una riduzione ponderale dose-dipendente clinicamente significativa[2,3].
Ma l'aspetto più interessante è la possibilità di utilizzare un *pathway* differente da quello incretinico per intervenire sui circuiti che regolano sazietà, introito energetico e metabolismo.

AMILINA E GLP-1: DALLA COMPETIZIONE ALLA COMPLEMENTARITÀ

La disponibilità di agonisti GLP-1 altamente efficaci avrebbe potuto rendere marginale lo sviluppo di un'altra classe capace di ridurre l'introito alimentare. È accaduto il contrario. Amilina e GLP-1 condividono alcuni effetti fisiologici, ma utilizzano recettori e circuiti neuroendocrini non completamente sovrapponibili[1-3].
Da questa complementarità nasce CagriSema, combinazione di cagrilintide 2,4 mg e semaglutide 2,4 mg, somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana.
La domanda farmacologica cambia quindi radicalmente. Non si tratta più di stabilire se l'amilina possa sostituire il GLP-1, ma se l'attivazione contemporanea dei due sistemi possa produrre benefici maggiori rispetto alla modulazione di ciascun *pathway* singolarmente.
Il programma REDEFINE ha inizialmente documentato l'efficacia di CagriSema sulla riduzione del peso corporeo. REDEFINE 1 ha valutato la combinazione in adulti con sovrappeso o obesità senza diabete, mentre REDEFINE 2 ne ha confermato l'efficacia ponderale anche nelle persone con diabete tipo 2, documentando inoltre un significativo miglioramento del controllo glicemico (5,6).

Il programma REIMAGINE ha successivamente approfondito il ruolo di CagriSema nella terapia del diabete tipo 2, valutandone l'efficacia in differenti situazioni cliniche (7–9). REIMAGINE 1 ha coinvolto persone non adeguatamente controllate con dieta ed esercizio: a 40 settimane, CagriSema 2,4/2,4 mg ha determinato una riduzione media stimata dell'HbA1c di 1,8 punti percentuali e del peso corporeo del 13,8%, rispetto a 0,1 punti percentuali e 1,4% con placebo (7). REIMAGINE 2 ha dimostrato un beneficio aggiuntivo rispetto ai singoli componenti, semaglutide e cagrilintide, in persone già trattate con metformina, con o senza SGLT2-inibitore (8). REIMAGINE 3 ha documentato l'efficacia della combinazione anche nei pazienti in trattamento con insulina basale, con un miglioramento del controllo glicemico accompagnato da una significativa riduzione ponderale (9).

Nel loro insieme, questi studi mostrano come la combinazione amilina–GLP-1 possa rappresentare una strategia terapeutica capace di intervenire contemporaneamente sull'iperglicemia e sull'eccesso di adiposità, in diverse fasi della storia naturale del

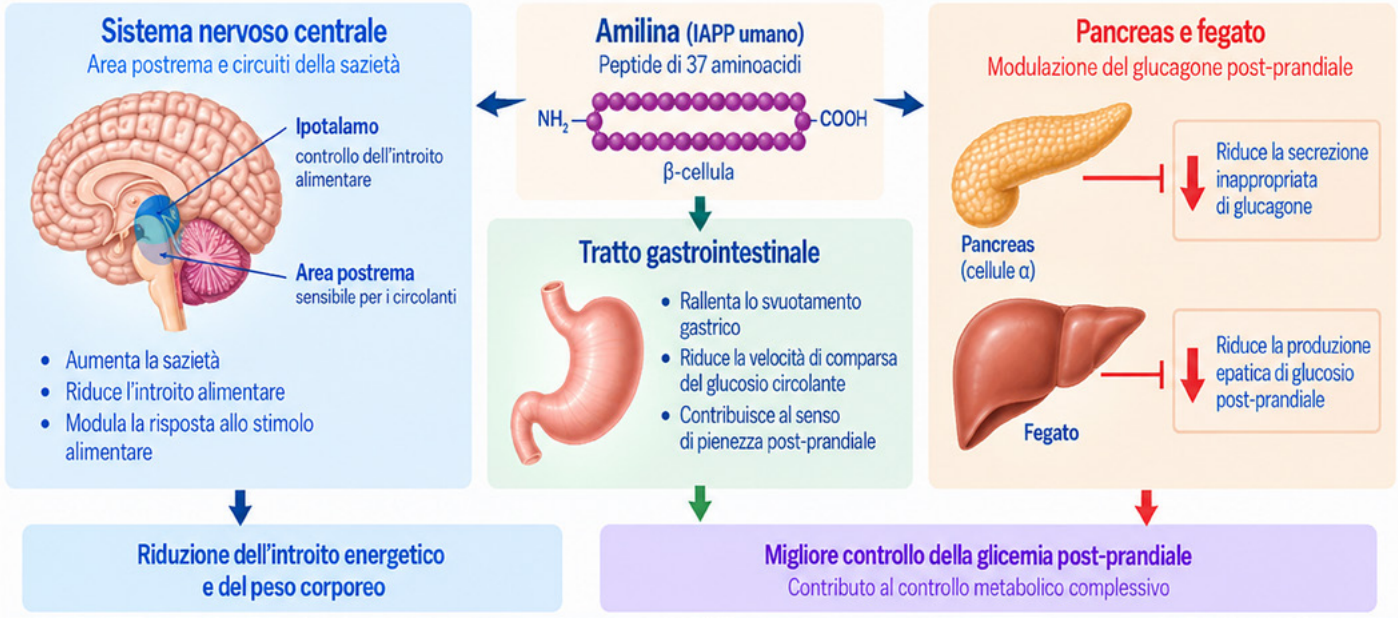

Figura 1 - Principali azioni fisiologiche dell'amilina

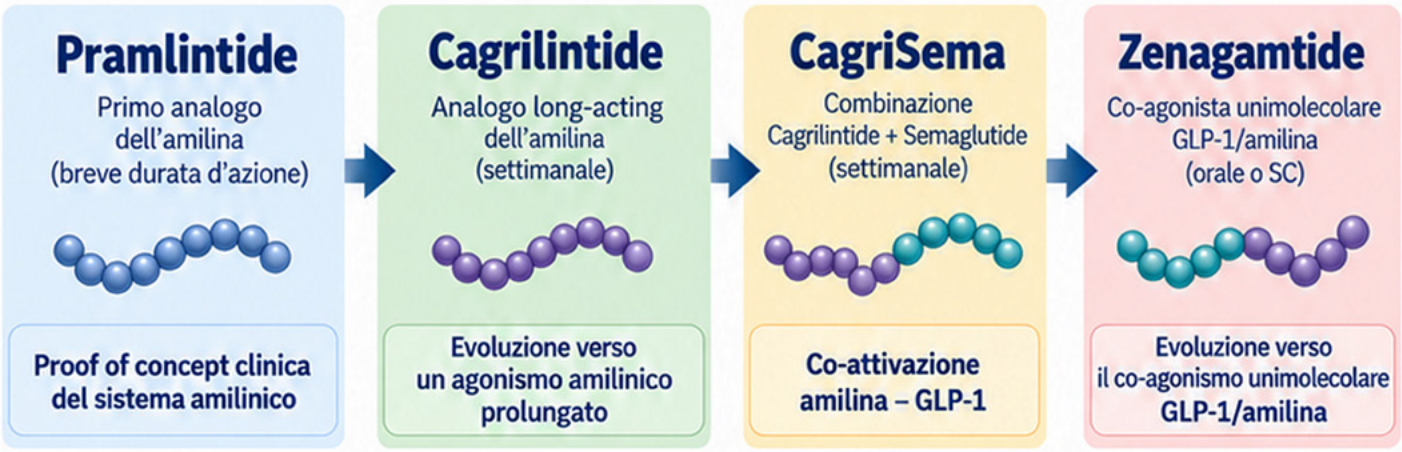

Figura 2 - Evoluzione farmacologica del sistema amilinico: dalla prima proof of concept con pramlintide agli analoghi long-acting come cagrilintide, fino alla combinazione amilina–GLP-1 con CagriSema e al co-agonismo unimolecolare con zenagamtide e future molecole multi-ormonali.

diabete tipo 2. L'amilina non emerge quindi soltanto come un nuovo strumento per il trattamento dell'obesità, ma come una componente potenzialmente rilevante della futura terapia del diabete.

IL PESO È IMPORTANTE, MA NON È TUTTA LA STORIA

La straordinaria efficacia ponderale raggiunta dalle nuove terapie metaboliche rischia paradossalmente di condizionare il modo nel quale le interpretiamo. L'effetto sul peso è centrale, ma ridurre l'interesse dell'amilina alla possibilità di ottenere un ulteriore dimagrimento sarebbe semplicistico.

L'amilina interviene in diversi aspetti della fisiologia postprandiale, contribuendo alla soppressione della secrezione inappropriata di glucagone al rallentamento dello svuotamento gastrico e alla regolazione dei circuiti centrali della sazietà [1-3].

Tra le prospettive ancora poco consolidate vi è l'interazione con la leptina. Nei modelli animali l'amilina sembra aumentare la risposta centrale a questo ormone e la combinazione dei due segnali produce effetti più marcati sull'introito alimentare e sul peso, suggerendo una possibile modulazione della leptino-resistenza. Nell'uomo, tuttavia, i risultati ottenuti con l'associazione pramlintide–metreleptina non consentono di considerare dimostrato un ripristino della sensibilità alla leptina[1-3].

Un secondo tema riguarda la qualità della perdita ponderale. Sono state avanzate ipotesi su possibili effetti dell'attivazione del sistema amilinico/calcitoninico sulla massa magra e sul metabolismo osseo. Si tratta di un'area di interesse, ma non disponiamo ancora di evidenze cliniche sufficienti per attribuire ai nuovi analoghi una capacità documentata di preservare muscolo o osso[2,3]. Sono proprio questi territori di confine tra fisiologia, dati preclinici ed evidenza clinica a rendere appropriato parlare di aspetti "futuribili".

DALLA COMBINAZIONE DI FARMACI ALLA COMBINAZIONE DEI RECETTORI: ZENAGAMTIDE

Se CagriSema associa due differenti molecole, il passaggio successivo è già iniziato: incorporare attività differenti nella stessa molecola. Zenagamtide, precedentemente denominato amycretin, è un peptide unimolecolare con agonismo sui sistemi GLP-1 e amilina e attività anche sul recettore della calcitonina, sviluppato sia in formulazione orale giornaliera sia sottocutanea settimanale[10,11]. Nel 2026 *The Lancet* ha pubblicato due studi randomizzati di fase 2 nel diabete tipo 2 che hanno valutato rispettivamente zenagamtide orale una volta al giorno e zenagamtide sottocutanea una volta alla settimana. Entrambe le formulazioni hanno prodotto riduzioni clinicamente rilevanti dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo con un profilo di sicurezza e tollerabilità coerente con quello osservato con altre terapie a base di GLP-1 e amilina.[10,11]

Il significato concettuale è forse ancora più importante dei singoli risultati numerici: con CagriSema somministriamo contemporaneamente due farmaci che agiscono su sistemi differenti; con zenagamtide progettiamo fin dall'origine una singola molecola perché attivi più sistemi recettoriali. (**Figura 2**)

VERSO UNA FARMACOLOGIA MULTI-ORMONALE

La storia recente della diabetologia procede dalla sostituzione dell'ormone mancante, l'insulina, allo sfruttamento di sistemi regolatori come quello incretinico, fino alla modulazione contemporanea di più *pathways*. L'amilina aggiunge ora un ulteriore elemento a questa evoluzione. Il futuro potrebbe essere rappresentato da combinazioni o molecole multi-agoniste capaci di modulare GLP-1, GIP, glucagone, amilina e altri segnali metabolici. "Più recettori" non significa però automaticamente "migliore terapia": la sfida sarà identificare il miglior equilibrio tra efficacia glicemica, perdita ponderale, tollerabilità, sicurezza e benefici clinici a lungo termine, eventualmente differenziando i profili recettoriali in relazione ai diversi fenotipi metabolici.

INTERROGATIVI ANCORA APERTI

Mentre per GLP-1 RA e SGLT2-inibitori disponiamo di solide evidenze sugli *outcome* cardiovascolari e renali, con differenze tra classi e molecole, per le nuove terapie basate sull'amilina questa storia deve ancora essere scritta. Non possiamo trasferire automaticamente a cagrilintide, CagriSema o zenagamtide i benefici d'organo dimostrati per altre classi farmacologiche.

Sul piano della tollerabilità, gli eventi avversi osservati con gli agonisti amilinici e con le combinazioni amilina-GLP-1 sono prevalentemente gastrointestinali, in particolare nausea, vomito,

diarrea e stipsi, generalmente di intensità lieve-moderata e più frequenti durante la fase di incremento della dose[5-11].
Questo profilo, almeno in parte sovrapponibile a quello delle terapie incretiniche, rende rilevanti la gradualità della titolazione e la valutazione della tollerabilità individuale. Nei pazienti trattati contemporaneamente con insulina o altri farmaci in grado di determinare ipoglicemia deve inoltre essere considerata l'eventuale necessità di adeguarne il dosaggio. Al di là degli eventi avversi già emersi negli studi clinici, dovremo conoscere meglio la sicurezza a lungo termine, la persistenza terapeutica, gli effetti sulla composizione corporea e ciò che accade dopo l'eventuale sospensione. Restano inoltre questioni decisive: accessibilità, costo, sostenibilità e selezione dei pazienti.

QUALE POSSIBILE RUOLO PER LA MEDICINA GENERALE?

Se queste strategie entreranno nella pratica clinica, il loro significato riguarderà inevitabilmente anche la Medicina Generale. Il MMG incontra spesso il diabete tipo 2 nelle sue fasi iniziali, con o senza sovrappeso od obesità, ipertensione, dislipidemia, steatosi epatica. È quindi nella Medicina Generale che potrebbe diventare particolarmente rilevante il passaggio da una terapia orientata prevalentemente al valore dell'HbA1c a una strategia capace di considerare glicemia, adiposità e rischio cardiovascolare e renale.
Questo non significa anticipare oggi una collocazione terapeutica che evidenze e indicazioni regolatorie non hanno ancora definito. Significa piuttosto riconoscere la direzione nella quale la farmacologia metabolica si sta muovendo. Per il medico del futuro la domanda potrebbe non essere soltanto "quanto devo ridurre l'HbA1c?", ma quale combinazione di segnali metabolici è più appropriata per questo paziente?

CONCLUSIONI

L'amilina è contemporaneamente un ormone "vecchio" e un target terapeutico nuovo. La sua storia mostra come l'innovazione farmacologica non dipenda necessariamente dalla scoperta di una nuova via fisiopatologica: talvolta consiste nella capacità di rendere utilizzabile una fisiologia conosciuta da decenni.
Pramlintide aveva dimostrato che il sistema dell'amilina poteva essere sfruttato terapeuticamente, ma i limiti farmacocinetici e gestionali ne avevano circoscritto l'impiego. Gli analoghi *long-acting* hanno modificato lo scenario. Cagrilintide ha reso possibile l'agonismo amilinico settimanale; CagriSema ha mostrato le potenzialità dell'associazione con il GLP-1; zenagamtide compie un ulteriore passo, integrando differenti attività recettoriali nella stessa molecola. La domanda, pertanto, non è più semplicemente se l'amilina possa diventare una nuova classe terapeutica del diabete, ma se la sua riscoperta stia indicando qualcosa di più profondo. In questa prospettiva, l'amilina non appare come l'antagonista del GLP-1, né semplicemente come "il prossimo GLP-1". Potrebbe esserne, piuttosto, uno dei compagni di viaggio. E il futuro della terapia del diabete potrebbe non appartenere a un nuovo ormone dominante, ma alla capacità di integrare, nella stessa strategia terapeutica e forse nella stessa molecola, segnali metabolici differenti e complementari.

Bibliografia

1. *Secher A, et al. The story of amylin: from physiology to therapy. Nat Metab 2026;8:299-312.*
2. *Walker CS, et al. Amylin: emergent therapeutic opportunities in overweight, obesity and diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2025;21:482-94.*
3. *Volčanšek Š, et al. Amylin: from mode of action to future clinical potential in diabetes and obesity. Diabetes Ther 2025;16:1207-27.*
4. *Ryan GJ, et al. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2005;27:1500-12.*
5. *Garvey WT, et al; REDEFINE 1 Study Group. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2025;393:635-47.*
6. *Davies MJ, et al; REDEFINE 2 Study Group. Cagrilintide-semaglutide in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes. N Engl J Med 2025;393:648-59.*
7. *Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. Lancet Diabetes Endocrinol 2026;14:649-61.*
8. *Buse JB, et al; REIMAGINE 2 Study Group. Cagrilintide-semaglutide (CagriSema) versus semaglutide or cagrilintide in people with type 2 diabetes (REIMAGINE 2): a double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2026;14:662-77.*
9. *Rosenstock J, et al. Cagrilintide-semaglutide (CagriSema) as an add-on to basal insulin in adults with type 2 diabetes (REIMAGINE 3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet 2026;408:38-51.*
10. *Mora P, et al. Efficacy and safety of once-daily oral zenagamtide, a novel unimolecular GLP-1 and amylin receptor agonist, in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, parallel, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 trial. Lancet 2026;408:607-20.*
11. *Mora P, et al. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous zenagamtide, a novel unimolecular GLP-1 and amylin receptor agonist, in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, parallel, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 trial. Lancet 2026;408:621-35.*