

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

**Analisi del profilo di efficacia e sicurezza di orforglipron per il trattamento del diabete mellito
di tipo 2 e per la gestione del peso corporeo**

Relatore

Prof.ssa Sarah Cargnin

Correlatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Candidato

Marika Vonella

SESSIONE STRAORDINARIA

A.A 2024/2025

*“Alla mia famiglia, al mio compagno e ai miei amici,
per aver camminato al mio fianco in questo viaggio.”*

1. Introduzione.....	1
2. Diabete mellito di tipo 2.....	3
2.1 Definizione clinica.....	3
2.2 Epidemiologia e fattori di rischio.....	3
2.3 Patofisiologia.....	8
2.3.1 Resistenza insulinica.....	9
2.3.2 Disfunzione delle cellule β	11
2.4 Criteri diagnostici.....	13
2.5 Sintomatologia e impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente.....	14
2.6 Complicanze.....	15
2.6.2 Complicanze microvascolari.....	15
2.6.3 Complicanze macrovascolari.....	18
2.6.4 Complicanze emergenti nel diabete mellito di tipo 2.....	19
2.7 Approcci terapeutici.....	20
3. Obesità e sovrappeso.....	30
3.1 Definizione clinica.....	30
3.2 Epidemiologia.....	30
3.3 Patofisiologia.....	37
3.4 Sintomatologia e impatto sulla qualità di vita del paziente.....	38
3.5 Approcci terapeutici.....	39
4. Sistema Incretinico.....	44
4.1 Il sistema incretinico: GLP-1 e GIP.....	44
4.2 Panoramica sui farmaci che interferiscono con il sistema incretinico.....	45
5. Orforglipron.....	49
5.1 Struttura chimica.....	50
5.2 Farmacocinetica.....	51
5.3 Farmacodinamica.....	52
6. Lo sviluppo clinico di orforglipron.....	54
6.1 Studi clinici di fase 1.....	59
6.2 Studi clinici di fase 2.....	80
6.3 Studi clinici di fase 3.....	96
7. Discussione.....	110
8. Conclusioni.....	115

9. BIBLIOGRAFIA..... 116
10. SITOGRAFIA..... 126

Lista abbreviazioni

ADP: *Adenosina difosfato*

AGEs: *Prodotti finali della glicazione, dall'inglese Advanced Glycation Endproducts*

ATP: *Adenosina trifosfato*

BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*

BMI: *Body Mass Index*

CAD: *Malattia cardiovascolare, dall'inglese Coronary Artery Disease*

CCK: *Colecistochinina*

CRP: *Proteina C reattiva, dall'inglese C-Reactive Protein*

DAG: *Diacilglicerolo*

DM: *Depressione maggiore*

DKA: *Chetoacidosi diabetica, dall'inglese Diabetic Ketoacidosis*

DPP-4: *Dipeptidil peptidasi 4*

DSPN: *Neuropatia simmetrica distale, dall'inglese Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy*

EMA: *European Medicines Agency*

FAD: *Flavin Adenina Dinucleotide*

FADH: *Flavin Adenina Dinucleotide nella sua forma ridotta, dall'inglese Flavin Adenine Dinucleotide Hydrogen*

FDA: *Food and Drug Administration*

FFA: *Acidi grassi liberi, dall'inglese Free Fatty Acids*

GIP: *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*

GLP1: *Glucagon-like peptide-1*

GLT2: *Trasportatore del glucosio di tipo 2, dall'inglese Glucose Transporter Type 2*

GLUT 4: *Glucose Transporter Type 4*

HbA1c: *Emoglobina glicata*

HF: *High Fat*

HMGA1: *High Mobility Group AT-Hook 1*

HP: *High Protein*

IDF: *International Diabetes Federation*

IL-6: *Interleuchina 6*

INSR: *Insulin Receptor*

LCD: *Dieta a basso contenuto di carboidrati, dall'inglese Low Carb Diet*

LFD: *Dieta a basso contenuto di grassi, dall'inglese Low Fat diet*

Mets: *Sindrome Metabolica, dall'inglese Metabolic Syndrome*

mRNA: *RNA messaggero, dall'inglese messenger RNA*

NAD: *Nicotinammide Adenina Dinucleotide*

NAFLD: *Steatosi epatica non alcolica, dall'inglese Non-alcoholic fatty liver disease*

NAPDH: *Nicotinammide Adenina dinucleoside fosfato ridotto*

NEAT: *Non-Exercise Activity Thermogenesis*

NfκB: *Fattore nucleare kappa B, dall'inglese Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

OSAS: *Sindrome apnea ostruttiva notturna, dall'inglese Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

OXM: *Ossintomodulina, dall'inglese Oxyntomodulin*

PAD: *Arteriopatia periferica, dall'inglese Peripheral Arterioopathy Disease*

PI3K: *Phosphoinositide 3-chinasi*

POMC: *Pro-opiomelanocortina*

PPAR γ : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*

RDNP: *Retinopatia Diabetica Non Proliferativa*

RNA: *Acido ribonucleico*

ROS: *Specie reattive dell'ossigeno, dall'inglese Reactive Oxygen Species*

SCFAs: *Acidi grassi a corta catena, dall'inglese Short Chain Fatty Acids*

SNC: *Sistema Nervoso Centrale*

SNRI: *Inibitori del re-uptake di serotonina e noradrenalina, dall'inglese Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*

SSRI: *Inibitori selettivi del reuptake della serotonina, dall'inglese Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*

TCF7L2: *Transcription factor 7-like 2*

T2DM: *Diabete mellito di tipo 2, Type 2 Diabetes Mellitus*

TGR: *Trigliceridi*

TID: *Dal latino ter in die, tre volte al giorno*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TZD: *Tiazolidinedioni*

1. Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM, dall'inglese *Type 2 Diabetes Mellitus*) e l'obesità sono malattie metaboliche che rappresentano una sfida sanitaria a livello globale, con circa 589 milioni di persone al mondo affette da diabete nel 2025 e con un'incidenza dell'obesità stimata essere al 16% nel 2022. La loro crescente incidenza ha portato queste condizioni cliniche ad assumere proporzioni pandemiche, favorite dalla transizione nutrizionale e comportamentale delle società odierne e dalla crescente sedentarietà, fattori che contribuiscono alla creazione di un ambiente obesogeno. L'interconnessione tra obesità e T2DM è costituita da un rapporto di bidirezionalità associato alla disfunzione delle cellule β pancreatiche del T2DM affiancata all'accumulo ectopico di tessuto adiposo in obesità, cause di un circolo vizioso che alimenta l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria culminando in un'iperglicemia cronica. A rafforzare il legame ci sono i dati che dimostrano come persone con un BMI superiori a 30 kg/m² abbiano un rischio da 3 fino a 7 volte maggiore di sviluppare diabete. L'impatto di queste malattie ha destato nella ricerca scientifica la necessità di sviluppare nuove terapie farmacologiche offrendo ai pazienti opzioni più efficaci e con minori effetti avversi rispetto alle terapie convenzionali, soprattutto riducendo il carico del paziente nella somministrazione della terapia, causa frequente di ridotta aderenza terapeutica. La scoperta del sistema incretinico ha delineato il punto di svolta nello sviluppo di farmaci che si discostano dalla terapia tradizionale basata su ipoglicemizzanti e insulina, e si focalizzano sulla realizzazione dei farmaci agonisti del GLP-1 peptidici. Tali farmaci hanno dimostrato di indurre importanti cali ponderali agendo in maniera significativa sull'obesità resistente e, in contemporanea, offrono un controllo glicemico efficace e una protezione cardiovascolare e renale, caratteristiche che trovano indicazione nel trattamento del T2DM. Il dualismo terapeutico ha favorito lo sviluppo di formulazioni iniettabili e orali degli agonisti del GLP-1. Pur essendo farmaci efficaci e consolidati nella pratica clinica, la loro natura peptidica, indipendentemente dalla formulazione iniettabile o orale, ne limita la biodisponibilità a causa della rapida degradazione enzimatica mediata dalla dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). Tale caratteristica impone tempi e modalità di somministrazione rigorosi, spesso a scapito dell'aderenza terapeutica. Alla luce di tali limitazioni, è stato sviluppato orforglipton, un agonista del GLP-1 di natura non peptidica ad uso orale che ha svincolato i pazienti dalla necessità di ripetute autosomministrazioni sottocutanee e che, rispetto alla semaglutide somministrata per via orale, presenta un miglior

profilo farmacocinetico e una migliore facilità d'uso. Gli studi clinici condotti fino ad oggi supportano l'efficacia di orforglipron nel calo ponderale e nel controllo glicemico, ponendo delle basi favorevoli all'immissione in commercio dello stesso con indicazione per il trattamento del T2DM e del controllo del peso corporeo in pazienti obesi o sovrappeso. L'obiettivo della presente Tesi è stato quello di raccogliere tutte le evidenze riguardo al profilo di efficacia e sicurezza prodotte dagli studi clinici di fase 1, 2 e 3 in cui tale farmaco è stato testato per la terapia del T2DM e dell'obesità/sovrappeso. Il presente elaborato si apre con una panoramica descrittiva riguardo al diabete mellito di tipo 2 e all'obesità/sovrappeso, descrivendone l'epidemiologia, la fisiopatologia, le terapie in atto per poi passare alla descrizione del sistema incretinico e dei farmaci che interferiscono con lo stesso. Segue nel corpo centrale della tesi l'approfondimento sul profilo farmacologico di orforglipron e delle evidenze prodotte dagli studi clinici di fase 1, 2, 3 per i quali i risultati sono attualmente pubblici. L'elaborato si conclude con una descrizione critica delle limitazioni intrinseche al disegno degli studi fino ad oggi condotti per testare il profilo di efficacia e sicurezza di orforglipron nella terapia del T2DM e nella gestione del peso corporeo.

2. Diabete mellito di tipo 2

2.1 *Definizione clinica*

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM, dall'inglese *Type 2 Diabetes Mellitus*) è la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi diagnosticati a livello globale. Si tratta di una malattia metabolica cronica caratterizzata da iperglicemia, nota per essere dovuta all'instaurarsi di una resistenza insulinica periferica nonché al verificarsi di una ridotta secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche. In genere non viene diagnosticata tempestivamente poiché i sintomi tipici della stessa compaiono solo in una fase avanzata^[1]. L'esordio della malattia generalmente si manifesta tra i 30 e i 40 anni e numerosi sono i fattori di rischio che sono associati all'insorgenza: la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. L'evoluzione negli individui affetti da diabete mellito di tipo 2 esita in un alto rischio sia di complicanze microvascolari (come nefropatie, retinopatie e neuropatie), sia di complicanze macrovascolari (come comorbidità cardiovascolari) (*Garcia U et al., 2020*).

2.2 *Epidemiologia e fattori di rischio*

I dati aggiornati al 2025 riportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità stimano a livello mondiale 589 milioni di persone (20-79 anni) affette da diabete, di cui il 90% aventi una diagnosi di T2DM, con un incremento del 16% rispetto ai 463 milioni di casi stimati nel 2019 (*IDF Diabetes Atlas 11^a edizione*). Nel 2050, le previsioni dell'International Diabetes Federation (IDF) mostrano che 1 adulto su 8, circa 853 milioni di persone approssimativamente, svilupperà il T2DM portando ad un incremento del 46% rispetto ad oggi (*IDF Diabetes Atlas 11^a edizione*). L'aumento dell'incidenza e della prevalenza di questa patologia ha portato a considerarla al livello mondiale come una vera e propria pandemia che vede un'incidenza sempre maggiore nei paesi con condizioni socioeconomiche medio-basse. Tradizionalmente il diabete veniva considerato una patologia legata ai paesi industrializzati e più ricchi, mentre negli ultimi decenni l'epidemiologia ha dimostrato il contrario, ponendo tale condizione patologica ai primi posti per prevalenza di casi in Africa settentrionale, Medio Oriente e Oceania (*Ong L. et al., 2023*). L'edizione undicesima del Diabetes Atlas riporta che il paese con il maggior numero di pazienti diabetici in tutto il mondo è la Cina con più di 140 milioni

di persone affette dallo stesso, seguito dal Pakistan, India, Stati Uniti e Indonesia (*IDF Diabetes Atlas 10^a edizione*). Sono numerosi i fattori di rischio riconosciuti per svolgere un ruolo chiave nella predisposizione allo sviluppo della malattia. Studi epidemiologici e clinici dimostrano come l'incidenza della patologia aumenti con l'esposizione a più fattori contemporaneamente in un soggetto (*Pan A. et al., 2011*). La prevenzione della malattia mira ai fattori di rischio modificabili, come dieta, attività fisica, qualità del sonno ed esposizione allo stress, diversi da quelli non modificabili come la componente genetica, l'etnia ed età (*Kolb H. & Martin S., 2017*).

Fattori di rischio modificabili

Primo fra tutti come fattore di rischio modificabile per il T2DM riportato in molteplici studi è la dieta. L'eccesso della nutrizione e la tendenza a consumare grassi trans di scarsa qualità e carboidrati rapidamente assorbibili (es. fruttosio), promuovono in maniera significativa l'adiposità viscerale correlata ad un aumento dell'insulino-resistenza, della lipogenesi e del rischio cardiovascolare (*Kolb H. & Martin S., 2017*). Inoltre, evidenze prodotte da uno studio di coorte prospettico su uomini e donne statunitensi mostrano che la percentuale di energia proveniente dagli alimenti animali, in particolare dalla carne rossa trasformata e non, è un fattore di rischio positivamente associato allo sviluppo di T2DM (*Pan A. et al., 2011*). Modelli dietetici ricchi in zuccheri, cereali raffinati, carni lavorate, alimenti ad alto contenuto di grassi saturi e poveri in frutta, verdura e cereali integrali sono associati a un indice di massa grassa e BMI elevati sia in adolescenza che in età adulta. Lo studio PREDIMED ha evidenziato come una riduzione dell'apporto al livello calorico nella dieta non sia sufficiente ad una riduzione del rischio cardiovascolare e di T2DM, ma siano bensì la scelta di una dieta mediterranea e l'assunzione di olio extra vergine di oliva e di frutta secca ad essere direttamente responsabile del beneficio (*Estruch R. et al., 2018*). Studi controllati hanno confermato che tra le persone con diabete il controllo glicemico migliora quando l'apporto di carboidrati deriva principalmente da alimenti ricchi di fibra alimentare, associando un introito giornaliero corrispondente a 15-35 gr di fibre provenienti da cereali integrali, ad un aumento significativo del controllo della glicemia e dell'HbA1c e ad un'influenza favorevole su una serie di fattori di rischio cardiometabolici, quali colesterolo, trigliceridi, insulina a digiuno, pressione sanguigna e proteina C reattiva (*Reynolds A. et al., 2020*). Un maggior grado di aderenza a

modelli dietetici poveri in carne rossa o lavorate, prodotti caseari, alimenti processati e bevande zuccherate, ha suggerito la dieta vegetariana tra i modelli alimentari, come un elemento chiave di un ridotto rischio di sviluppo del diabete di tipo 2 (*Boushey C. et Al., 2020*). Un ulteriore fattore di rischio modificabile è certamente rappresentato da uno stile di vita sedentario. Un aumento dell'attività fisica riduce il rischio di diabete, mentre i comportamenti sedentari ne aumentano il rischio. Il progresso in termini di trasporti e di miglioramento nella comodità degli spostamenti ha determinato abitudini più sedentarie incidendo sul NEAT (*Non-exercise activity thermogenesis*) giornaliero delle persone con un minor consumo calorico (*Hu B.F., ADA 2011*). Individui con il T2DM che praticano regolarmente allenamento riducono l'emoglobina glicata, trigliceridi, pressione arteriosa e insulino-resistenza (*Colberg S. et al., ADA 2016*). Le linee guida suggeriscono che adulti e anziani dovrebbero svolgere una quantità di attività fisica di moderata intensità tra i 150 e i 300 minuti settimanali o tra i 75 e i 150 se d'intensità vigorosa, per arrivare a sviluppare interventi specifici o come prevenzione al diabete e malattie cardiovascolari^[1]. L'eccesso ponderale, inteso come sovrappeso e obesità, favorisce l'insorgenza di numerose patologie e/o aggrava quelle preesistenti, riducendo la durata della vita e peggiorandone la qualità (*Masocco M. et al., 2023*). L'obesità associata ad un aumento di grasso viscerale è direttamente correlata allo sviluppo di sindrome metabolica e di insorgenza di T2DM. Evidenze di letteratura suggeriscono che i soggetti con un BMI più alto (in media 35 kg/m²) abbiano un rischio di diabete da 3 a 7 volte maggiore rispetto agli individui con BMI considerato normale^[2]. Sebbene la patogenesi di questa condizione sia stata tradizionalmente attribuita ad alterazioni del metabolismo glucidico, evidenze cliniche e sperimentali più recenti indicano un ruolo centrale anche del metabolismo lipidico. L'accumulo ectopico di lipidi contribuisce infatti allo squilibrio energetico e alla disfunzione degli adipociti, caratterizzati da un'aumentata sensibilità alla lipolisi e dal conseguente rilascio di acidi grassi liberi (FFA). Questi ultimi, mediano fenomeni di lipotossicità che rappresentano un meccanismo distintivo alla base di insulino-resistenza, obesità e T2DM (*Laviola L. & Ciaccari A., 2007*). Anche il fumo di sigaretta rientra tra i fattori di rischio modificabili dell'incidenza di diabete e malattie cardiovascolari. Il rischio di sviluppare la malattia è associato a una serie di fattori: il fumo porta a una varietà di esposizioni a sostanze chimiche, come additivi, nicotina e metalli pesanti, che interagiscono con i tessuti metabolici, inclusi isolotti pancreatici, il tessuto adiposo, i macrofagi, il fegato e il muscolo scheletrico alterandone direttamente l'omeostasi del glucosio. Altra associazione correlata allo sviluppo di diabete è da attribuire a diversi meccanismi alterati

dal fumo di sigaretta che comportano un cambiamento deleterio nella composizione corporea con una distribuzione avversa del grasso, la compromissione della secrezione di insulina che determina un cambiamento dell'indice insulinogenico, e una ridotta espressione del recettore nucleare PPAR γ responsabile della promozione della sensibilità insulinica (Maddatu J. et al, 2017). Un alto numero di specie batteriche nel microbiota si è dimostrato un fattore protettivo contro le malattie metaboliche come l'obesità, la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2 (Crudele L. et al, 2023). Il microbiota intestinale è coinvolto in molteplici reazioni metaboliche, tra cui la produzione di acidi biliari secondari e nel catabolismo proteico, la degradazione di xenobiotici e vitamine idrosolubili, ma soprattutto rende possibile la fermentazione delle fibre vegetali intestinali portando alla produzione di acidi grassi a catena corta. Butirrato, propionato e acetato rientrano tra la categoria di acidi grassi peculiari coinvolti nell'attività fisiologica delle cellule del colon e nella regolazione dell'appetito con azione anti-obesogenica, nella risposta insulinica e dei processi infiammatori. Evidenze emergenti indicano che una riduzione di specie produttrici di butirrato, come *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia intestinalis*, è responsabile dell'insorgenza e dello sviluppo di T2DM (Crudele L. et al, 2023).

Fattori di rischio non modificabili

La familiarità rappresenta un importante fattore di rischio non modificabile per il diabete mellito di tipo 2 (T2DM): circa il 40% dei pazienti presenta parenti di primo grado affetti dalla stessa patologia, mentre nei gemelli monozigoti la concordanza si avvicina al 100%, evidenziando una marcata componente ereditaria^[1]. Questi dati hanno stimolato l'indagine sul ruolo della predisposizione genetica individuale come fattore di rischio per il T2DM. Numerosi geni sono stati identificati come potenziali determinanti della suscettibilità alla malattia, e con l'avvento degli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) l'architettura genetica del T2DM è stata esplorata in maniera approfondita, portando all'identificazione di diversi polimorfismi a singolo nucleotide associati alla suscettibilità alla malattia (Billings L.K. & Florez J.C., 2010). Tra questi si annoverano alcuni polimorfismi localizzati nel gene TCF7L2 (*transcription factor 7-like 2*) che attiva molti geni a valle della cascata di segnalazione Wnt, tra cui il proglucagone, che codifica l'ormone insulintropico *peptide-1* simile al glucagone (GLP-1) (Shojima N., & Yamauchi T. 2023). HMGA1 (*High Mobility Group AT-Hook 1*) è un altro esempio di gene emerso essere associato ad una maggiore incidenza di diabete in quanto regolatore chiave

dell'espressione del gene INSR, codificante per il recettore per l'insulina. I pazienti con T2DM che presentano difetti dell'espressione di questa proteina non istonica hanno manifestato una diminuzione dell'espressione dell'INSR, incrementando l'insulino-resistenza caratteristica della patologia (Chiefari E. et al., 2013). Studi di associazione *genome-wide* (GWASs) su pazienti dell'Asia orientale hanno evidenziato come i loci DGKD e ZNF257 avevano un impatto sul BMI nelle popolazioni asiatiche determinando un cambiamento nella distribuzione del grasso che ha un forte impatto sulla probabilità di manifestare la malattia (Shojima N., & Yamauchi T. 2023). Negli ultimi anni l'attenzione si è spostata sull'interazione gene-ambiente attraverso l'epigenetica che mette in luce come questi fattori siano correlati. In particolare, è stato suggerito che l'interazione dei geni FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*) o KCNQ1 (*potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1*) con fattori ambientali, aumenta l'incidenza del diabete agendo sul BMI (Kido Y., 2016). Ulteriori fattori di rischio non modificabili noti sono l'età, il sesso e l'etnia. Lo studio SABRE ha confrontato il rischio tra i gruppi presi in esame e il risultato ha evidenziato una prevalenza della patologia nettamente superiore nella popolazione asiatica (33%, afro-caraibica e afroamericana (22%) rispetto alla popolazione caucasica (20%) (Pham T.M. et al., 2019). La probabilità di sviluppare la malattia è fortemente influenzata dalla differenza tra le etnie nel manifestare comorbidità come dislipidemie e obesità (grasso viscerale) che rappresentano fattori di rischio per il T2DM tale da considerare la rivalutazione di un BMI ottimale in base all'etnia di appartenenza (Ntuk et al., 2018). Al livello nazionale è nota una differenza di prevalenza del T2DM tra uomo e donna: nello specifico, nel biennio 2022-2023, la prevalenza stimata tra uomo e donna era del 5,3% vs 4,4%^[3]. La differenza tra uomo e donna nella patologia del diabete è direttamente correlata alla fisiologia di genere: un aumento di BMI riscontrato nelle donne in maniera più rilevante, così come la componente ormonale (cardioprotettivo in età fertile) e una maggiore espressione di adipochine concorrono a comprovare una maggiore prevalenza del T2DM nelle donne nella fase post-menopausale rispetto a quella che si osserva in età fertile. Il genere maschile riscontra invece una tendenza maggiore ad accumulare grasso viscerale con azione pro-infiammatoria, che correlato ad un alto BMI e una riduzione di testosterone fisiologica, espone l'uomo a maggior rischio di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2 (Kautzky A.W. et al., 2016). La predisposizione a manifestare la patologia cresce con l'età (è inferiore al 3% nelle persone con meno di 50 anni e supera il 9% fra quelle di 50-69 anni). Dai dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) condotto dall'ISS (Istituto

superiore di Sanità) relativi al quadriennio 2017-2020 emerge che il 4,7% della popolazione adulta di 18-69 anni riferisce una diagnosi di diabete; la percentuale sale al 20% negli ultra 65enni (Giacomozzi C. et al., 2022). In ultimo, fin dagli anni 1997-1998, l'infiammazione cronica è stata ragione di interesse di numerosi studi come fattore di rischio non modificabile del diabete di tipo 2. Le evidenze scientifiche rimarcano un ruolo nella patogenesi del T2DM dell'immunità innata. Un'attivazione diffusa del sistema immunitario durante la fase di infiammazione di basso grado, si traduce nel coinvolgimento del sistema neuroendocrino che vede l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, responsabile del rilascio di ormoni dello stress che vanno a modulare l'infiammazione (Pickup J., 2004). La correlazione tra infiammazione cronica di basso grado riscontrata in pazienti affetti da T2DM e l'aumento graduale dei livelli sierici di citochine, quali IL-6, TNF α , e reagenti come CRP (Proteina C-reattiva), amiloide sierica A e acido sialico, ha contribuito a considerare questi marcatori di infiammazione come predittori/indicatori di uno stato di malattia (Pickup J., 2004).

2.3 Patofisiologia

Lo scopo principale della omeostasi glucidica è quello di mantenere la concentrazione di glucosio nel sangue entro limiti fisiologici, assicurando un adeguato apporto energetico ai tessuti durante il digiuno, e favorendo l'immagazzinamento dei substrati energetici introdotti in eccesso con i pasti, evitando un eccessivo aumento della glicemia e la perdita di glucosio con le urine. L'esordio del diabete di tipo 2 è il risultato di una complessa interazione tra la resistenza all'insulina da parte dei suoi tessuti bersaglio (IR, dall'inglese *insulin resistance*) e l'alterazione della secrezione di insulina a causa della resistenza periferica e di modificazioni delle cellule β del pancreas^[4]. Il sistema endocrino regola finemente questo meccanismo di omeostasi con la produzione pancreatica di peptidi quali glucagone (iperglicemizzante), insulina (ipoglicemizzante) grelina, somatostatina e PP (polipeptide pancreatico), che ne regolano la secrezione in risposta allo stimolo fisiologico (Röder P. et al., 2016).

Alla base della patofisiologia del T2DM ci sono due eventi chiave che la caratterizzano, quali:

1. **La resistenza insulinica**, definita fisiologicamente come una ridotta capacità dei tessuti periferici, quali muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo, di rispondere all'azione

dell'insulina, con conseguente alterazione del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. (Lee S.H. et al., 2022).

2. **Una disfunzione delle cellule β** , inizialmente sottoposte a uno stimolo compensatorio per produrre quantità maggiori di insulina in risposta all'aumentata richiesta, provoca iperglicemia. Questo stress cronico porta progressivamente alla disfunzione e/o alla morte delle cellule β , culminando nello sviluppo del diabete conclamato (Hudish LI et al., 2019).

2.3.1 Resistenza insulinica

Nelle cellule β delle isole di Langerhans del pancreas, l'insulina viene inizialmente sintetizzata come pre-proinsulina nel reticolo endoplasmatico rugoso. La catena segnale viene poi rimossa, generando la proinsulina, che subisce un corretto ripiegamento tridimensionale (*folding*) e la formazione dei ponti disolfuro. Successivamente, la proinsulina viene trasferita all'apparato di Golgi, dove è impacchettata in vescicole secretorie. All'interno di queste vescicole, enzimi proteolitici rimuovono il peptide C, convertendo la proinsulina nella forma matura di insulina pronta per la secrezione (Galicia-Garcia U. et al., 2020). Un aumento della concentrazione di glucosio extracellulare comporta il suo ingresso nella cellula β tramite i trasportatori GLUT1 e GLUT2. Il glucosio viene metabolizzato attraverso la glicolisi e il ciclo di Krebs, aumentando il rapporto ATP/ADP intracellulare. L'aumento di ATP induce la chiusura dei canali del potassio sensibili all'ATP, causando una depolarizzazione della membrana. Questa, a sua volta, determina l'apertura dei canali del calcio e del sodio voltaggio-dipendenti, con conseguente ingresso di Ca^{2+} nel citoplasma (Rorsman P. & Ashcroft F.M., 2012). L'aumento del calcio citosolico promuove la fusione delle vescicole secretorie con la membrana plasmatica e il rilascio dell'insulina contenuta in un primo "pool prontamente rilasciabile". Segue una seconda fase di secrezione più sostenuta, dovuta al reclutamento di ulteriori granuli dalle riserve intracellulari, che persiste fino al ripristino dell'euglicemia (Rorsman P. & Renstrom E., 2003). La biodisponibilità sistemica dell'insulina è un prerequisito essenziale per raggiungere i target cellulari legandosi a specifici recettori presenti nel muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo. Nel muscolo scheletrico, in risposta all'aumento della glicemia, l'insulina si lega al recettore tirosin-chinasico (IRTK), che dopo il cambiamento conformazionale si autofosforila e attiva le proteine adattatrici IRS (dall'inglese *insulin receptor substrate*). La fosforilazione di

IRS stimola la via PI3K/PIP3 e l'attivazione di Akt mediata da mTORC2, promuovendo la traslocazione delle vescicole contenenti GLUT4 verso la membrana plasmatica e favorendo l'*uptake* di glucosio, con conseguente riduzione della glicemia (Lee S.H. et al., 2022). Al livello epatico l'*uptake* del glucosio insulino-indipendente è garantito dall'espressione del recettore GLUT2 costante per cui un aumento di glucosio porta ad attivazione del rilascio di insulina con ruolo di modulatore della gluconeogenesi agendo sulla riduzione della liberazione di acidi grassi FFA e sulla glicogenolisi. L'insulina promuove anche la lipogenesi nel tessuto adiposo bianco attivando SREBP-1c, segnalando la traslocazione delle proteine di trasporto del glucosio o degli acidi grassi (FATPs), promuovendo l'esterificazione degli acidi grassi e stimolando l'adipogenesi attraverso il fattore di trascrizione recettore- γ attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (Lee S.H. et al., 2022). Ad incidere nella promozione del rilascio dell'insulina fisiologicamente a seguito dello stimolo glucidico vi è la risposta dell'asse incretinico che vede la sintesi di ormoni incretinici GLP-1 e GIP derivati dalle cellule endocrine dell'intestino. Questi ormoni incretinici sono in grado di stimolare la secrezione di insulina e sopprimere la secrezione di glucagone, inibire lo svuotamento gastrico e ridurre l'appetito e l'assunzione di cibo (Drucker DJ & Nauck MA, 2006).

Meccanismi dell'insulino-resistenza

Nel 1963 Randle descrisse il ciclo glucosio-acidi grassi come meccanismo che spiega l'insulino resistenza indotta dall'accumulo di lipidi. Nello specifico, postulò che l'aumentata β -ossidazione degli acidi grassi negli individui obesi compromettesse l'uso del glucosio aumentando livelli mitocondriali di acetil-CoA, inattivando la piruvato deidrogenasi e inibendo la fosfofruttochinasi, con conseguente accumulo intracellulare di glucosio-6-fosfato e ridotta captazione del glucosio (Lee S.H. et al., 2022). La competizione tra i prodotti della β -ossidazione degli acidi grassi e il glucosio a favore della prima, motivava il difetto post recettoriale che conferiva alla cellula muscolare una resistenza al segnale insulinico. Il *pathway* di biosintesi delle esosamine (HBP) offre un'altra spiegazione per lo sviluppo dell'insulino-resistenza. L'HBP, in condizioni di iperglicemia, viene sovrastimolato dal flusso glicolitico e il fruttosio-6-fosfato viene convertito da prima in glucosamina-6-fosfato che poi sarà destinata ad essere UDP-GlcNAc (Uridin difosfo-N-acetilglucosamina). L'accumulo di UDP-GlcNAc sarà responsabile della glicosilazione di componenti della cascata di trasduzione del segnale

insulinico quali IRS-1, IRS-2, PI3K, AKT compromettendo il normale funzionamento della via di segnalazione insulinica esitando nell'IR. (Lee S.H. et al., 2022). L'accumulo ectopico di diversi metaboliti lipidici in tessuti non adiposi come fegato e muscoli, tra cui diacilglicerolo (DAG), acido lisofosfatidico (LPA) e ceramidi, promuove l'insulino-resistenza. L'eccesso di acidi grassi all'interno delle cellule, attiva rapidamente l'esterificazione degli stessi in acil-CoA che agisce come precursore dei metaboliti lipidici (DAG, LPA e ceramidi) che fungono da secondi messaggeri sabotando gli step chiave della via di segnalazione dell'insulina e promuovendo di conseguenza i meccanismi che mediano la resistenza insulinica (Lee S.H. et al., 2022). Nel T2DM l'infiammazione cronica bassa è presente e costante sostenuto dallo *switch* isotipico a M1 dei macrofagi, che ne aumentando la sintesi di citochine pro-infiammatorie in circolo come TNF α e IL-6 e PCR (Zawada A, et al., 2022). La produzione la troviamo maggiormente a carico del tessuto adiposo che gli conferisce il nome di adipochine, ma anche nel fegato, e concorrono unitamente ad aumentare l'insulino resistenza e la permeabilità vascolare, causando maggiore danno e favorendo la formazione di placche aterosclerotiche. L'adiponectina è l'unica adipochina discussa che ha effetti prevalentemente anti-infiammatori e insulino-sensibilizzanti che in MetS e T2DM è espressa in concentrazione minore (M.C. Calle & Fernandez M, 2012).

2.3.2 Disfunzione delle cellule β

La popolazione delle isole del Langherans è composta da quattro popolazioni di cellule endocrine che producono ormoni: α , β , δ e PP. Le cellule β sono direttamente responsabili della modulazione di immagazzinamento e secrezione di insulina in risposta al glucosio, lipidi e amminoacidi. In una condizione di sindrome metabolica, l'insulino resistenza periferica impone alle cellule β un sovraccarico funzionale. La richiesta cronica di ipersecrezione in risposta all'aumento di glucosio inizialmente vede una fase segnata da modifiche compensatorie seguita da una condizione di adattamento caratterizzata da plasticità adattiva, modifiche nella massa e nella capacità funzionale (Hudish LI et al., 2019).

Modifiche compensatorie e stress del reticolo endoplasmatico. La condizione di aumentata richiesta insulinica percepita dalle cellule β a causa dell'insulino resistenza, sfocia in meccanismi compensatori iniziali che vedono un aumento della massa cellulare finalizzata a

potenziare la funzione secernente (Lee S.H. et al., 2022). L'ipersecrezione cronica in aggiunta all'elaborazione di nutrienti in eccesso inducono uno stress del reticolo endoplasmatico che per far fronte alla richiesta, deve potenziare la sintesi proteica e il *folding* della pro-insulina. L'aumento del carico di sintesi porta, ad un accumulo di proteine non ripiegate (*unfolded*) nel RE, condizione che, se protratta nel tempo, porta all'attivazione di proteine chaperones (Galicia-Garcia U et al., 2020).

Modifiche adattive. Il sovraccarico cronico causato dall'iperinsulinemia compensatoria e dallo stress del RE segna il processo di disfunzione (Lee S.H. et al., 2022). Quando il carico insulinemico diventa insostenibile e il processo di *unfolding* non è più sufficiente, l'accumulo di proteine mal ripiegate (*misfolded*) all'interno del reticolo endoplasmatico determina uno stato di squilibrio (Lee S.H. et al., 2022) causa di apoptosi cellulare, che raggiunge il suo culmine con la deficienza relativa o assoluta di insulina (Lee S.H. et al., 2022). In parallelo la fase adattiva è segnata inoltre dalla plasticità delle cellule β come meccanismo protettivo. Le cellule mutate FoxO1 che non vanno incontro a perdita tramite apoptosi possono acquisire un fenotipo dedifferenziato per tornare a uno stato più simile a quello di progenitore. Le cellule possono subire anche transdifferenziazione causata dalla mutazione di fattori di trascrizione cruciali quali Pax6, Nkx2 e Pdx1 che portano a perdita di identità specifica e possibile conversione a carattere α o δ (Hudish LI et al., 2019)

Parallelamente le caratteristiche del T2DM, quali iperglicemia cronica, alterata glicemia a digiuno e tolleranza al glucosio amplificano il danno cellulare mediante il potenziamento di pathways metaboliche includono:

- ❖ **Accumulo di DAG.** L'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi, caratteristica della sindrome metabolica (MetS), è in grado di mediare lipotossicità (Prasun P. et al. 2020). I sistemi antiossidanti che intervengono fisiologicamente, vengono saturati causando un accumulo di lipidi tossici come DAG e ceramidi che contribuiscono ad indurre IR (Prasun P. et al. 2020) che è direttamente correlato all'aumentata produzione di ROS (Lee S.H. et al., 2022).
- ❖ **Attivazione della via delle esosamine.** L'iperglicemia satura i normali meccanismi di glicolisi, dirottando il glucosio verso *pathways* alternativi come la via delle esosamine che comporta la formazione di un prodotto finale, UDP-N-acetilglucosamina. Questo

prodotto diventa substrato della O-GlcNac transferasi (OGT) enzima cruciale per la segnalazione cellulare. La glicosilazione di questo enzima determina inibizione della segnalazione insulinica interferendo con la funzione di proteine chiave come IRS-1 e PI3K (Lee S.H. et al., 2022).

- ❖ **Coinvolgimento della via dei polioli.** L'eccesso di glucosio comporta la saturazione di esochinasi ricorrendo al sostegno dell'aldoso reduttasi, enzima che trasforma il glucosio in sorbitolo consumando grandi quantità di NADPH. L'esaurimento del NADPH riduce la capacità della cellula di rigenerare il glutatione, il principale antiossidante. Questa deficienza innesca direttamente lo stress ossidativo (Garg SS et al., 2022).
- ❖ **Formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs).** L'elevato consumo di zuccheri semplici e alimenti processati, tipici della dieta occidentale, favorisce la formazione di AGEs. Tali prodotti, attraverso la reazione di Maillard di lipidi, proteine e acidi nucleici, evolvono in prodotti intermedi di amadori di cui l'HbA1c noto nel diabete e infine riarrangiamenti di prodotti di amadori finali^[5]. Questi prodotti definiti AGEs sono in grado di legare il loro recettore RAGE innescando molteplici vie di trasduzione che danneggiano la segnalazione insulinica. Questo legame causa un aumento di ROS e sostiene la disfunzione mitocondriale (Garg SS et al., 2022). Il processo culmina con l'attivazione di *pathways* pro-infiammatori (p38, JNK) e soprattutto del fattore NF- κ B (Grimm S, et al., 2012). L'attivazione di NF- κ B richiama la chinasi IKK β che inibisce direttamente l'attività dell'IRS 1 riducendo drasticamente la risposta insulinica. Inoltre, gli AGEs aumentano i livelli di TNF α promuovendo ulteriormente l'inibizione del recettore insulinico (Zawada A, et al., 2022).

La transizione delle modifiche compensatorie ad adattive dimostra il processo patologico che si instaura in risposta al sovraccarico funzionale delle cellule, che esita nella perdita dell'omeostasi glicemica e insorgenza del diabete conclamato.

2.4 Criteri diagnostici

La diagnosi di pre-diabete e di diabete mellito si basa principalmente sull'identificazione di due condizioni alterate del metabolismo glucidico: l'alterata glicemia a digiuno e l'alterata tolleranza al glucosio. Questi parametri permettono di intercettare le fasi iniziali del disturbo,

considerando che l'iperglicemia varia nel tempo sia a digiuno che dopo i pasti (*Harreiter J. & Roden M., 2023*).

I test che vengono effettuati in pratica clinica includono:

- test della glicemia a digiuno preferibilmente da prelievo venoso. Il paziente deve essere a digiuno da ≥ 8 ore senza alcuna assunzione calorica (*Khan RMM et al., 2019*) I valori di glucosio plasmatico venoso a digiuno considerati normali quando ≤ 100 mg/dL, indice di pre-diabete sono valori compresi tra 100 e 125 mg/dL, diagnosi di diabete conclamato quando i risultati evidenziano valori ≥ 126 mg/dL per 2 giorni (*Khan RMM et al., 2019*).
- test della glicemia durante il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT, dall'inglese *oral glucose tolerance test*): si somministra un carico di glucosio di 75 g e si valuta la glicemia dopo 2 ore, per due giorni consecutivi: glucosio ≥ 140 mg/dL pre-diabete mentre valori di glucosio > 200 mg/dL indicano diabete conclamato (*Khan RMM et al., 2019*).
- test dell'emoglobina glicata (HbA1c): la concentrazione dell'HbA1c è indice dell'andamento medio della glicemia nei tre mesi precedenti causata dai prodotti finali della glicazione avanzata AGEs^[5]. Valori di HbA1c $\geq 5,7\%$ sono indice di pre-diabete mentre valori di HbA1c $\geq 6,5\%$ indicano diabete conclamato (*Khan RMM et al., 2019*).

2.5 Sintomatologia e impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente

L'insorgenza del diabete di tipo 2 è generalmente graduale e asintomatica nelle fasi iniziali. Spesso i sintomi, quando presenti, sono lievi e non specifici, per cui possono essere facilmente trascurati. Questi fattori contribuiscono al ritardo della diagnosi e alla consultazione medica tardiva. L'iperglicemia si sviluppa gradualmente portando alla comparsa dei classici sintomi del diabete, come disidratazione o perdita di peso involontaria, in maniera ritardata (*ADA, 2025*). La sintomatologia si manifesta in condizioni severe di iperglicemia con poliuria, polifagia, polidipsia e perdita di peso, ma anche con dolori e astenia (*Ramachandran A, 2014*). Alti livelli di glucosio possono causare visione offuscata, intorpidimento e formicolii che indicano danno al livello nervoso ovvero neuropatia, ritardo nella guarigione delle ferite a causa dei problemi circolatori e il ridotto afflusso di sangue e predisposizione a infezioni frequenti dovute ad un ambiente favorevole alla crescita batterica in associazione ad una disfunzione immunitaria

(Chatterjee S. et al., 2017). Il diabete è una patologia impattante anche sotto il punto di vista emotivo con aumento dell'insorgenza di depressione e ansia, disabilità funzionali, rendendo difficili le attività quotidiane. Complicanze cardiovascolari possono andare ad influire anche sulla qualità del sonno con il verificarsi di apnee notturne ostruttive. Questo corteo di complicanze sfocia in una riduzione della qualità di vita del paziente in aggiunta all'adesione terapeutica che richiede spesso molti accorgimenti che influenzano regolarmente le abitudini quotidiane dei diabetici (Tomic, D et al., 2022).

2.6 Complicanze

Il diabete è una malattia eterogenea caratterizzata da iperglicemia che a lungo termine porta ad un ventaglio di complicanze che riguardano disfunzioni e insufficienza di vari organi e tessuti, in particolare occhi, reni, nervi, cuore e vasi sanguigni (Tomic D. et al., 2022). Le complicanze sono distinte in microvascolari (nefropatia diabetica, neuropatia e retinopatia) e macrovascolari (malattia coronarica, arteriopatia periferica e ictus).

2.6.2 Complicanze microvascolari

L'iperglicemia è la diretta responsabile delle modificazioni a carico della microvascolatura e, in seconda battuta, della disfunzione d'organo che ne determina la sindrome clinica. Sono stati identificati almeno quattro percorsi biochimici (che non si escludono a vicenda) sottesi al fatto che l'iperglicemia induca il danno cellulare:

- **Maggiore attivazione della via dei polioli:** nei tessuti non insulino-dipendenti come retina, nervi periferici, reni e vasi sanguigni, il glucosio in eccesso viene convertito in sorbitolo e fruttosio. Questo processo consuma NADPH, necessario per rigenerare il glutatione ridotto (GSH), un importante antiossidante endogeno, aumentando lo stress ossidativo.
- **Formazione di AGEs (prodotti finali della glicazione avanzata):** gli AGEs si legano alle proteine dei tessuti vascolari, renali e retinici, rendendoli più rigidi, meno elastici e meno funzionali-
- **Attivazione della protein chinasi C (PKC):** l'iperglicemia favorisce la sintesi de novo di diacilglicerolo (DAG), che attiva PKC. Questo provoca modificazioni strutturali dei

vasi, aumenta la produzione di endotelina-1 (vasocostrittore) e riduce la sintesi di ossido nitrico (vasodilatatore).

- **Attivazione della via della esosamina (N-acetilglucosamina):** in condizioni di iperglicemia si verifica la O-GlcNAcilazione delle proteine, interferendo con il normale funzionamento del recettore insulinico e con i processi antiossidanti a livello dei vasi sanguigni (Fowler, 2008).

Il denominatore comune di queste alterazioni è l'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno, ROS, che si verificano nella funzione mitocondriale anormale indotta da iperglicemia e dall'infiammazione cronica di basso grado (Lee S.H. et al., 2022). L'esito dei singoli meccanismi che concorrono alla patogenesi delle complicanze microvascolari converge in una microangiopatia che si manifesta con tre principali complicanze organo-specifiche: retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica.

Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica è una patologia progressiva che può essere suddivisa in due stadi distinti: la retinopatia diabetica non proliferativa (RDNP) che caratterizza la compromissione iniziale dei vasi sanguigni e la retinopatia diabetica proliferativa (RDP) che costituisce la fase avanzata. La RDNP è la complicanza retinica diabetica più comune ed è caratterizzata da microaneurismi, emorragie e anomalie venose che possono causare di cecità acquisita e deterioramento della vista (Fowler M. J., 2008). La RDP, invece, si distingue dalla non proliferativa per neovascolarizzazione, ovvero si formano nuovi vasi con caratteristiche di aumentata fragilità che tendono a rompersi e a dare emorragie vitreali e distacco della retina. Studi osservazionali hanno dimostrato come la gravità della retinopatia sia direttamente proporzionale allo scarso controllo glicemico e al protrarsi dell'ipoglicemia in maniera insidiosa e asintomatica; infatti, si stima che il 20% dei diabetici ha già una retinopatia in sede di diagnosi di diabete. Le linee guida raccomandano uno screening annuale con esame del fondo oculare con pupilla dilatata nella gestione delle complicanze diabetiche e un controllo intensivo della glicemia e dell'emoglobina glicata (Fowler M. J., 2008).

Nefropatia diabetica

La nefropatia è lo stadio terminale della malattia renale causata da protratta iperglicemia che porta ad ispessimento della membrana glomerulare, formazione di micronoduli, l'espansione della matrice mesangiale e sclerosi glomerulare. In soggetti affetti da T2DM la nefropatia inizia con il manifestarsi di microalbuminuria (30-300 mg) che può evolvere in macroalbuminuria (>300 mg) peggiorata dalla coesistenza di ipertensione arteriosa che grava sulla patologia. Un controllo della pressione arteriosa in aggiunta al controllo glicemico riduce il rischio di progressione della nefropatia (*Fowler M. J., 2008*)

La neuropatia diabetica

La neuropatia diabetica colpisce circa il 50 % dei diabetici e i fattori di rischio che incidono sono la nefropatia, il fumo e comorbidità, come ipertensione e iperlipidemia. Esistono diverse classificazioni ma possiamo distinguerle in tre categorie principali: neuropatia focale, neuropatia periferica simmetrica distale (DSPN) e neuropatia autonoma (DAN). La neuropatia focale racchiude una serie di neuropatie che sono riconducibili ad una forma di neuropatia che ha un esordio improvviso e circoscritto a ad un singolo nervo più comunemente sono interessati i nervi mediano, ulnare e radiale ma può verificarsi al livello craniale ma più rare, o in caso di amiotrofia diabetica nei muscoli grandi della coscia (*Fowler M. J., 2008*). La DSPN interessa principalmente mani e piedi si manifesta con formicolio, bruciore, intorpidimento e crampi inoltre è una causa comune di ulcere al piede che se non trattate possono portare a infezioni fino ad amputazione, concorrendo ad un rischio maggiore di malattia coronarica (*Avogaro A. & Fadini G. P., 2019*). Un'altra forma di neuropatia è la DAN (neuropatia autonoma) è una complicanza della neuropatia e si riferisce al coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, si manifesta con disfunzione erettile, ipotensione ortostatica, aritmie e gastroparesi. La presenza di DAN interrompe il cosiddetto equilibrio simpato-vagale e predispone ad aritmie e morte cardiaca improvvisa (*Avogaro A. & Fadini G. P., 2019*). La FDA ha approvato la somministrazione di duloxetina e gabapentin indicati per il dolore neuropatico nel trattamento sintomatologico della DAN (*Fowler, M. J. 2008*).

2.6.3 Complicanze macrovascolari

Le complicanze macrovascolari sono causate da una pletora di fattori che non riguardano unicamente l'iperglicemia, ma comprendono ipertensione, dislipidemia, infiammazione e altri fattori di rischio tradizionali per l'aterosclerosi. Rientrano in questa classificazione la malattia coronarica (CAD, dall'inglese *coronary artery disease*), ictus, e arteriopatia periferica (PAD, dall'inglese *peripheral artery disease*). Queste patologie si verificano con una netta maggioranza nei pazienti diabetici a causa iperinsulinemia e insulino-resistenza direttamente coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi (Fowler, M. J. 2008).

Malattia coronarica

La CAD è una complicanza che aumenta il rischio nei soggetti diabetici di morte improvvisa, infarto del miocardio silente, scompenso cardiaco congestizio e angina pectoris. Talvolta, a causa della neuropatia, l'ischemia può essere silente e rendere maggiormente difficoltosa la diagnosi. La prevenzione della CAD si concentra su l'attento controllo del glucosio nel sangue, della pressione arteriosa (ace-inibitori e ARBs) e con il controllo del profilo lipidico (statine, fibrati e modifiche nello stile di vita del paziente). Generalmente questo approccio preventivo è valido e efficace in tutte le complicanze macrovascolari in aggiunta alla terapia antiplastrinica con l'uso di aspirina, che è stato associato a una riduzione del 37% degli eventi cardiovascolari (Fowler, M. J. 2008).

Ictus

La maggior parte degli eventi di ictus nei diabetici sono di natura ischemica e la loro patogenesi è correlata ai fattori di rischio dell'aterosclerosi, si può inoltre incorrere in attacchi di ictus transitori o ricorrenti. Un controllo intensivo della pressione arteriosa, in associazione alla terapia con statine e aspirina, ha ridotto l'incidenza dell'ictus del 44% (Fowler, M. J. 2008).

Arteriopatia periferica (PAD)

La PAD si manifesta con una disfunzione delle arterie periferiche che comportano dolore che peggiora a seguito di sforzo e claudicazione. Il fumo aggrava la patologia e in casi più gravi

può portare a ulcere che solitamente interessano gli arti, come piedi e mani, in combinazione a neuropatia. Il controllo glucidico, lipidico e della pressione arteriosa è fondamentale per la prevenzione e terapia associato all'assunzione di cilostazolo per contrastare la claudicazione (Fowler, M. J. 2008).

Piede diabetico

La perdita di sensibilità dovuta a neuropatia diabetica, la ridotta perfusione sanguigna negli strati più profondi della pelle e una sudorazione disfunzionale concorrono allo sviluppo di ulcere e gangrene al piede di pazienti affetti da diabete. Le ulcere si trovano in punti predisposti ad alta pressione e ripetitiva, come in questo caso nel piede, causando una condizione lesiva per la pelle che sottoposta già ad infiammazione e strutturalmente alterata favorisce lo sviluppo di ulcerazioni. Per ridurre il rischio di amputazione e infezione che ne deriva la misura più importante è l'eliminazione della pressione sulla zona interessata, il controllo metabolico e il trattamento tempestivo di infezioni correlate ad una corretta igiene del paziente (Volmer-Thole M. & Lobmann R., 2016).

2.6.4 Complicanze emergenti nel diabete mellito di tipo 2

Nuovi studi hanno evidenziato l'esistenza di patologie emergenti correlate al diabete che stanno diventando sempre più rilevanti. Il deterioramento cognitivo, la demenza e la comparsa di Alzheimer sono segni distintivi in soggetti con diabete avanzato in quanto la costante iperglicemia e insulino resistenza porta alla formazione di placche costituite da proteina beta-amiloide al livello cerebrale (Tomic, D et al., 2022). È stata evidenziata inoltre l'aumento di depressione e ansia in paziente diabetici a causa dell'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA) e alterazioni della neurotrasmissione a causa dello stress ossidativo cronico. Apnea ostruttiva del sonno, disfunzioni epatiche come steatosi o NAFLD (Malattia del Fegato Grasso Non Alcolica), sarcopenia e cancro (pancreas, fegato, colon-retto, seno, endometrio, vescica) sono emerse essere altrettanto correlate al T2DM (Tomic, D et al., 2022).

2.7 *Approcci terapeutici*

La terapia del diabete mellito di tipo 2 si basa su due capisaldi, quali sono:

- ❖ La terapia nutrizionale ed educativa sullo stile di vita e abitudini alimentari, finalizzato alla perdita di peso con incrementati livelli di attività fisica, riduzione dell'insulina resistenza e controllo glicemico. Questo approccio in esclusiva non è sufficiente nella maggior parte dei casi e in condizioni di diabete avanzato (*Hu B.F., ADA 2011*).
- ❖ La terapia farmacologica orale e/o iniettabile con target di HbA1c tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol in base al rischio di ipoglicemia, alla coesistenza di rischio cardiovascolare aterosclerotiche, scompenso cardiaco o malattia renale cronica che andrebbero a controbilanciare il rapporto rischio/beneficio della terapia (*SID, 2023*).

Una terapia individualizzata è necessaria al raggiungimento degli obiettivi terapeutici e a prevenire o ritardare le complicanze microvascolari e macrovascolari, e gestire al meglio i fattori di rischio (*ADA, 2025*). Le Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia e Associazione dei Medici Diabetologi consigliano un approccio farmacologico step by step aggiungendo alla metformina altri farmaci in modo sequenziale in base alla valutazione e al monitoraggio dell'esito terapeutico ^[6].

Biguanidi (metformina)

La metformina è utilizzata per il trattamento di prima linea nel T2DM. Capostipite della classe dei biguanidi, derivata dalla pianta *Galega officinalis*, è efficace sia in monoterapia sia in combinazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti (*Weinberg S.R. et al., 2023*) La sua efficacia è data da una riduzione media dell'HbA1c che varia dallo 0,8% all'1,5% con una modesta possibile perdita di peso o neutra. Il suo meccanismo è multifattoriale: espleta la sua azione ipoglicemizzante andando a ridurre la gluconeogenesi epatica con *down-regulation* dei geni che la attivano, per aumento dell'enzima *AMP-activated protein kinase* (AMPK) nel fegato dato dall'inibizione del complesso della catena di trasporto di elettroni mitocondriale che rilascia massivamente ATP. In aggiunta ha come meccanismo l'aumento della sensibilità insulinica e la captazione del glucosio al livello periferico e nel tessuto adiposo mediato da un aumento dell'attività del trasportatore di glucosio di tipo 4 (GLUT4) e da una migliore segnalazione

dell'insulina (*Weinberg S.R. et al., 2023*). È stato evidenziato anche il ruolo indiretto della metformina attraverso l'intestino tenue prossimale con aumento del metabolismo del glucosio a lattato che ne favorisce l'utilizzazione e mediante una maggiore espressione di GLP-1 nel sangue (*Foretz M et al., 2019*). La metformina ha dimostrato un'azione protettiva al livello renale ritardando la nefropatia diabetica caratteristica della progressività della malattia. Gli effetti indesiderati della metformina più comuni sono a carico dell'apparato gastro intestinale quali diarrea, nausea e dolori addominali, che sono generalmente transitori e di lieve entità. Nella terapia protratta con metformina quello che spesso si verifica sono disturbi gastrintestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali), alterazioni del gusto e un ridotto assorbimento della vitamina B12, quest'ultimo risultante in una maggiore incidenza nella complicanza della neuropatia periferica. Un'assunzione intervallata di cianocobalamina (B12) può apportare beneficio e aumento delle concentrazioni fisiologiche (*Foretz M et al., 2019*). L'acidosi lattica, sebbene rara, è una complicanza grave associata alla metformina che può verificarsi quando le concentrazioni di metformina superano i 5 mg/L, pertanto la funzionalità renale deve essere monitorata regolarmente e la metformina deve essere usata con cautela o evitata nei pazienti con filtrato glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min/1,73 m² (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Per ovviare gli effetti collaterali della metformina l'uso in terapia di formulazioni a rilascio prolungato (500mg-750mg-1000mg) e l'assunzione durante il pasto possono ridurre gli effetti e migliorare l'efficacia terapeutica (*Weinberg S.R. et al., 2023*).

Tiazolidinedioni (TZD)

I TZD sono dei farmaci insulino-sensibilizzanti che agiscono selettivamente legandosi al recettore gamma attivati dal proliferatore dei perossisomi (PPAR- γ) localizzati al livello nucleare nel tessuto adiposo scheletrico e epatico. L'attivazione dei PPAR- γ , che in condizioni basali si trova legato al recettore X retinoide, induce un cambiamento conformazionale che stabilizza l'eterodimero del complesso recettore-PPAR- γ che funge da fattore di trascrizione. L'evento permette il legame al DNA in specifiche sequenze PPRE (dall'inglese *peroxisome proliferator response elements*) modulando l'espressione di geni target che innescano un effetto a cascata al livello sistemico riducendo la lipotossicità e riprogrammando il tessuto adiposo. La trascrizione di proteine quali LPL, CD36, FABP4 E DGAT è primariamente responsabile della riduzione dell'accumulo ectopico di lipidi e di lipotossicità, cause principali di IR (*Weinberg*

S.R. et al., 2023). Secondariamente all'azione insulino sensibilizzante i TZD sono in grado di agire sulla differenziazione degli adipociti e nel metabolismo lipidico attraverso la riduzione dei livelli ematici di FFAs e la diminuzione della deposizione di tessuto adiposo sottocutaneo (*Weinberg S.R. et al., 2023*). I tiazolidinedioni esplicano azione antinfiammatoria modulando la plasticità dei macrofagi verso uno stato M2 attivato che determina il rilascio di IL-10 e TGF- β , ossido nitrico e prostaciline. Questo corteo di azioni conferisce ai TZD un ruolo protettivo nel contesto cardiovascolare (*Rogler G, 2006*). Tra gli effetti collaterali comuni associati all'uso di TZD si annoverano aumento di peso, edema, insufficienza cardiaca e dolori muscolari. Inizialmente vari studi avevano messo in luce i molteplici effetti positivi dei TZD al livello cardiovascolare, in seguito però messi in discussione dai risultati come riporta lo studio PROactive in merito alle preoccupazioni emerse sullo scompenso cardiaco associato alla terapia a causa dell'aumento di ritenzione di liquidi (*Dormandy, J.A. et al., 2005*). La cardiotossicità indotta da rosiglitazone è evidenziata nello studio RECORD in aggiunta all'aumento dei livelli ematici di colesterolo con il rischio già elevato dei pazienti con T2DM. L'incremento continuo di segnalazione di eventi cardiovascolari ha comportato nel 2011 su indicazione della FDA una restrizione nella prescrizione di rosiglitazone ai soli pazienti che non potevano assumere biguanidi o sulfaniluree mentre l'EMA nel 2010 aveva ritirato dal commercio il farmaco (*Lebovitz, H.E., 2019*). Il pioglitazone era stato argomento di numerosi studi a cui veniva correlata l'incidenza di cancro alla vescica come è stato concordato dal Kaiser Permanente Group of California e dalla FDA statunitense in uno studio di *follow-up* di 10 anni (*Lebovitz, H.E., 2019*). La seconda maggiore complicazione della terapia con TZD è un aumento del rischio di fratture ossee, per la prima volta riportate dallo studio ADOPT, in particolare nelle donne sia pre che post menopausa (*Lebovitz, H.E., 2019*) Negli ultimi anni, numerosi studi hanno valutato il profilo di sicurezza dei tiazolidindioni, contribuendo a chiarire le potenziali complicanze e a contestualizzarle in termini di rischio-beneficio. Sulla base di queste evidenze, le autorità regolatorie, tra cui EMA e FDA, hanno rivalutato l'uso di pioglitazone e rosiglitazone, portando alla riammissione del rosiglitazone in commercio e alla riduzione delle restrizioni precedentemente imposte per il pioglitazone^[7].

Sulfaniluree

Le sulfaniluree abbassano i livelli di glucosio nel sangue stimolando la secrezione di insulina. Agiscono bloccando i canali del potassio ATP-dipendenti nelle cellule β pancreatiche, presenti anche in tessuti come cuore, muscolo scheletrico, muscolatura liscia e cervello. Questa azione le rende farmaci secretagoghi dell'insulina (Weinberg S.R. et al., 2023). Normalmente, l'aumento del rapporto ATP/ADP derivante dal metabolismo del glucosio provoca la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti, determinando la depolarizzazione della membrana, l'apertura dei canali del calcio e il rilascio di insulina. Le sulfaniluree bypassano il segnale metabolico, legandosi con alta affinità al recettore SUR1 sui canali del potassio ATP-dipendenti. Questa interazione induce la chiusura dei canali, l'accumulo di cariche positive intracellulari, la depolarizzazione della membrana e l'ingresso di calcio, che attiva l'esocitosi delle vescicole contenenti insulina. L'azione delle sulfaniluree è più marcata in presenza di iperglicemia, ma può aumentare la secrezione insulinica anche a livelli di glucosio inferiori alla norma (Lv W et al., 2020). Suddivisi in prima e seconda generazione, i più importanti farmaci della prima generazione sono tolbutamide, clorpropamide, tolazamide mentre la seconda generazione comprende glibenclamide, glimepiride, gliclazide e glipizide. Sono considerate avere un'elevata efficacia nell'abbassare i livelli di glucosio nel sangue ma mancano di un effetto duraturo per ridotta affinità recettoriale in particolare nella prima generazione e maggior rischio di causare ipoglicemia in aggiunta da un'elevata incidenza di aumento di peso (Weinberg S.R. et al., 2023). Le sulfaniluree come la gliclazide e la repaglinide non bloccano la Na^+/K^+ ATPasi nei vasi cardiaci, questo fa di loro un uso sicuro nei confronti di eventi cardiovascolari. Effetti collaterali evidenziati riguardano l'elevato rischio di ipoglicemia dovuto al fatto che agiscono anche in basse concentrazioni di glucosio (Weinberg S.R. et al., 2023), molto comune aumento di peso, disturbi gastrointestinali, reazioni cutanee, più rari effetti ematologici. La gliclazide, tra i farmaci appartenenti alla categoria, ha il minor rischio di indurre ipoglicemia (Lv W et al., 2020). Il loro uso nelle linee guida nazionali e internazionali, non è considerato di prima o seconda linea nella scelta terapeutica in quanto nonostante il loro rischio intrinseco di ipoglicemia e il ridotto esito terapeutico nel tempo, sono una valida alternativa in pazienti non ben controllati con metformina e per i quali gli inibitori del SGLT2, GLP-1 RA e inibitori delle DPP-4 sono controindicati (Weinberg S.R. et al., 2023).

Glinidi

Le glinidi, o meglitinidi, sono farmaci secretagoghi dell'insulina. Analogamente alle sulfaniluree, agiscono bloccando i canali del potassio ATP-dipendenti presenti nelle cellule β pancreatiche. Il loro legame con il canale induce la depolarizzazione della membrana, l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e, di conseguenza, il rilascio di insulina. Pur condividendo il meccanismo d'azione con le sulfaniluree, le glinidi si caratterizzano per una più rapida insorgenza e una minore durata d'azione, rendendole particolarmente efficaci nel controllo della glicemia post-prandiale (*Ly W et al., 2020; Weinberg S.R. et al., 2023*). Inoltre, sono utili nei pazienti con malattia renale cronica, in quanto sono prevalentemente metabolizzate dal fegato e pertanto possono essere un'alternativa utile alla metformina (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Questa classe di farmaci comprende i seguenti principi attivi: nateglinide, repaglinide e mitiglinide. L'ipoglicemia è una delle principali preoccupazioni associate all'uso delle glinidi (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Ulteriori tossicità ad esse associate includono l'aumento di peso modesto, disturbi gastrointestinali, cefalee, reazioni di ipersensibilità cutanee rare. Le glinidi sono utilizzate principalmente come agente ipoglicemizzante aggiuntivo per i pazienti che non riescono a raggiungere i loro obiettivi glicemici con metformina, ma sono utili anche come monoterapie quando metformina o sulfanilurea sono controindicate (*Weinberg S.R. et al., 2023*).

Inibitori dell' α -glucosidasi

I polisaccaridi e i disaccaridi vengono scissi enzimaticamente da parte delle α -glucosidasi presenti nell'intestino tenue in monosaccaridi, che rappresentano la forma assorbibile degli zuccheri semplici. L'azione terapeutica di questa classe di farmaci si basa sull'inibizione della scissione enzimatica dei carboidrati, ottenendo così una riduzione dell'iperglicemia postprandiale. Questo meccanismo porta a un minor rischio di ipoglicemia, osservato invece frequentemente con gli altri farmaci antidiabetici (*Weinberg S.R. et al., 2023*). L'acarbiosio è un principio attivo appartenente alla classe degli inibitori dell'alfa-glucosidasi ed è stato il primo farmaco approvato dalla FDA in questo contesto (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Uno studio in doppio cieco, pubblicato nel 1995, ha mostrato l'efficacia del trattamento in pazienti con diabete con una riduzione significativa dei livelli di HbA1c con una dose di 100-200-300 mg

di acarbiosio in TID (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Gli effetti collaterali più comuni interessano il tratto gastrointestinale e sono dovuti all'aumento di zuccheri non assorbiti nell'intestino, che possono essere fermentati dai batteri intestinali, causando dolore addominale, flatulenza e diarrea. In aggiunta si riscontra un aumento dei livelli sierici di transaminasi epatiche rispetto a pazienti trattati con placebo. Questi farmaci sono controindicati in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali e l'uso è controindicato in gravidanza.

Agonisti del recettore di GLP-1

La gestione farmacologica del T2DM ha destato negli anni a venire la necessità di ampliare la ricerca di nuove strategie terapeutiche più mirate ed efficaci, evolute nella scoperta di nuovi sistemi coinvolti nella patogenesi attraverso la maggiore comprensione dei meccanismi endogeni. Da queste ricerche ne deriva la scoperta di molecole endogene con effetto incretinico, fenomeno fisiologico del GLP-1 e GIP. IL GLP-1 è secreto dalle cellule L enteroendocrine nell'ileo distale in seguito all'assunzione dei nutrienti come zuccheri, glucosio, acidi grassi e amminoacidi essenziali e fibre (*Gilbert MP.,2020*) e i suoi recettori li troviamo espressi nelle cellule α del pancreas endocrino, cuore, sistemi nervoso centrale e periferico, stomaco e tessuto adiposo (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Una volta secreto ha molteplici effetti: aumenta la secrezione di insulina e la diminuzione della secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente, ritarda lo svuotamento gastrico e aumenta la sazietà, caratteristiche che lo rendono un target potenziale in terapia del T2DM ma anche nel trattamento dell'obesità (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Exenatide, liraglutide, albiglutide, lixisenatide e dulaglutide, semaglutide sono i farmaci attualmente in uso, ma molti altri sono ancora in via di sperimentazione. La scoperta del peptide exendin-4 nella saliva di una lucertola velenosa (*Heloderma suspectum*) e della sua capacità di legare il recettore di GLP-1, ha permesso la formulazione del primo farmaco GLP-1 RA seppur poco efficace in terapia a causa della sua breve emivita (*Gilbert MP.,2020*). Con la modifica della struttura, in particolare della sequenza amminoacidica del GLP-1 con un acido grasso, ha permesso al liraglutide l'uso in terapia con una somministrazione in SID sufficiente all'efficacia terapeutica. Un'ulteriore modifica su dulaglutide e albiglutide alla struttura di GLP-1 con aggiunta di frammenti proteici hanno permesso la somministrazione una volta a settimana (*Gilbert MP.,2020*). I risultati degli studi hanno dimostrato l'enorme impatto, ad esempio, della semaglutide nella perdita di peso

significativa e nel miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Semaglutide è approvato per la gestione cronica del peso negli adulti con BMI ≥ 30 kg/m² o BMI ≥ 25 kg/m² con condizioni concomitanti come T2DM, ipertensione o iperlipidemia (*Weinberg S.R. et al., 2023*). I GLP-1 RA hanno ulteriori benefici sulla pressione sanguigna, mentre studi diretti dalla Novo Nordisk hanno evidenziato benefici su eventi cardiovascolari compositi, eventi cardiovascolari maggiori avversi, mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare e malattia arteriosa periferica (*Weinberg S.R. et al., 2023*). L'evoluzione terapeutica non si è arrestata agli agonisti GLP-1RA ma ha ampliato la visione ad un approccio duale rappresentato dai doppi agonisti recettoriali GLP-1/GIP. Il tirzepatide è un agonista duale GLP-1/GIP somministrato una volta alla settimana, approvato nel 2022 dalla FDA per i pazienti con T2DM (*Weinberg S.R. et al., 2023*). I GLP-1RA e gli agonisti duali sopra citati, in quanto peptidi, impongono a causa della loro struttura la necessità di essere somministrati per via sottocutanea mediante l'utilizzo di dispositivi per l'iniezione come penne pre-riempite, aspetto limitante della pratica clinica che impatta talvolta sull'aderenza e continuità della terapia. A fronte di questa limitazione intrinseca alla somministrazione, per la prima volta nel 2019 viene introdotto in terapia il GLP-1RA semaglutide ad uso orale con nome commerciale di Rybelsus® (*Weinberg S.R. et al., 2023*). Effetti collaterali comuni ai componenti di questa classe sono nausea, vomito e diarrea, che si verificano soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento all'aumentare del dosaggio (*Weinberg S.R. et al., 2023*).

Inibitori della DPP-4

Il ruolo della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-4) come enzima regolatore e fattore di segnalazione è stato molto studiato. La sua inibizione comporta un aumento della concentrazione ematica degli ormoni incretinici, quali il GLP-1 e il GIP (*Doupis J. & Veves A., 2008*). Una delle sue azioni enzimatiche più significative è la scissione degli oligopeptidi dopo il secondo aminoacido dal terminale N della molecola, determinando così l'inattivazione di GIP e GLP-1 già caratterizzati da una breve emivita. Gli inibitori come sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin sono attualmente disponibili in terapia spesso anche combinati in formulazioni con altri antidiabetici (*Doupis J. & Veves A., 2008*). L'obiettivo terapeutico primario degli inibitori è aumentare i livelli plasmatici dei peptidi incretinici endogeni

prevenendo la rapida degradazione in maniera glucosio-dipendente, raggiungendo con maggior efficacia i benefici terapeutici della terapia incretinica. Questa categoria di farmaci risulta ben tollerata con possibili effetti collaterali comuni come cefalea, infezioni del tratto respiratorio e sintomi gastrointestinali. Effetti collaterali rari ma di grave entità riscontrati sono pancreatite acuta, dolori articolari intensi, reazioni cutanee e nel caso dell'uso di saxagliptin un'associazione di aumentato rischio di ospedalizzazione cardiaca in pazienti con rischio cardiovascolare preesistente (*Doupis J. & Veves A., 2008*). L'utilizzo in terapia di inibitori di DPP-4 è indicato in monoterapia e in politerapia nel diabete di tipo 2 e a differenza dei nuovi farmaci antidiabetici, sono considerati farmaci con un impatto neutro sul peso, per cui non trovano indicazione nel trattamento dell'obesità (*Doupis J. & Veves A., 2008*).

Inibitori di SGLT-2

Gli inibitori SGLT-2 sono una recente classe di farmaci utilizzati principalmente nel T2DM come ipoglicemizzanti orali con un meccanismo d'azione distinto. Nei glomeruli renali, il glucosio viene filtrato liberamente e successivamente riassorbito nel tubulo contorto tramite co-transportatori attivi come i SGLTs, due dei quali SGLT1 e SGLT2 sono stati considerati i bersagli più promettenti per la terapia farmacologica (*Mosleh W et al.,2017*). Gli inibitori agiscono bloccando SGLT2 nel tubulo contorto prossimale, così prevenendo il riassorbimento del glucosio e facilitandone la sua escrezione urinaria (*Mosleh W et al.,2017*). Appartengono a questa classe i principi attivi empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin (*Mosleh W et al.,2017*). Gli inibitori del SGLT2 hanno diversi potenziali effetti: riduzione del peso corporeo dovuto a una diminuzione della massa grassa rispetto alla massa magra, significativa riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica indipendenti dalla riduzione della glicemia e del peso. La riduzione della pressione è direttamente legata alla diuresi osmotica e la riduzione del volume plasmatico che ne deriva (*Mosleh W et al.,2017*). Alcuni inibitori SGLT2 come canagliflozin aumentano il colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) e riducono i livelli di trigliceridi. Al contrario, uno studio ha mostrato che empagliflozin aumenta moderatamente i livelli di LDL indirizzando il metabolismo dall'utilizzo dei carboidrati a quello dei lipidi (*Mosleh W et al.,2017*). Effetti collaterali evidenziati da una recente meta-analisi di studi randomizzati ha rilevato un aumentato rischio di chetoacidosi diabetica e infezioni genitali. La chetoacidosi diabetica si manifesta particolarmente in paziente con T2DM con un livello di

glucosio inferiore a 200 mg/dL, portando alla necessità di vigilanza da parte di operatori sanitari. Canagliflozin può aumentare il rischio di amputazioni e fratture ma questo dato non è stato confermato per insufficienza di dati aggiuntivi a stabilire la conclusione definitiva (Weinberg S.R. et al., 2023). Considerando i molti vantaggi qui menzionati, gli inibitori SGLT-2 sono raccomandati come terapia di prima linea per il T2DM con malattia cardiovascolare o malattia renale dall'American Diabetes Association e dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) (Weinberg S.R. et al., 2023).

Insulina

L'insulina è essenziale nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, quando a causa della veloce progressione della patologia, la terapia ipoglicemizzante nei casi avanzati non è sufficiente e per una corretta gestione dell'iperglicemia e prevenzione delle complicanze croniche (Galdón Sanz-Pastor A. et al, 2024). La tempistica di inizio dipende dalle caratteristiche del paziente. Le linee guida redatte dall'American Diabetes Association indicano una glicemia >300 mg/dL e valori di HbA1c >10% associati a fallimento della terapia non insulinica, come criteri di inizio del trattamento iniettivo^[8]. L'insulinizzazione inizia aggiungendo insulina basale al trattamento esistente (Galdón Sanz-Pastor A. et al, 2024) affiancata dal monitoraggio attento e regolare della glicemia attraverso un glucometro per una corretta autogestione della terapia. Il fine di monitorare il livello di glucosio durante la terapia insulinica è fondamentale per scongiurare uno degli effetti collaterali primari della somministrazione di insulina ovvero il rischio di ipoglicemia (<70 mg/dL). Diverse barriere ostacolano l'inizio della terapia: rifiuto sociale associato allo stigma delle iniezioni, aumento possibile di peso, senso di fallimento terapeutico iniziale, mancanza di aderenza causata da inerzia terapeutica e richiesta del trattamento di monitoraggio dell'insulina (Galdón Sanz-Pastor A. et al, 2024). Le dosi e la tempistica di somministrazione seguono le esigenze di ogni paziente: sono, infatti, disponibili numerose formulazioni di insulina che mirano a imitare al meglio i pattern fisiologici. L'approccio iniziale mira all'associazione di insulina basale alla metformina o altri ipoglicemizzanti standard di 10 UI/giorno, dose che deve essere aggiustata dal paziente seguendo le indicazioni mediche sulla base dei valori di glicemia. Le evidenze scientifiche indicano di preferire l'uso di analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, come detemir, glargine U100-U300 o degludec, alle insuline umane con protamina o insulina isofano NPH. In accordo alle evidenze è quindi da

preferire l'uso di analoghi in quanto capaci di indurre minor rischio di ipoglicemia e maggiore flessibilità nella tempistica di somministrazione (*Galdón Sanz-Pastor A. et al, 2024*). Inoltre, si dispone di insulina basale icodec e l'insulina basale BIF (efsitora alfa), che presentano entrambe modifiche amminoacidiche che favoriscono un forte legame con l'albumina circolante, riducendo la degradazione enzimatica e la clearance, con conseguente maggiore emivita e minori fluttuazioni picco-valle (*Galdón Sanz-Pastor A. et al., 2024*). Sia l'insulina icodec che quella basale BIF sono state approvate dall'EMA. Pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 potrebbero richiedere insulina prandiale in aggiunta a quella basale aumentando il rischio di ipoglicemia e aumento di peso associati alla terapia insulinica intensiva: per questa ragione sarebbe consigliato il trattamento con agonisti GLP-1RA come scelta prioritaria all'insulina prandiale (*Galdón Sanz-Pastor A. et al, 2024*). Nei casi in cui ciò non sia possibile, in terapia può essere fatta l'associazione somministrando le due insuline separatamente oppure somministrando formulazioni precostituite esistenti in commercio (insuline premiscelate). Effetti collaterali noti e comuni della somministrazione di insulina sono ipoglicemia con sintomi lievi/moderati o gravi, aumento di peso, lipoipertrofia o lipoatrofia (più rara) nel sito di iniezione, edema e reazioni allergiche meno frequenti.

Analoghi dell'amilina

L'amilina è un ormone neuroendocrino anoressizzante co-secreto insieme all'insulina dalle cellule β pancreatiche, carente negli individui con diabete. Essa è nota svolge un ruolo importante nell'omeostasi del glucosio post-prandiale le sue azioni includono: soppressione della secrezione di glucagone, il ritardo nello svuotamento gastrico, aumento del dispendio energetico e promozione della sazietà. Ulteriori funzioni potenziali di questo promettente agente terapeutico sono azione protettiva al livello cardiovascolare e neurologico (*Špela V. et al., 2025*). Pramlintide acetato, analogo dell'amilina, è stato approvato da FDA nel 2005 come trattamento aggiuntivo all'insulina prandiale in pazienti con T2DM (*Špela V. et al., 2025*). Attualmente in fase di sviluppo sono cangrilintide, la combinazione di cagrilintide-semaglutide, e pretrelintide, accomunati da effetti collaterali quali eventi gastrointestinale come nausea e vomito e reazioni locali in sito di iniezione (*Špela V. et al., 2025*).

3. Obesità e sovrappeso

3.1 Definizione clinica

L'obesità è una condizione patologica caratterizzata da un accumulo anormale e eccessivo di grasso corporeo. È una malattia cronica e recidivante che porta all'aumento dello sviluppo di numerose comorbidità tra cui T2DM, ipertensione e malattie cardiovascolari (*Gadde KM et al., 2018*) La sua definizione clinica si basa sul BMI, un parametro che si calcola come rapporto tra il peso espresso in kg e il quadrato dell'altezza di un individuo (kg/m^2). Nello specifico, per gli adulti un BMI compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m^2 definisce un soggetto come sovrappeso mentre un BMI pari o superiore a 30 kg/m^2 identifica l'individuo come obeso (*Apovian CM, 2016*). Attraverso il BMI è possibile classificare l'obesità in tre fasce: l'obesità di grado I è identificata da un BMI compreso tra 30 kg/m^2 e 34,9 kg/m^2 ; si definisce, invece, obesità di II grado quella caratterizzata da un BMI compreso tra 35 kg/m^2 e 39,9 kg/m^2 di valore di BMI, mentre si parla di obesità di III grado nel caso in cui vi sia un BMI \geq di 40 kg/m^2 . Nei bambini e adolescenti dai 2 ai 18 anni si raccomanda di utilizzare una scala percentile basata sul sesso e sull'età dei bambini secondo cui il sovrappeso è definito con un BMI tra l'85° e il 94° percentile, e l'obesità è un BMI pari o superiore al 95° percentile (*Apovian CM, 2016*).

3.2 Epidemiologia

La prevalenza dell'obesità è maggiore in paesi sviluppati e colpisce in ugual modo tutti i gruppi di età ed entrambi i sessi, con un impatto maggiore in gruppi con uno stato socioeconomico più basso. L'opposto della situazione la troviamo invece nei paesi in via di sviluppo dove si osserva un aumento costante che colpisce principalmente persone benestanti, di sesso femminile che vivono in aree urbane (*Koliaki C et al., 2023*) Nel 2024 circa 35 milioni di bambini sotto i 5 anni di età erano in sovrappeso: quasi la metà di loro viveva in Asia, mentre in Africa il numero di bambini è aumentato di quasi il 12,1% rispetto al 2000^[9]. L'obesità è associata a un aumento dei costi annuali dell'assistenza sanitaria del 36% e dei costi dei farmaci del 77% rispetto a un peso medio (*Apovian CM, 2016*). Negli Stati Uniti, i tassi di obesità aggiornati al 2023 sono del 18,3% in ragazzi di età inferiore ai 17 anni, 38,4% uomini con più di 20 anni, 16% ragazze

inferiore ai 17 anni e 41,3% per le donne maggiori di 20 anni. I tassi di prevalenza sono drasticamente aumentati tra gli anni 90' ad oggi rappresentando un chiaro allarme per la salute mondiale^[10].

Fattori di rischio

Il sovrappeso e l'obesità derivano da uno squilibrio tra l'apporto energetico e il dispendio calorico e la sua natura nella maggior parte dei casi è multifattoriale, dovuta ad ambienti obesogeni, fattori psicosociali e incidenza genetica (*Apovian CM, 2016*). Fra i fattori di rischio che determinano l'eziologia della patologia spicca anche l'uso di farmaci (antidepressivi, antiepilettici, corticosteroidi, antipsicotici, ipoglicemizzanti, beta-bloccanti), la condizione socioeconomica, il microbiota intestinale, gli squilibri ormonali, l'espressione di specifici peptidi (GLP e OXM, PYY, CCK, adiponectina e grelina) e comorbidità come artrite reumatoide, depressione, cancro (*Apovian CM, 2016*).

Farmaci

I trattamenti comuni per la depressione maggiore possono aumentare il rischio di obesità, con una maggiore prevalenza riscontrata nelle donne. Nello specifico, l'uso di antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRI) come escitalopram, sertralina o duloxetine porta ad aumento di peso nel 55,2% dei pazienti trattati (*Apovian CM, 2016*). Il meccanismo coinvolto nell'aumento del peso è da attribuire alla loro azione su recettori dopaminergici, H1 e 5HT2C che sono coinvolti nella regolazione della secrezione di insulina, dello stimolo dell'appetito, e nel metabolismo energetico (*Mouawad M. et al., 2025*). Esaminando la terapia in combinazione con due antidepressivi rispetto alla monoterapia antidepressiva, è emerso che l'associazione, in particolare di specifiche classi come gli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSa) e SSRI, aumenta l'incidenza di aumento di peso rispetto alla sola terapia con SSRI (*Apovian CM, 2016*). L'uso di antipsicotici come trattamento aggiuntivo alla DM è associato ad aumento ponderale. Uno studio che esaminava l'efficacia degli antipsicotici atipici ha evidenziato che l'uso di olanzapina, risperidone, quetiapina e zaspironone ha un'incidenza fino al 30% di aumento del peso nei pazienti trattati. Il trattamento antidepressivo al lungo termine

è associato inoltre all'aumento di lipidi nel sangue, dei trigliceridi e del glucosio (*Apovian CM, 2016*). Le sulfaniluree, TZD e insulina sono farmaci utilizzati in trattamento del T2DM, ad esclusione degli agonisti del GLP-1 e i DPP4i che dimostrano riduzione di peso o neutralità, i primi rientrano nella categoria dei farmaci che sono associati all'aumento di peso. Le linee guida raccomandano ai pazienti con obesità e T2DM che richiedono insulina che venga prescritta in associazione anche metformina, pramlintide o agonisti GLP-1 per compensare l'aumento di peso associato all'insulina (*Apovian CM, 2016*). Farmaci antiepilettici come acido valproico, carbamazepina e gabapentin sono associati ad aumento di peso significativo, il meccanismo è da attribuire all'alterazione indotta dal legame con i recettori coinvolti nella regolazione del peso, del metabolismo e dell'appetito (*Apovian CM, 2016*). L'assunzione di corticosteroidi nel trattamento dei disturbi infiammatori è associata ad un aumento di peso del 4,4% dopo un anno di terapia, questo peso poi è spesso mantenuto anche dopo l'interruzione. La terapia steroidea in aggiunta determina ritenzione di liquidi e questo porta ad un aumento della pressione sanguigna andando a peggiorare il corredo di effetti collaterali dannosi per lo stato di obesità (*Apovian CM, 2016*). Nella lista dei farmaci che inducono l'aumento ponderale, troviamo l'uso in terapia dei beta-bloccanti. Questi farmaci trovano uso nella profilassi dell'emicrania e dell'infarto del miocardio, ma anche nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, in questo caso le linee guida di trattamento raccomandano una terapia antipertensiva alternativa per pazienti con obesità (*Apovian CM, 2016*).

Condizione socioeconomica

La composizione razziale o culturale di un ambiente di vita influenza il peso di una persona, e a dimostrare questa affermazione sono i tassi di obesità nelle aree metropolitane. È emerso che la prevalenza di obesità nelle donne di colore è maggiore di circa 1,29 volte in un'area altamente segregata, rispetto a donne messicane-americane che nella medesima area hanno evidenziato una prevalenza di obesità significativamente minore (*Apovian CM, 2016*). L'ambiente urbano di una persona influisce sulla qualità di vita e sulla quantità di attività fisica. Altri fattori che contribuiscono alla mancanza di attività fisica sono la ridotta disponibilità di lezioni di educazione fisica e una filosofia generale nell'ambiente di lavoro e scolastico secondo cui l'attività fisica non è una priorità (*Apovian CM, 2016*).

Fattori genetici

Le basi genetiche dell'obesità possono essere suddivise in forme monogeniche e poligeniche. Le forme monogeniche sono causate da mutazioni singole caratterizzate da un elevato impatto fenotipico, mentre le forme poligeniche derivano dall'interazione di numerose varianti genetiche, ciascuna avente un piccolo effetto sul fenotipo, che complessivamente aumentano la suscettibilità individuale all'accumulo adiposo. L'obesità monogenica è una forma rara con esordio spesso precoce ed è causata principalmente dall'alterazione del sistema che regola l'appetito e il peso, fisiologicamente stimolato da segnali ormonali periferici (grelina, leptina, insulina) (Xihua L. & Hong L., 2021) percepiti da recettori localizzati al livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo (Xihua L. & Hong L., 2021). La mutazione di geni chiave per il percorso di regolazione del sistema riguardano la deficienza di POMC, ovvero la pro-opiomelancortina, che causa una carenza di ormoni quali α -MSH, ACHT e β -Endorfina (Xihua L. & Hong L., 2021). Una ridotta presenza di α -MSH, che lega il recettore del MC4R, melanocortina-4, è identificata come la causa di obesità comune infantile per mancata ricezione del segnale di sazietà (Trang K. & Grant S.F.A., 2023). Le mutazioni *loss-of-function* a carico di questo sistema possono avere effetti opposti a seconda del gene coinvolto: geni mutati del AgRP (peptide correlato all'Agouti oressigenico) comportano perdita dello stimolo della fame al contrario, geni mutati di PYY (anoressigenico) induce perdita della capacità del senso di sazietà contribuendo alla patogenesi obsogena (Xihua L. & Hong L., 2021). Mutazioni di carattere *loss-of-function* di geni secondari come ADCY3 sono identificate come fattori genetici associati a forme rare di obesità grave infantile, caratterizzate da iperfagia precoce e frequentemente accompagnate da anomalie metaboliche e neurologiche (Özcabı, B. et al, 2023). Altro esempio significativo è quello del NTRK2, un recettore responsabile del controllo dell'omeostasi energetica del corpo. La perdita di funzione del recettore causata da una mutazione ereditaria comporta una sregolazione nell'assunzione di cibo e nel peso corporeo (Gray J. et al, 2007). La disfunzione del gene NTRK2 compromette il ruolo del BDNF, ovvero il fattore neurotrofico neuronale, che è fondamentale per il corretto funzionamento cerebrale di molte aree del cervello: in particolare, una delezione o mutazione al livello di tale gene comporta una disfunzione del controllo alimentare e bilancio energetico (Gray J. et al, 2007). A differenza delle rare forme di obesità monogenica, l'obesità poligenica è la forma più comune che deriva da molteplici varianti genetiche che insieme determinano effetti sull'incidenza causati anche

dall'interazione con l'ambiente. Studi GWAS hanno identificato loci associati al rapporto BMI/obesità e il locus FTO è stato riconosciuto come il più fortemente associato all'obesità (Trang K. & Grant SFA, 2023). La distribuzione del grasso corporeo è fortemente influenzata dalla componente genetica, con un'ereditabilità stimata tra il 30% e il 50%. Tuttavia, questa è modulata da fattori confondenti come sesso ed etnia, che determinano effetti genetici differenti tra uomini e donne. In particolare, la quantità di tessuto adiposo viscerale addominale e la circonferenza vita, entrambi noti predittori di eventi cardiovascolari, rappresentano elementi chiave nello sviluppo di tali eventi. Nonostante il successo degli studi GWAS nell'individuare varianti comuni associate alla suscettibilità alla malattia, molti loci di interesse sono emersi risiedere in regioni genomiche non codificanti. Queste evidenze risultano quindi di difficile interpretazione riguardo al loro effetto funzionale nella patogenesi dell'obesità e rappresentano una sfida nello studio della componente genetica di suscettibilità all'obesità (Trang K. & Grant SFA, 2023). Inoltre, sebbene le mutazioni genetiche possano contribuire allo sviluppo dell'obesità, esse non sono sufficienti a ricondurre la patologia esclusivamente a un determinismo genetico. D'altra parte, diversi sforzi sono stati fatti per studiare l'epigenetica dell'obesità, una disciplina mirata a chiarire come fattori ambientali e il microbiota intestinale possano modulare l'espressione genica, determinando alterazioni epigenetiche trasmissibili attraverso i gameti parentali o acquisite in diverse fasi della vita (Xihua L. & Hong L., 2021). I meccanismi epigenetici noti includono la metilazione del DNA, le modificazioni istoniche e la regolazione mediata da mRNA. Un esempio è come lo stato metabolico materno influenza il rimodellamento tramite metilazione del profilo della leptina, oppure la metilazione di LEP e ADIPOQ (adiponectina) o altri geni indagati nel contesto del metabolismo e obesità come TNF, HIF3A, NPY, IRS1, GLUT4 e IL-6 (Xihua L. & Hong L., 2021). Le modificazioni al livello degli istoni, proteine chiave per l'espressione o soppressione di trascrizione dei geni del DNA, sono associate alla regolazione dell'adipogenesi tramite geni CCAAT-enhancer-binding protein β , Pref-1, aP2, PPAR γ . Esistono anche microRNA, sequenze molto brevi di RNA (18-25 nucleotidi), coinvolti nella modulazione dell'espressione tramite silenziamenti e alterazioni post-trascrizionali. Queste microsequenze sono associate a vari processi biologici come differenziazione e proliferazione degli adipociti, infiammazione cronica e insulino resistenza (Xihua L. & Hong L., 2021).

Microbiota intestinale

Il microbiota è un sistema biologico composto da una comunità di microrganismi (batteri, virus, archea e eucarioti) insieme ai geni, metaboliti ed ambiente circostante che, come ruolo fondamentale, ha quello di influenzare la nostra fisiologia in diversi modi tra cui la funzione metabolica. Al livello intestinale il microbiota è il responsabile di molte risposte fisiologiche fondamentali per una risposta immunitaria ottimale ma soprattutto per il recupero di energia dalla dieta. Evidenze di letteratura hanno dimostrato come il microbiota “obeso” porti a una maggiore massa grassa totale rispetto a un microbiota “magro” (Apovian CM, 2016). Nei soggetti obesi si riscontra un microbiota disbiotico, caratterizzato da uno squilibrio nelle popolazioni di batteri con una sovrabbondante presenza di *Enterobacter* che produce endotossine (Hung H. T. & Chun-Ying W, 2018). La presenza massiva di *Bacteroides* in individui obesi è correlata positivamente al BMI. Gli studi di associazione tra la disbiosi microbica e l’obesità non hanno tuttavia ancora chiarito se la disbiosi sia una causa dell’obesità o piuttosto una sua conseguenza. Meccanismi che sono stati studiati e che correlano l’obesità al microbioma interessano gli acidi biliari primari, che mediano l’assorbimento del grasso alimentare nell’intestino tenue, e che vengono convertiti in secondari tramite coniugazione batterica e inibiscono la crescita di vari batteri intestinali (Hung H. T. & Chun-Ying W, 2018). Il ruolo del microbioma è fondamentale per la fermentazione dei polisaccaridi indigeribili che generano acidi grassi a catena corta inclusi acetato, butirato e propionato come prodotti finali fondamentali per la protezione e il corretto funzionamento fisiologico del colon e del metabolismo. Gli acidi grassi a corta catena (SCFA), principalmente acetato, butirato e propionato, sono prodotti dalla fermentazione della fibra alimentare a livello intestinale. Grazie alla loro natura acida, abbassano il pH intestinale, riducendo la proliferazione di batteri patogeni e favorendo la crescita di specie benefiche, in particolare batteri produttori di butirato (Hung H. T. & Chun-Ying W, 2018). Altresì questi acidi grassi a corta catena agiscono come molecole segnale per il rilascio a valle di leptina e peptide YY che promuovono il senso di sazietà attraverso il rilascio di ormoni come PYY e GLP-1 (Hung H. T. & Chun-Ying W, 2018). Pertanto, una dieta ricca di fibre è benefica per la gestione dell’obesità attraverso la produzione di acidi grassi a corta catena e la modulazione di conseguenza delle vie di segnalazione (Hung H. T. & Chun-Ying W, 2018).

Componente ormonale

L'alterazione funzionale dell'asse intestino-cervello e il conseguente squilibrio nella segnalazione ormonale anoressigena e oressigena, costituisce un fattore eziopatogenetico nello sviluppo e nella cronicizzazione dell'obesità. La regolazione dell'assunzione del cibo è gestita da segnali neurali e ormonali che collegano l'intestino e il SNC (*Apovian CM, 2016*). Il segnale è dato dagli ormoni come GLP-1, OXM (*ossintomodulina*), leptina, PYY, CKK, rilasciati a seguito dell'assunzione del pasto e sono proporzionali all'apporto calorico e alla sua composizione (*Apovian CM, 2016*). IL GLP e OXM, entrambe prodotti dal proglucagone, hanno azione differenti mentre il GLP, una volta rilasciato, stimola la secrezione di insulina e la riduzione di glucagone in modo glucosio-dipendente; l'OXM invece regola la secrezione di acido gastrico e idrominerali intestinali (*Apovian CM, 2016*). L'ossintomodulina è in grado di sopprimere la fame e ridurre l'assunzione di cibo, aumentando il dispendio energetico, questo complesso di caratteristiche fa di questo peptide un potenziale target nel trattamento anti obesità. Il PYY è il peptide tirosina-tirosina, regola l'assunzione del cibo con un effetto anoressizzante non ancora chiaro. Alte concentrazioni di PYY circolante sono riscontrate in anoressia nervosa, al contrario ridotte concentrazioni sono osservate in pazienti obesi. La CCK, ossia la colecistochinina, è responsabile della soppressione della fame tramite il suo legame con il recettore CKK 1, tramite il nervo vago ad oggi però il meccanismo non è ancora del tutto chiaro (*Apovian CM, 2016*). Alla leptina è invece associata la capacità di comunicare con l'ipotalamo rispondendo ai segnali con il controllo del comportamento e la risposta metabolica. La resistenza alla leptina associata ad un'alterazione della sua funzionalità ha dimostrato un'incidenza dello sviluppo di obesità con probabili tratti ereditabili (*Apovian CM, 2016*). L'adiponectina è coinvolta nella modulazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi nei tessuti sensibili all'insulina, aumentando la sensibilità e stimolando l'ossidazione degli acidi grassi. È stato evidenziato come una carenza di adiponectina si manifesti in soggetti insulino resistenti (*Apovian CM, 2016*). Infine la grelina che è un potente oressigeno che stimola l'assunzione di cibo per questa ragione i suoi livelli elevati sono riscontrati nelle due ore successive al pasto per andare poi a diminuire dopo (*Apovian CM, 2016*). Una disfunzione o una carenza di questi ormoni nella risposta fisiologica metabolica sono direttamente implicati nella maggiore incidenza di obesità sostenendone la patogenesi (*Apovian CM, 2016*).

3.3 Patofisiologia

L'obesità è il risultato di uno squilibrio tra l'apporto energetico e il dispendio calorico divenuto cronico, che sfocia in alterazioni endocrine, omeostasi energetica perturbata, iperplasia adipocitaria che induce IR e disbiosi intestinale (*Redinger RN, 2007*). La patofisiologia del diabete rappresenta una complessa rete di eventi distinti ma interconnessi fra di loro con manifestazioni al livello di tessuti e organi specifici che progrediscono in manifestazioni sistemiche. La lipotossicità derivata dagli acidi grassi liberi per accumulo di tessuto adiposo, innesca rilascio di ROS generando forte stress ossidativo del reticolo endoplasmatico che causa danno al tessuto adiposo stesso, ed a organi correlati quali pancreas e fegato (*Redinger RN, 2007*). Esito della lipotossicità è una ridotta azione secretoria delle cellule pancreatiche, infiammazione del grasso viscerale con rilascio di adipochine IL-6 e TNF- α con rischio di steatonecrosi e attivazione immunitaria degli adipociti mediata da macrofagi (*Redinger RN, 2007*). Secrezione di resistina dall'infiltrato di cellule immunitarie del grasso in sinergia ad altre adipochine infiammatorie innescano e sostengono un processo infiammatorio destinato ad aggravare l'insulino resistenza sistemica. (*Redinger RN, 2007*). Lo stato persistente di iperglicemia sostenuta da glucoegenesi epatica indotta e iperinsulinemia compensatorie è il punto di innesco di eventi patologici a carattere sistemico:

- Insulino resistenza sistemica ed esordio di diabete mellito di tipo 2
- Attivazione del sistema RAS che ne causa disfunzione vasomoria e ipertensione
- Aumentato rischio di aterosclerosi e dislipidemia
- Produzione di citochine pro-coagulanti PAI-1 e il TNF- α che aumentano il rischio di trombosi
- Aumentato rischio oncologico del 20/30% epatocellulare, esofageo, del colon, della mammella, endometriale, renale e prostatico (*Redinger RN, 2007*).
- Insorgenza di patologie conclamate quali steatosi epatica non alcolica (NFDL) che può progredire in steatoepatite (NASH), apnea ostruttiva del sonno e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) nelle donne (*Redinger RN, 2007*).

3.4 *Sintomatologia e impatto sulla qualità di vita del paziente*

Tra i sintomi correlati ad un eccesso di peso si possono menzionare: affanno, aumento della sudorazione, disturbi del sonno che spesso comprendono apnee ostruttive notturne, ridotta mobilità a causa del peso che diventa controproducente per la patologia stessa, dolori articolari causati da osteoartrite, dislipidemia, diabete, disturbi e rischio di eventi cardiovascolari (Busebee B. et al., 2023). La dislipidemia è causata dall'aumento dell'inflammazione che causa disfunzione delle vie lipidiche e alterazioni delle adipochine, sostenute da fattori come TNF, FFA, NfKb associato all'obesità, responsabili inoltre della promozione dell'insulino resistenza. Nei soggetti obesi, i cambiamenti infiammatori e metabolici aumentano la suscettibilità a lesioni endoteliali, che attivano la risposta immunitaria. I macrofagi infiltrano il sottointima, inglobano lipoproteine ossidate e diventano cellule schiumose, favorendo la formazione di placche aterosclerotiche e la progressione dell'aterosclerosi. L'associazione tra obesità e il rischio di malattie cardiovascolari è direttamente proporzionale, dato per cui un aumento del BMI è associato a un maggior rischio di ictus, malattia coronarica e ipertensione (Busebee B. et al., 2023). Lo stato di obesità correlato a quello infiammatorio contribuisce alla possibilità di sviluppare la malattia del fegato grasso non alcolica (NAFLD, dall'inglese, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Il 75% degli obesi è affetto da NAFLD che può essere asintomatica nella sindrome metabolica e/o progredire a cirrosi, malattia epatica sino allo stato terminale (Busebee B. et al., 2023). Cambiamenti anatomici causati dall'obesità portano ad uno stress meccanico su più sistemi: tessuti connettivi, organi intra-addominali e vie aeree superiori. L'aumento della massa corporea per l'appunto comporta un aumento delle forze compressive sulle strutture muscoloscheletriche determinando a livello delle vie superiori, per ridotta spinta compensatoria, sintomi come anomalie ventilatorie, apnee notturne, sindrome dell'ipoventilazione (Busebee B. et al., 2023). Lo stato di obesità ha un'incidenza impattante sulla qualità di vita degli individui che ne sono affetti con una forte correlazione tra le limitazioni funzionali e le menomazioni nelle attività quotidiane. Il rischio complessivo di disabilità nelle donne obese è quattro volte maggiore che negli uomini. Le notevoli influenze dell'obesità sulla qualità di vita riguardano i suoi effetti sulla funzionalità psicologica con una probabilità di cinque volte maggiore di sviluppare depressione rispetto ad un individuo sano (Okolo D. et al. 2024). Inoltre, la correlazione tra obesità grave e depressione, è stata riconosciuta essere più forte nelle donne rispetto agli uomini, e questo è stato attribuito alla

maggior enfasi della società sulla magrezza come attributo chiave della bellezza femminile (Okolo D. et al. 2024). La ragione che spiega tassi di prevalenza più elevati nella manifestazione della depressione potrebbe essere attribuita all'esperienza di discriminazione dovuta al sovrappeso, ai disturbi alimentari, e alla presenza di dolore fisico che inficia sullo svolgimento della vita quotidiana. Le persone obese sono regolarmente soggette a discriminazione in diversi contesti, inclusi l'occupazione, l'assistenza sanitaria e gli ambienti educativi (Okolo D. et al. 2024). Gli studi hanno messo in luce che circa il 50% dei pazienti che ricorrono a chirurgia bariatrica hanno una storia pregressa di depressione e sono in trattamento, o sono state trattate, con antipsicotici e antidepressivi che, a causa della loro natura d'azione al livello recettoriale, inducono aumento di peso e compromissione nel percorso di dimagrimento (Okolo D. et al. 2024).

3.5 Approcci terapeutici

L'approccio primario terapeutico per l'obesità è rappresentato da un calo ponderale, modifiche delle abitudini alimentari e del livello di attività fisica, rieducando il paziente obeso nella scelta di fonti alimentari, nella qualità e nella gestione di una dieta, con l'obiettivo della riduzione del peso al lungo termine affiancata da un supporto psicologico (Greenwald A, 2006). L'approccio farmacologico subentra qualora gli interventi sullo stile di vita basati sulle modifiche comportamentali e alimentari, non consentano il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Di fronte al fallimento dell'approccio primario, si può proporre al paziente un percorso di chirurgia bariatrica (Aaseth J. et al., 2021).

Terapia dietetico-comportamentale

Le Linee Guida della Società Italiana dell'Obesità – Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (SIO-ADI) indicano ai medici di indirizzare verso un intervento multidisciplinare volto alla perdita di peso in pazienti con BMI > 30 kg/m² o superiore a 25 kg/m² in casi di comorbidità o rischio cardiovascolare alto^[11]. Agli individui obesi viene suggerito in sede di approccio terapeutico, la perdita iniziale di almeno 10% del peso corporeo tramite la dieta e attività fisica entro 4-6 mesi dall'inizio della terapia, con l'obiettivo primario di arrestare l'incremento ponderale (Greenwald A, 2006). L'obiettivo viene raggiunto

principalmente creando un deficit calorico compreso tra i 500 e le 1000 kcal al giorno rispetto al dispendio energetico totale, tramite una dieta moderatamente ipocalorica. Diete eccessivamente restrittive, difficilmente sostenibili nel lungo periodo, possono infatti compromettere l'aderenza del paziente e aumentare il rischio di fallimento della terapia dietetico-comportamentale. La ripartizione dei macronutrienti deve essere equilibrata con un introito che corrisponda al 50-55% delle calorie giornaliere derivanti da fonti glucidiche (amido a lento assorbimento, fibre almeno 30 g/die e zuccheri complessi), 15% di proteine e non oltre il 30% fonti di grassi non saturi^[11]. Tradizionalmente l'obesità era considerata il risultato di un'assunzione inappropriatamente elevate di cibi ad alta densità energetica come i grassi, basando l'intervento medico sulla promozione di una dieta a ridotto apporto di grassi (LFD) che garantiva unicamente una perdita di peso a breve termine (*Aaseth J. et al., 2021*). Studi successivi hanno dimostrato che un approccio più rilevante poteva essere l'adozione di diete LCD (*low carb diet*) a basso contenuto di carboidrati, commercializzandole come diete ad HF (*high fat*) o HP (*high protein*) che tendono a sopprimere la secrezione di grelina in modo efficiente e quindi a sopprimere il senso di fame (*Aaseth J. et al., 2021*). Una variante estrema della dieta LCD-HF è nota come dieta chetogenica (KD). La KD prescrive l'assunzione di almeno 70% dell'energia derivante dai grassi e una grave restrizione dei carboidrati (max 10%) per imitare uno stato di digiuno e indurre chetosi (*Aaseth J. et al., 2021*). Tuttavia, si dovrebbe tenere conto degli effetti avversi della KD, che includono mal di testa, crampi muscolari e debolezza generale (*Aaseth J. et al., 2021*). Un altro approccio dietetico iniziale suggerito sono le diete ad alto o altissimo contenuto proteico (HP) con un 20-35% fino al 50% dell'energia derivante dalle proteine. L'HP o varianti note come la Atkins, promuovono una significativa perdita di peso in breve lasso di tempo in quanto le proteine sembrano agire su bersagli metabolici rilevanti, aumentata termogenesi, dispendio energetico totale e attivazione degli adipociti bruni (*Aaseth J. et al., 2021*). Le diete HP e HF devono essere adottate per un periodo massimo di tempo tra i 6-12 mesi tenendo conto dei benefici ma anche dei possibili effetti collaterali che a lungo termine possono causare effetti indesiderati aumentando il colesterolo LDL e il rischio di malattie cardiovascolari (*Aaseth J. et al., 2021*). Dopo un periodo iniziale con una dieta LCD o LFD in aggiunta ad orlistat, la dieta mediterranea può rappresentare un'opzione valida per il mantenimento della terapia dietetico-comportamentale con una condizione di deficit o energia limitata costante. La dieta mediterranea è caratterizzata da un elevato consumo di verdura, frutta, cereali integrali, frutti di mare, olio d'oliva e noci. A

differenza delle diete occidentali convenzionali, questa dieta contiene una composizione più adeguata di acidi grassi e PUFA (acidi grassi polinsaturi) (Aaseth J. et al., 2021). È stato dimostrato che la dieta mediterranea influisce positivamente sull'indice glicemico attraverso un alto consumo di fibre che rallentano l'assorbimento degli zuccheri nel flusso sanguigno così da prevenire i picchi glicemici, associato ad alimenti ricchi di omega-3 è in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti con T2DM e apportare una riduzione di biomarcatori infiammatori (Aaseth J. et al., 2021).

Terapia farmacologica

In casi in cui la terapia dietetica fallisce o non raggiunge l'obiettivo necessario (dopo circa 12 mesi) ad instaurare un beneficio e ridurre i fattori di rischio nel paziente obeso si considera un trattamento farmacologico adiuvante. La farmacoterapia è raccomandata per coloro che hanno una BMI ≥ 30 kg/m² o un BMI ≥ 27 kg/m² con condizioni comorbili (Xihua L. & Hong L., 2021). La FDA (Food and Drug Administration) statunitense ed EMA (European Medicines Agency) hanno approvato l'uso dell'associazione di naltrexone-bupropione (Contrave), orlistat (Alli) liraglutide (Saxenda), tirzepatide (Mounjaro), semaglutide (Ozempic), dell'agonista MC4R-setmelanotide per l'uso in individui con obesità grave dovuta a deficienza di POMC, PCSK1 (proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 1) o LEPR (recettore della leptina). In aggiunta ai precedenti, solo FDA ha approvato in terapia anti-obesità l'uso di fentermina e dell'associazione di fentermina-topiramato (Xihua L. & Hong L., 2021).

Liraglutide, semaglutide e tirzepatide

Il target di questi farmaci è il sistema ormonale delle incretine responsabile del rilascio di GLP-1 e GIP dall'intestino tenue distale e dal colon in risposta all'assunzione orale di nutrienti. Nello specifico liraglutide e semaglutide mimano l'azione del GLP-1, mentre tirzepatide sfrutta un meccanismo duale agendo come agonista del GLP-1 e GIP (Chao M. et al., 2023). In conseguenza al rilascio di GLP-1 le cellule beta del pancreas sono indotte alla secrezione di insulina e inibizione del rilascio di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'assunzione di cibo (Chao M. et al., 2023). La liraglutide è un agonista del GLP-1, peptide incretinico che è stato approvato da EMA nel 2009 per il trattamento del T2DM a dosi di 1.8

mg s.c. al giorno. L'azione di questo agonista ha indicato una diminuzione di appetito e aumento della sensazione di sazietà mimando gli effetti del GLP-1 endogeno al livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo (*Aaseth J. et al., 2021*). La somministrazione di liraglutide ha dimostrato un ritardo nella comparsa del T2DM nei pazienti prediabetici e una perdita di peso medio del 6% con una dieta a restrizione energetica associata (*Aaseth J. et al., 2021*). Le evidenze prodotte dagli studi clinici di fase III in termini di riduzione del peso corporeo hanno portato l'EMA nel 2015 alla sua approvazione per l'uso di tale farmaco per la gestione del peso corporeo. Farmaco di più recente sviluppo ma con un profilo di effetto simile è la semaglutide, un agonista GLP-1 che può essere somministrato s.c. in penne preriempite settimanalmente, approvato nel 2017 da FDA e nel 2018 da EMA. Arriva in Europa nel 2020 per il trattamento del T2DM anche in forma orale con somministrazione giornaliera (max 14 mg) con il nome commerciale di Rybelsus. La dose per la gestione del peso è di 2,4 mg s.c. una volta a settimana con una dose di partenza di 0,25 mg (*Chao M. et al., 2023*). La sua lenta emivita che ne consente la somministrazione settimanale è dovuta a modifiche strutturali che aumentano l'affinità di legame con l'albumina e ne diminuiscono la degradazione a carico delle DPP-4. La tirzepatide è un agonista duplice del GLP-1 e del GIP approvato nel 2022 da EMA per la gestione del peso corporeo: la somministrazione avviene in s.c con penne preriempite da 5 mg, 7,5 mg o 10 mg in relazione alla perdita di peso da raggiungere. Lo studio SURMOUNT-1 ha dimostrato una perdita di peso del 22,5% con la dose massima di tirzepatide (15 mg), con benefici anche per la riduzione del rischio di T2DM (*Ania M. et al., 2023*).

Orlistat

L'orlistat è un inibitore della lipasi pancreatica che permette la riduzione dell'assorbimento dei grassi di $\frac{1}{3}$ al livello intestinale con una dose di 120 mg in TID (ter in die), mentre l'orlistat a basso dosaggio 60 mg è approvato in Europa senza prescrizione medica (*Aaseth J. et al., 2021*). Meccanismo aggiuntivo alla riduzione dell'assorbimento dei grassi è l'aumento della secrezione di GLP-1 post-prandiale incrementando così la sazietà. L'orlistat è stato approvato per la gestione del peso degli adolescenti obesi di età pari o superiore a 12 anni. Gli effetti avversi riscontrati sono diarrea, steatorrea, defecazione frequente, incontinenza fecale e nausea. Integratori con vitamine liposolubili, in particolare con vitamina D3, sono raccomandati ai soggetti in LFD se in combinazione con il trattamento con orlistat (*Aaseth J. et al., 2021*).

Bupropione e naltrexone

Il bupropione è un farmaco con indicazione per la depressione maggiore come inibitore del *reuptake* della noradrenalina e dopamina. Oltre alla sua funzione primaria è in grado di agire attivando la POMC che è un peptide responsabile della diminuzione dell'appetito agendo sul recettore della melanocortina-4 (Aaseth J. et al., 2021). In associazione al naltrexone, farmaco antagonista oppioide, il cui uso principale è nel trattamento della dipendenza da alcol e da oppioidi, lavora in sinergia con il bupropione andando a inibire gli effetti del potenziamento dell'appetito della beta-endorfina causati dall'attivazione dei recettori CBD-1 (Aaseth J. et al., 2021). Alcune preoccupazioni sono state espresse perché questo trattamento era associato a un aumento medio della pressione sanguigna sistolica e diastolica di circa 3 mmHg, altri effetti avversi includono stitichezza e secchezza delle fauci oltre a mal di testa, insonnia e ansia (Aaseth J. et al., 2021).

Chirurgia bariatrica

Per gli individui con un BMI > 40 kg/m² o BMI > 35 kg/m² con comorbidità ove la terapia dietetica comportamentale e farmacologica ha fallito, viene proposta la chirurgia bariatrica. Le operazioni standard prevedono derivazione bilio-pancreatica, gastrectomia a manica, bypass gastrico Roux-en-Y e bendaggio gastrico regolabile (Xihua L. & Hong L., 2021). I benefici molteplici della chirurgia esitano in un miglioramento del profilo metabolico, in una riduzione di infiammazione cronica, nell'alterazione del microbiota e nella remissione del T2DM. Questi interventi hanno evidenziato inoltre un aumento dell'espressione genica del fattore di crescita trasformante-β, una riduzione dei livelli sierici di leptina associato ad un BMI più snello, con riscontro maggiore nelle donne rispetto che agli uomini (Xihua L. & Hong L., 2021).

4. Sistema Incretinico

In risposta all'assunzione di cibo nel corpo, si verifica la secrezione di ormoni gastrointestinali quali il GIP e il GLP-1 potenti mediatori in grado di potenziare la secrezione insulinica in modo glucosio-dipendente ed esercitare un controllo in eventi digestivi e metabolici (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). L'osservazione che la nutrizione enterale forniva uno stimolo insulinotropico più potente rispetto a quello evocato da un'infusione endovenosa isoglicemica, ha portato allo sviluppo del concetto di effetto incretinico (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*).

4.1 Il sistema incretinico: GLP-1 e GIP

Il polipeptide insulinotropico glucosio dipendente GIP (dall'inglese, *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*), noto in passato come *Gastric Inhibitory Peptide*, è un polipeptide di 42 amminoacidi sintetizzato dalle cellule K enteroendocrine del tratto prossimale dell'intestino tenue (duodeno e digiuno) (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). Accanto alla scoperta del GIP troviamo il GLP-1 peptide 1 glucagone-simile (dall'inglese *glucagon-like-peptide-1*), composto da 30 amminoacidi, derivante dal clivaggio proteolitico del proglucagone è presente in due forme equipotenti: GLP-1 (7-37) e il GLP-1 (7-36) entrambe prodotte dalle cellule L enteroendocrine nell'ileo distale e nel colon (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). In seguito all'ingestione di alimenti espletano la loro azione insulino-tropica mediante l'ingaggio di recettori accoppiati a proteine G espressi marcatamente in cellule α e β delle isole pancreatiche. In condizioni di normale fisiologia, GLP-1 e GIP in risposta ad iperglicemia postprandiale inducono un aumento dei livelli di cAMP e calcio intracellulare, rappresentando il meccanismo di potenziamento dell'esocitosi pancreatica d'insulina in modo glucosio dipendente (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). In aggiunta al meccanismo primario delle incretine, il GLP-1 sopprime l'azione del glucagone, ormone controregolatorio rilasciato in risposta all'ipoglicemia riducendo di conseguenza la produzione epatica di glucosio (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). L'azione regolatoria dell'omeostasi glucidica al livello pancreatico di GIP e GLP-1 è addizionata ad effetti pleiotropici extra-pancreatici di notevole rilevanza fisiologica e farmacologica. La modulazione di segnali secondari attribuita all'espressione dei recettori GIP in SNC in aree come l'ipotalamo, media lo stimolo su POMC che è causa di ridotta assunzione di cibo, regolazione della produzione di leptina (*Boer G. A. et al., 2023*) e

dell'effetto anoressigeno (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). Secondariamente agli effetti sul SNC, le incretine esercitano una potente azione inibitoria sulla motilità gastrica che esita nella riduzione della velocità di svuotamento gastrico a favore di una modulazione positiva dell'escursione glicemica postprandiale e del lento assorbimento di nutrienti come carboidrati, aumentando il senso di sazietà (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). Si aggiunge a questa serie di meccanismi la capacità del GLP-1 di alterare la preferenza alimentare e l'attività di ricompensa, come risultato il minor consumo edonico di cibo (*Boer G. A. et al., 2023*). Studi preclinici hanno evidenziato che il GLP-1 tramite l'attivazione del segnale recettoriale, promuove la proliferazione delle β -cellule espletando azione trofica contemporaneamente alla riduzione di apoptosi che si traduce in un potenziamento della funzionalità pancreatica (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). La bioattività del GLP-1 e del GIP è caratterizzata da un'emivita plasmatica estremamente breve che ne limita l'azione fisiologica tramite l'inattivazione metabolica mediata dall'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) L'alterazione dell'asse fisiologico delle incretine rappresenta una componente disfunzionale della patogenesi del T2DM, dove l'attenuazione dell'effetto incretinico implementa l'insulino resistenza e contribuisce direttamente all'iperglicemia post-prandiale. Parallelamente alle azioni insulintropiche delle incretine, i loro effetti sistemici descritti precedentemente, sono implicati direttamente nella patofisiologia dell'obesità, favorendo l'introito calorico e l'aumento ponderale risultato di uno squilibrio tra l'apporto di cibo e la regolazione energetica (*Drucker DJ & Nauck M., 2006*). I meccanismi patofisiologici discussi hanno rappresentato il razionale scientifico per lo sviluppo della classe di farmaci incretino-mimetici.

4.2 *Panoramica sui farmaci che interferiscono con il sistema incretinico*

I farmaci basati sulle incretine comprendono due nuove classi di molecole indicate nel T2DM, che sfruttano le potenzialità terapeutiche del sistema del *glucagon-like peptide-1*: in maniera diretta, come gli agonisti del GLP-1RA, oppure indirettamente, come gli inibitori della DPP-4, che inibiscono la degradazione e quindi aumentano la concentrazione circolante del glucagon-like peptide-1 endogeno (*Boer G. A. et al., 2023*). La **tab.1** riassuntiva che segue riporta i farmaci che interagiscono con il sistema incretinico e ne descrive la classe farmacologica, la posologia e modalità di somministrazione, farmacocinetica, farmacodinamica, effetti terapeutici e reazioni avverse.

Tab.1 Classificazione dei farmaci che interferiscono con il sistema incretinico.

Principio attivo	Classe farmacologica	Posologia e modalità di somministrazione (T2DM e obesità)	PK	PD	Effetto terapeutico	Reazioni avverse
Exenatide	Agonista GLP-1 peptidico (Drucker DJ & Nauck M., 2006).	5-10 µg 2 volte al giorno s.c. (T2DM) Rilascio immediato 2 µg 1 volta a settimana s.c. Rilascio prolungato (T2DM) (Drucker DJ & Nauck M., 2006).	Somministrazione e sottocutanea, degradato da DPP-4 se assunto per via orale, Emivita 2-3h Eliminazione renale (Drucker DJ & Nauck M., 2006).	Azione insulinotropica glucosio-dipendente Sopprime sintesi glucagone Rallenta svuotamento gastrico Riduce l'appetito e aumenta senso di sazietà (Drucker DJ & Nauck M., 2006).	Riduce l'HbA1c (0,8-1%) Induce la perdita di peso (fino a 5 kg) Controllo glicemico	Disturbi gastrointestinali tra cui la nausea che si risolve con il protrarsi della terapia (Drucker DJ & Nauck M., 2006).
Liraglutide	Agonista GLP-1 peptidico (Drucker D. J., 2022).	0,6-1,8 mg s.c. una volta al giorno (graduale raggiungimento della dose) (T2DM e obesità) (Drucker D. J., 2022).	Somministrazione e sottocutanea a rilascio prolungato, degradato da DPP-4 in maniera minore per legame con albumina al 98%, Emivita 13h Eliminazione renale (Drucker D. J., 2022).	Azione insulinotropica glucosio-dipendente Sopprime sintesi glucagone Rallenta svuotamento gastrico Riduce l'appetito e aumenta senso di sazietà (Drucker D. J., 2022).	Calo ponderale (fino a 10% peso corporeo) miglioramenti dei livelli lipidici a digiuno, HbA1c, pressione sanguigna, Proteina C reattiva e adiponectina Protezione cardiovascolare Riduce l'HbA1c Controllo glicemico (Drucker D. J., 2022).	Disturbi gastrointestinali tra cui la nausea che si risolve con il protrarsi della terapia effetti avversi alla cistifellea Pancreatite acuta rara (Drucker D. J., 2022).

Semaglutide	Agonista GLP-1 peptidico <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>	3-7-14 mg per os. 1 volta al giorno a stomaco vuoto (T2DM) 0,25-0,5-1,0-2,0 mg s.c. una volta a settimana (T2DM e obesità) <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>	Somministrazione e sottocutanea e orale Emivita s.c. e orale circa 168h (SNAC tecnologia protegge formulazione orale dalla degradazione di DPP-4) legame con albumina al 99% Eliminazione renale e fecale <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>	Azione insulinotropica glucosio-dipendente Sopprime sintesi glucagone Rallenta svuotamento gastrico Riduce l'appetito e aumenta senso di sazietà <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>	Riduzione di peso del 14,9% Riduce l'HbA1c Controllo glicemico Post-prandiale Protezione cardiovascolare protezione renale <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>	e disturbi gastrointestinali, cefalea, stanchezza e astenia Costipazione Pancreatite acuta rara Reazione allergiche severe rare <i>(Chao A. M. et al., 2023).</i>
Tirzepatide	Agonista GLP-1 e GIP peptidico <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>	2,5-5-7,5-10-12,5 e 15 mg s.c. una volta a settimana (aumento dose ogni 4 settimane in base ad obiettivo (T2DM e obesità) <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>	Somministrazione e sottocutanea legame con albumina al 99% Emivita s.c. 120h circa <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>	Azione insulinotropica glucosio-dipendente Riducono la sintesi di glucagone Rallenta svuotamento gastrico Riduce l'appetito e aumenta senso di sazietà Eliminazione renale e in misura minore fecale <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>	Perdita in media di più del 20%del peso corporeo totale aRiduzione dell'HbA1c dall'1,87% al 3,02% miglioramento in molteplici fattori di rischio cardiometabolico Riduzione di albuminuria nelle urine <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>	Disturbi gastrointestinali vomito diarrea nausea costipazione dolore addominale reflusso gastroesofageo astenia Pancreatite acuta rara Rischio di colecisti Rischio di ipoglicemia se in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025).</i>

Sitagliptin Vildagliptin	Inibitori dell'enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasi 4) <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i>	Somministrato per os in SID con dosi di 100-Sitagliptin in SID 100- 200 mg (monoterapia che in combinazione con metformina e TZD) Vildagliptin 50 mg i SID o in BID (100mg/die) (T2DM) <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i>	Somministrazione orale Emivita sitagliptin 12h vildagliptin 2-3h Lega le proteine plasmatiche in maniera variabile Eliminazione renale <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i>	Riducono la degradazione degli ormoni incretinici (GLP-1 e GIP) Azione insulinotropica glucosio-dipendente Riducono la sintesi di glucagone <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i>	Riduzione di HbA1c tra 0,6% e 0,9% neutrali nella riduzione di peso corporeo <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i>	Disturbi gastrointestinali con gonfiore addominale, nausea comuni, generalmente ben tollerati con un basso rischio di ipoglicemia quando usati in monoterapia. Infezioni vie respiratorie superiori e tratto urinario pancreatite acuta rara <i>(Jastreboff A. M. et al, 2025)</i> .
---	--	--	--	---	--	--

Abbreviazioni: **PD** (farmacodinamica), **PK** (farmacocinetica).

5. Orforglipron

Orforglipron è un agonista non peptidico del recettore del GLP-1, sviluppato da Eli Lilly e Chugai Pharmaceutical per la gestione del peso e il trattamento del T2DM. Ad oggi, disponiamo di agonisti peptidici del recettore del GLP-1 (vedi Capitolo 4.2) il cui uso è ormai consolidato per la riduzione dei livelli ematici di glucosio e del peso corporeo (*Rosenstock, J. et al., 2025*). La gestione terapeutica del T2DM e dell'obesità ha subito un'importante svolta con l'avvento degli agonisti del recettore del GLP-1. Tuttavia, la necessità di somministrazione parenterale (sottocutanea), pur garantendo un'elevata efficacia, ha rappresentato un limite importante all'aderenza terapeutica a tali farmaci nel lungo termine (*Rosenstock, J. et al., 2025*). Attualmente l'unico agonista del GLP-1RA di natura peptidica in formulazione orale è il semaglutide, co-formulato con un potenziatore dell'assorbimento SNAC (salcaprozato di sodio) che rappresenta una soluzione tecnologica complessa finalizzata a ridurre la rapida degradazione a favore di un aumento di frazione assorbita (*Rosenstock, J. et al., 2025*). L'innovazione di farmaci come orforglipron, risiede nella strategia formulatoria di *small molecule* non peptidica, di sintesi, e a basso peso molecolare con una conformazione strutturale completamente diversa dall'ormone endogeno ma altamente selettiva per il recettore del GLP-1 (*Rosenstock, J. et al., 2025*). Orforglipron è un agonista parziale selettivo ad alta affinità del GLP-1RA non peptidico che a seguito di studi preclinici e clinici ha dimostrato una disponibilità orale fino al 40%, proprietà intrinseca alla molecola che esclude la necessità di potenziatori di assorbimento e di sistemi di veicolazione che implicano strategie formulatorie complesse (*Rosenstock, J. et al., 2025*). Le caratteristiche di emivita del farmaco ne consentono una somministrazione unica giornaliera senza restrizioni nell'assunzione di cibo e acqua: questo si traduce in una riduzione drastica del carico terapeutico per il paziente ed una maggiore aderenza, fattore determinante nel successo del trattamento cronico in patologie come il T2DM (*Rosenstock, J. et al., 2025*). I dati dello studio ACHIEVE-1 attestano che orforglipron permette il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale con una riduzione media che va dal 1,24% al 1,48% di HbA1c, valori pienamente competitivi con quelli riportati per gli agonisti iniettivi (*Rosenstock, J. et al., 2025*). Il successo di orforglipron è in aggiunta dovuto a uno dei principali benefici indotti dall'attivazione di GLP 1-Receptor ossia il calo ponderale, con una perdita di peso media fino a 7,6 kg, rappresentando un vantaggio clinico determinante in pazienti con T2DM e comorbidità legate al peso (*Rosenstock, J. et al., 2025*). Orforglipron ha

5.2 *Farmacocinetica*

Via di somministrazione

Orforglipron è stato somministrato per via orale in dosi singole giornaliere in soggetti sani nello studio *NCT03929744*. Lo schema di somministrazione randomizzato è stato studiato in due *trial* indipendenti (Studio A e Studio B), con dosi comprese tra 3 mg (Studio A) e 16 mg (Studio B) e titolazioni multiple della dose, gradualmente aumentate (2 mg, 4 mg, 8 mg) durante la fase di studio (*Ma X. et al., 2024*). In entrambe gli studi i partecipanti hanno ricevuto la dose in condizioni di digiuno e a stomaco pieno in periodi separati con il fine di valutare gli effetti del cibo sull'assorbimento e sull'esposizione sistemica di orforglipron (*Ma X. Et al., 2024*). L'emivita del farmaco varia da 25 a 68 ore e ne consente l'assunzione una volta al giorno (*Pratt E. et al., 2023*).

Assorbimento

L'assunzione di orforglipron in associazione al cibo non altera il tempo di raggiungimento di concentrazione massima (t_{max}) con un valore medio di 8 ore, sia in condizioni di digiuno che a stomaco pieno, mentre sono riportati valori ridotti di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) in presenza di cibo modificando l'assorbimento totale (*Ma X. et al., 2024*). Studi preclinici indicano una biodisponibilità orale del farmaco calcolata tra il 33% e il 43% nei ratti e tra il 21% e il 28% nelle scimmie cinomolgo, dimostrando una netta differenza con semaglutide, unico farmaco in terapia disponibile in formulazione orale, che attesta una biodisponibilità orale compresa tra lo 0,4% e l'1% (*Kawai T. et al,2020*). La differenza di biodisponibilità si attesta essere da 20 a 70 volte superiore a quella di semaglutide (*Kawai T. et al,2020*).

Distribuzione

Dati specifici sul volume di distribuzione e capacità di legame alle proteine plasmatiche sull'uomo non sono disponibili pubblicamente ad oggi. Modelli animali condotti su topi transgenici e scimmie *cynomolgus* che esprimono il recettore umano del GLP-1, confermano la natura del meccanismo e l'effetto terapeutico attraverso studi preclinici che indicano la

distribuzione al livello del pancreas e cervello espletando rispettivamente l'azione potente insulinotropica e il marcato effetto ipofagico paragonabili a quella osservata con exenatide iniettivo (*Kawai T. et al, 2020*).

Metabolismo ed Eliminazione

Studi pre clinici di fase 1 sull'uomo attestano che il metabolismo di orforglipron è limitato e avviene principalmente a carico dell'isoenzima CYP3A4. Studi di bilancio di massa con radiomarcatura indicano che la sua eliminazione avvenga sia per via fecale che per via urinaria (*Pratt E et al., 2023*).

Interazioni farmacocinetiche

Sono stati condotti e sono in corso studi per valutare il profilo di interazione farmacologica di orforglipron. Lo studio **NCT06186622** ha valutato l'effetto della cosomministrazione di digossina, rosuvastatina, paracetamolo, includendo anche la valutazione dell'interazione con midazolam e simvastatina, noti substrati dell'isoenzima CYP3A4 (**NCT06186622**). Un altro studio (**NCT06704763**) ha valutato, invece, l'effetto della chinidina, potente inibitore della glicoproteina P (P-gp), sui livelli plasmatici di orforglipron con l'obiettivo di constatare una possibile influenza sull'eliminazione del farmaco. Attualmente, anche se completati, gli studi citati non riportano pubblicamente i risultati.

5.3 Farmacodinamica

Il meccanismo di azione di orforglipron è stato scoperto attraverso studi di microscopia crioelettronica mettendo in luce la distinzione radicale rispetto agli agonisti peptidici (*Kawai T. et al., 2020*). Orforglipron, essendo una molecola non peptidica di piccole dimensioni, si lega in modo diverso al suo target creando una tasca di legame unica nella parte superiore del fascio di eliche transmembrana (7TM). Le principali caratteristiche del suo legame includono:

- ❖ Un sito di legame cruciale con il dominio extracellulare (ECD), in particolare con il triptofano 33 (Trp33ECD) che agisce da “*gatekeeper*”: forma un coperchio sopra la molecola, stabilizzando la tasca di legame mediante interazioni idrofobiche e

aromatiche. L'importanza di questa interazione è dimostrata dal fatto che una sostituzione del Trp33 con una serina presente nei topi renda il farmaco inattivo (*Kawai T. et al., 2020*).

- ❖ L'interazione con ECL2 (ansa Extracellulare 2) che, in aggiunta al Tryp33, contribuisce a chiudere e stabilizzare il sito di legame con un contatto diretto essenziale per indurre la corretta conformazione del recettore (*Kawai T. et al., 2020*).
- ❖ La selettività per l'estremità delle eliche TM1, TM2, TM3 e TM7, che è responsabile del distinto cambio conformazionale del recettore che si articola in due aspetti caratteristici: una curvatura “*kink*” indotta dal legame con il farmaco e l'estremità extracellulare dell'elica TM1 e dal posizionamento di TM7 verso l'esterno che permette di accomodare il legame con orforglipron.
- ❖ Il legame con la subunità TM7 è privo dell'interazione con il residuo Arg380 che in condizioni fisiologiche è responsabile del reclutamento della β -arrestina. Contrariamente a questo, orforglipron non coinvolge nel suo legame il residuo di Arg380, portando ad un “*Biased Signaling*” ovvero ad una segnalazione indirizzata verso l'attivazione della proteina G con aumento di cAMP che a valle induce la secrezione di insulina in assenza di reclutamento di β -arrestina (*Kawai T. et al., 2020*).

Il meccanismo non convenzionale di orforglipron evidenzia quindi un vantaggio clinico inedito rispetto agli agonisti peptidici che massimizza l'effetto terapeutico grazie alla segnalazione “*biased*” e minimizza la desensibilizzazione recettoriale (*Kawai T. et al., 2020*).

I principali effetti farmacodinamici a seguito della somministrazione di orforglipron sono riconducibili a:

1. una riduzione delle concentrazioni di glucosio osservata a seguito del MMTT (test di tolleranza a un pasto misto),
2. livelli medi di glucosio plasmatico a digiuno ridotti,
3. diminuzione significativa dell'HbA1c ,
4. riduzione del peso corporeo ,
5. diminuzione dell'appetito associato ad un ridotto consumo di cibo,
6. aumento del senso di pienezza e sazietà,

7. ritardo dello svuotamento gastrico con una riduzione verso i valori basali a seguito di dosi multiple,
8. miglioramento della sensibilità insulinica dimostrato da riduzione indice HOMA-IR e un miglioramento associato di HOMA-B indice di miglioramento della capacità delle cellule beta di secernere insulina (*Pratt E. et al., 2023; Frias, J. et al., 2023*).

6. Lo sviluppo clinico di orforglipron

Lo sviluppo clinico di orforglipron (LY3502970) ha previsto la conduzione di diversi studi clinici finalizzati a validarne l'impiego terapeutico per la gestione farmacologica di patologie metaboliche come T2DM, obesità e sovrappeso. La ricerca effettuata sul database *ClinicalTrials.gov* ha fatto emergere 43 studi clinici in cui è stato testato tale farmaco. In **tab. 2** si riportano, per ciascuno studio clinico emerso dalla ricerca effettuata, le seguenti informazioni: a) codice NCT, b) fase, c) stato, d) trattamento, e) disegno dello studio, f) numero di pazienti arruolati ed età, g) data di inizio e h) data del completamento primario i) indicazione terapeutica.

Tab. 2 Elenco degli studi sperimentali emersi dalla ricerca effettuata su *ClinicalTrials.gov* in cui orforglipron è stato testato come farmaco per la terapia di T2DM e obesità

Codice NCT	Fase	Stato	Trattamento	Disegno dello studio	N pazienti arruolati	Età	Data inizio	Data di completamento primario	Indicazione terapeutica
NCT06370728	1	completato	Orforglipron, Cabamazepina	A singolo gruppo, open label	30	21-70 (adulti)	06-05-2024	23-07-2024	
NCT06692348	1	completato	Orforglipron	Randomizzato, crossover, open label	86	18-65 (adulti)	13-12-2024	09-06-2025	
NCT06085482	1	completato	Orforglipron	Non Randomizzato, sequenziale, open label	10	21-70 (adulti)	19-10-2023	05-01-2024	-

NCT05882032	1	completato	Orforglipron	Non Randomizzato , sequenziale, open label	29	18-80 (adulti)	13-06-2023	18-11-2024	-
NCT06704763	1	completato	Orforglipron, Midazolam, Chinidina	A singolo gruppo, open label	27	21-70 (adulti)	06-12-2024	05-02-2025	-
NCT06186622	1	completato	Orforglipron, Simvastatina, Digossina, Rosuvastatina, Acetaminofene, Midazolam, Bicarbonato di sodio	Non Randomizzato , sequenziale, open label	50	18-70 (adulti)	02-01-2024	10-07-2024	Obesità
NCT06023095	1	completato	Orforglipron, Placebo	Randomizzato , a gruppi paralleli, in doppio cieco	24	18-65 (adulti)	21-09-2023	29-07-2024	Obesità
NCT06440980	1	completato	Orforglipron	Randomizzato , a gruppi paralleli, open label	533	18-65 (adulti)	24-06-2024	02-06-2025	Obesità
NCT05841238	1	completato	Orforglipron	Randomizzato , a gruppi paralleli, open label	52	18-70 (adulti)	26-04-2023	14-09-2023	Obesità
NCT05573230	1	completato	Orforglipron , Midazolam, Ciclosporina	Non Randomizzato , sequenziale, open label	32	21-70 (adulti)	17-10-2022	17-01-2023	.
NCT05469126	1	completato	Orforglipron, Claritromicina	Non Randomizzato , sequenziale, open label	26	21-70 (adulti)	01-08-2022	03-11-2022	-
NCT04426474	1	completato	Orforglipron, Placebo	Randomizzato , a gruppi paralleli, in doppio cieco	68	18-70 (adulti)	12-07-2020	12-07-2021	T2DM
NCT05936138	1	completato	Orforglipron	Non	24	18-65	13-07-2023	11-04-2024	-

				randomizzato, a gruppi paralleli, open label		(adulti)			
NCT06824051	1	attivo, non in fase di reclutament o	Orforglipron, Placebo	Randomizzato , a gruppi paralleli,in doppio cieco	120	18+ (adulti)	17-05-2025	12-2025	Obesità
NCT05341089	1	completato	Orforglipron	Randomizzato , crossover, open label	39	21-70 (adulti)	17-05-2022	01-09-2022	-
NCT05313802	1	completato	Orforglipron	Randomizzato , a gruppi paralleli,in doppio cieco	72	18-70 (adulti)	26-05-2022	09-09-2022	Obesità
NCT05110794	1	completato	Orforglipron	Randomizzato , crossover, open label	33	21-70 (adulti)	05-11-2021	10-02-2021	-
NCT04680767	1	completato	Orforglipron	A singolo gruppo,open label	6	35-55 (adulti)	29-01-21	03-07-2021	-
NCT05051566	1	completato	Orforglipron Esomeprazolo	Randomizzato , a gruppi paralleli,in doppio cieco	26	18-65 (adulti)	16-07-2021	04-04-2021	-
NCT05086445	1	completato	Orforglipron Placebo	Randomizzato , a gruppi paralleli,in doppio cieco	62	20-70 (adulti)	12-11-2021	05-09-2022	Diabete
NCT03929744	1	completato	Orforglipron ,Placebo,Atorvas tatina,Simvastati na,Midazolam	Sequenziale, Parte C crossover, doppio cieco	133	18-65 (adulti)	12-06-2019	02-11-2020	-

NCT05048719	2	completato	Orforglipron (LY, Dulaglutide, Placebo)	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	383	18-75(adulti)	15-09-2021	30-09-2022	T2DM
NCT05051579	2	completato	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	272	18-75(adulti)	29-09-2021	25-08-2022	Obesità
NCT05931380	3	completato	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	238	18+ (adulti)	31-07-2023	19-06-2025	Obesità
NCT05971940	3	completato	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	559	18+ (adulti)	09-08-2023	03-04-2025	T2DM
NCT05803421	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Insulina Glargina	Randomizzato, a gruppi paralleli, open label	2749	18+ (adulti)	03-04-2023	09-2025	Obesità/T2DM
NCT05872620	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	1500	18+ (adulti)	05-06-2023	08-2025	Obesità/T2DM
NCT06010004	3	completato	Orforglipron	Randomizzato, a gruppi paralleli, open label	466	18+ (adulti)	05-06-2023	05-06-2025	T2DM
NCT06045221	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Semaglutide	Randomizzato, a gruppi paralleli, open label	1576	18+ (adulti)	22-09-2023	09-2025	T2DM
NCT06192108	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Dapaglifozin	Randomizzato, a gruppi paralleli, open label	888	18+ (adulti)	10-01-2024	09-2025	T2DM

NCT05869903	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	3000	18+ (adulti)	05-06-2023	25-07-2025	Obesità
NCT06649045	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	600	18+ (adulti)	22-10-2024	11-2026	Obesità
NCT06584916	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	300	18+ (adulti)	13-09-2024	01-2026	Obesità
NCT05872620	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	1500	18+ (adulti)	05-06-2023	08-2025	Obesità/T2DM
NCT06109311	3	attivo, non in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	520	18+ (adulti)	10-11-2023	09-2025	T2DM
NCT06972472	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	600	18+ (adulti)	19-05-2025	01-2027	Obesità/T2DM
NCT06672549	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a singolo gruppo, open label	125	6-17 anni	18-11-2024	02-2027	Obesità
NCT06948422	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	974	18+ (adulti)	30-04-2025	09-2027	Obesità
NCT06972459	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	600	18+ (adulti)	15-05-2025	01-2027	Obesità

NCT06993792	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	1200	18+ (adulti)	15-05-2025	01-2027	Obesità/T2DM
NCT06948435	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	487	18+ (adulti)	30-04-2025	09-2027	Obesità
NCT06952530	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	487	18+ (adulti)	30-04-2025	09-2027	Obesità
NCT06672939	3	attivo, in fase di reclutamento	Orforglipron, Placebo	Randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco	120	12-17 anni (adolescenti)	18-11-2024	02-2027	Obesità

6.1 Studi clinici di fase 1

Sulla totalità degli studi effettuati di fase 1 su orforglipron (LY3502970) risultano essere pubblicati i risultati per gli studi **NCT03929744**, **NCT04426474** e **NCT05110794**. La pubblicazione a cura di Pratt E. et al. Descrive lo studio multicentrico **NCT03929744**, condotto al fine di valutare la sicurezza, tolleranza, farmacocinetica e farmacodinamica di orforglipron somministrato per via orale in dose singola e multipla in pazienti sani (Pratt E. et al., 2023). Parallelamente lo studio multicentrico registrato come **NCT04426474** è stato progettato per approfondire il profilo di sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica di orforglipron con somministrazione orale in pazienti affetti da T2DM (Pratt E. et al., 2023). Lo studio registrato come **NCT05110794** è stato sviluppato con l'obiettivo primario di valutare le variazioni dei parametri farmacocinetici, di sicurezza e di tollerabilità di orforglipron in concomitanza con l'assunzione del pasto e in stato di digiuno (Ma X. et al., 2024) Di seguito vengono analizzati approfonditamente su quanto concerne il disegno e obiettivi di studio, criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, caratteristiche dei pazienti, endpoint primari e secondari analizzati, nonché il profilo di sicurezza emerso.

Disegno dello studio e obiettivi

NCT03929744. I partecipanti sani sono stati assegnati secondo un modello randomizzato a gruppi paralleli in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio è stato suddiviso in due parti: la parte A, composta da quattro coorti, ognuna della quali ha ricevuto una dose singola ascendente (SAD) (0,3-1-3-6 mg) come misura di sicurezza per minimizzare i rischi. La parte B ha valutato gli effetti di somministrazioni ripetute e giornaliere per simulare il regime terapeutico reale: i partecipanti alla parte B sono stati suddivisi similmente in quattro coorti con l'assegnazione di regimi di dose multipla ascendente (MAD) (2-6-16-24 mg) senza *escalation* di dose all'interno di una stessa coorte, per 4 settimane (Pratt E. et al., 2023). L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e tollerabilità in SAD e in MAD di orforglipron rispetto al placebo.

NCT04426474. Studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, questo *trial* è stato condotto con un gruppo di controllo con placebo, suddiviso in 5 gruppi con 5 regimi di dosaggio a dose multipla di orforglipron in pazienti con T2DM definendo delle dosi e fasi di *escalation* posologico (9, 15, 27 e 45 mg) per ogni gruppo in 4 settimane di trattamento. Lo studio "*proof of concept*" ha avuto un'importanza preliminare nel valutare il potenziale del farmaco tale da giustificare la prosecuzione dello sviluppo clinico. Durante tali settimane si è valutato un intervallo di dosi finali che si è stimato coprissero potenziali dosaggi considerati come efficaci (Pratt E. et al., 2023).

NCT05110794. Lo studio multicentrico randomizzato, *crossover*, e in aperto è stato strutturato in due studi A e B. Lo STUDIO B era diviso in diverse fasi sequenziali: nella prima fase i partecipanti hanno assunto dosi giornaliere crescenti di orforglipron rispettivamente di 2 mg, 4 mg e 8 mg, fino a 16 mg con l'obiettivo di raggiungere la dose target di sicurezza (giorno 1-21). Nella seconda fase (al giorno 21) i partecipati sono stati assegnati secondo uno schema casuale ricevendo una dose singola di 16 mg assunta per un periodo di 7 giorni a stomaco pieno (pasto standard) o a digiuno (almeno 10 ore) per poi passare alla condizione opposta nei successivi 7 giorni (Ma X. et al., 2024). Nello studio A erano previsti due periodi distinti di trattamento separati da un intervallo di *washout* tra un periodo e l'altro dove i pazienti arruolati assumevano la dose di 3 mg di farmaco inizialmente secondo la sequenza 1 (prima dose a digiuno seconda a stomaco pieno) e in successione secondo la sequenza 2 (prima dose a

stomaco pieno seconda a digiunò). Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'effetto dello stato postprandiale e digiuno sulla farmacocinetica di orforglipron.

Caratteristiche dei pazienti arruolati e criteri di inclusione ed esclusione

NCT03929744. Le caratteristiche dei pazienti arruolati al *baseline* riportate dallo studio sono adulti sani tra 18 e 70 anni di età con valori di:

- HbA1c <6,5%
- BMI compreso tra 20-40 kg/m²

Per il reclutamento nello studio i pazienti non dovevano avere una storia clinica pregressa significativa o patologie in corso come malattie cardiovascolari, respiratorie, epatiche, insufficienza renale, disturbi gastrointestinali disfunzioni endocrine, ematologiche o neurologiche, pancreatiti, carcinoma midollare della tiroide o sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (Pratt E. et al., 2023).

Nel profilo di eleggibilità dei pazienti i criteri di inclusione previsti erano:

1. Donne e uomini sani come determinato dall'anamnesi medica
2. Avere risultati di esami di laboratorio cdi sicurezza entro i normali livelli di intervalli di riferimento^[12].

I criteri di esclusione previsti erano:

1. Avere allergie note ad orforglipron, ad analoghi del *peptide-1* simile al glucagone o a composti correlati
2. ECG anomalo alla visita di screening
3. Anamnesi significativa o patologie attuali di tipo cardiovascolare, respiratorio, epatico, renale, gastrointestinale, endocrino, ematologico e neurologico^[12].

NCT04426474. Le caratteristiche dei pazienti arruolati al *baseline* riportate dallo studio sono adulti sani tra 18 e 70 anni di età con valori di:

- HbA1c tra 8,0-8,1%
- Peso corporeo tra 88,4 e 90,4 kg

L'arruolamento dei pazienti richiedeva il rispetto di specifici criteri in merito alla storia clinica pregressa e ai parametri clinici adatti allo studio, i seguenti criteri sono trattati nel paragrafo seguente *criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti nello studio (Pratt E. et al., 2023)*.

Nel profilo di eleggibilità dei pazienti i criteri di inclusione previsti erano:

1. essere affetti da diabete mellito di tipo 2 da almeno sei mesi,
2. avere una HbA1c con valori compresi tra $\geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$ che siano in trattamento con dieta e solo esercizio oppure con una dose stabile di metformina da almeno 3 mesi prima dello screening
3. avere un peso corporeo stabile per almeno 3 mesi prima dello screening con una variazione del peso accettata minore del 5%,
4. pazienti di sesso maschile e femminile (non prese in considerazione donne in età fertile)
5. avere un peso corporeo ≥ 45 kg e una BMI da 18,5 a 45 kg/m²^[13].

I criteri di esclusione previsti erano:

1. essere affetti da diabete mellito di tipo 1, diabete latente autoimmune in adulto o aver avuto un episodio di chetoacidosi o iperosmolarità che hanno richiesto ospedalizzazione negli ultimi 6 mesi antecedenti allo screening,
2. aver avuto uno delle seguenti condizioni negli ultimi mesi prima dello screening: infarto del miocardio, angina instabile, bypass coronarico, intervento di angioplastica coronarica, attacco ischemico transitorio, ictus o scompenso cardiaco congestizio, presentare un'insufficienza cardiaca di Classe III o IV secondo la classificazione della New York Association (NYHA)
3. mostrare evidenze di immunodeficienza da infezione da HIV e/o essere positivo agli anticorpi HIV

4. aver assunto ipoglicemizzanti diversi dalla metformina nei 3 mesi antecedenti allo screening^[13].

NCT05110794. Le caratteristiche dei pazienti arruolati al *baseline* riportate dallo studio sono adulti sani tra 21 e 70 anni di età rispettivamente con le seguenti caratteristiche:

- Studio di fase iniziale peso medio 82,3 kg e BMI medio di 27,9 kg/m²
- Studio fase di test peso medio 73,2 kg w BMI medio 25,4 kg/m²

I criteri di reclutamento limitavano all'arruolamento individui considerati sani escludendo chiunque avesse una storia clinica pregressa significativa di malattie cardiovascolari, respiratorie, epatiche, insufficienza renale, disturbi gastrointestinali disfunzioni endocrine, ematologiche o neurologiche, pancreatiti o tumore nei 5 anni precedenti allo screening (*Ma X. et al., 2024*).

Nel profilo di eleggibilità dei pazienti i criteri di inclusione previsti erano:

1. Pazienti sani con condizione di salute adatta in seguito a valutazione medica
2. Avere un peso corporeo ≥ 40 kg e un BMI compreso tra 18,5 e 35,0 kg/m²
3. Valori di HbA1c^[14].

I criteri di esclusione previsti erano:

1. pressione arteriosa e/o frequenza cardiaca anomale ritenute clinicamente significative dallo sperimentatore in fase di screening
2. utilizzo o previsione di utilizzo di farmaci da banco (OTC) o con obbligo di prescrizione e/o medicinali a base di erbe/vitamine/tradizionali o integratori minerali nei 14 giorni precedenti alla somministrazione e per tutta la durata. Paracetamolo e vaccinazioni contro COVID-19 consentiti
3. Contemporanea partecipazione in uno studio clinico con prodotto sperimentale o qualsiasi altro tipo di ricerca medica non compatibile scientificamente o medicalmente
4. Essere affetti da infezioni da virus dell'HIV e/o positività agli anti-HIV. (necessità di eseguire un test nei 6 mesi precedenti lo screenig)

- Essere affetti da epatite B, positivi all'antigene HBsAg e/o positivi all'anticorpo HBcAb.(necessità di eseguire un test nei 6 mesi precedenti lo screenig)^[14].

Somministrazione del trattamento

NCT03929744. La somministrazione di orforglipron è stata eseguita tramite una preparazione estemporanea di capsule per via orale una volta al giorno. I gruppi di pazienti arruolati sono stati suddivisi in Parte A e Parte B: Parte A composta da 4 coorti con rispettivamente 4 dosi singole ascendenti SAD di orforglipron 0.3-1,3-3-6 mg. Parte B composta da 4 coorti con regime di dosi multiple ascendenti MAD con o senza *escalation* all'interno del gruppo per 4 settimane. Riporto in **fig.2** i livelli di dose somministrati 2 mg, 6 mg con *escalation* settimanale da 2/4 mg, 16 mg con *escalation* settimanale da 2/4/8 mg e 24 mg con *escalation* settimanale da 2/5/12 mg (Pratt E. et al., 2023).

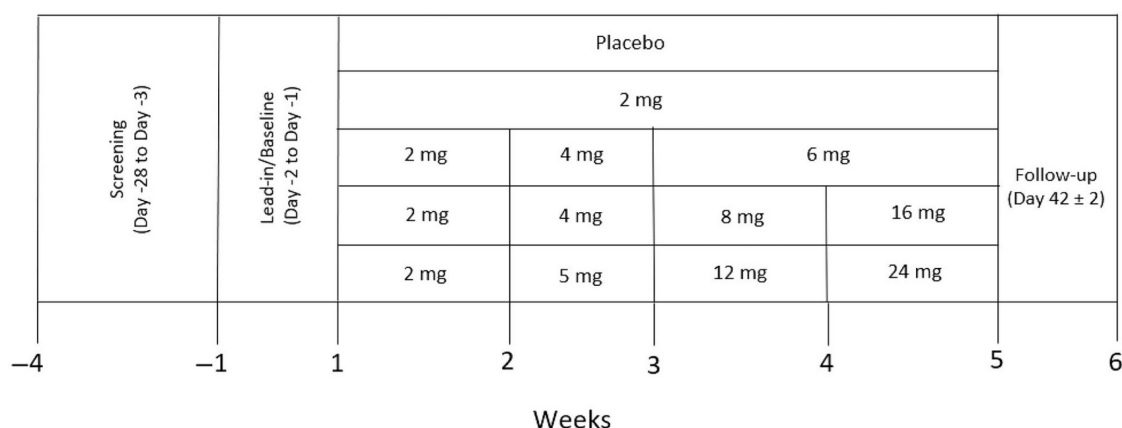


Fig.2 Disegno di studio Parte B per dose multipla ascendente MAD di orforglipron (Pratt E. et al., 2023).

NCT04426474. La somministrazione di orforglipron in capsule ha seguito uno schema con diversi dosaggi per via orale una volta al giorno. Nella coorte iniziale i partecipanti sono stati assegnati a un regime di trattamento con dosi di 3 mg che seguiva una fase di aumento settimanale a 6, 12 e poi a 21 mg nelle 4 settimane mantenuta poi per le restanti 12 settimane. Successivamente dopo aver stabilito un profilo di sicurezza e tollerabilità adeguato nelle altre

coorti si è proceduto con la somministrazione di 3 mg iniziali con aumenti settimanali fino al raggiungimento della dose di 9, 15, 27, 45 mg (Pratt E. et al., 2023).

NCT05110794. La somministrazione di orforglipron in capsule per via orale è stata eseguita in due fasi distinte secondo un regime strutturato come segue:

- STUDIO A: Fase di test prevedeva due protocolli specifici (periodo 1 e 2) separati da intervalli di *washout* di almeno 5 giorni. Nel periodo 1 era prevista una somministrazione singola di 3 mg prima a digiuno (periodo 1) e poi seconda dose a stomaco pieno (periodo 2). La somministrazione a stomaco vuoto doveva essere eseguita dopo un digiuno notturno di almeno 10 ore, seguito da un divieto di consumo di cibo nelle 4 ore successive all'assunzione della dose, e limitata assunzione di liquidi a partire da un'ora prima e 1 ora dopo la somministrazione. La somministrazione a stomaco pieno prevedeva un consumo precedente all'assunzione di orforglipron di un pasto standardizzato ad alto contenuto di grassi e calorie (800-1000 kcal di cui 50% derivanti da grassi). Anche in questa condizione era vietato il consumo per almeno 4 ore successive all'assunzione della dose (Ma X. et al., 2024).
- STUDIO B prevedeva una fase iniziale (giorno 1-21) di titolazione della dose in cui i pazienti hanno assunto dosi giornaliere crescenti di orforglipron rispettivamente di 2 mg, 4 mg e 8 mg, fino a 16 mg e non erano previste restrizioni specifiche su cibo o acqua. La fase di test vera e propria era suddivisa in due periodi di test consecutivi (ognuna di 7 giorni): nel primo periodo (giorni 22-28) somministrazione di dosi multiple e giornaliere di 16 mg a digiuno (*fasted*) o a stomaco pieno (*fed*) per poi passare al periodo 2 dove i partecipanti assumevano la dose di 16 mg nella modalità opposta a quella del primo periodo (Ma X. et al., 2024).

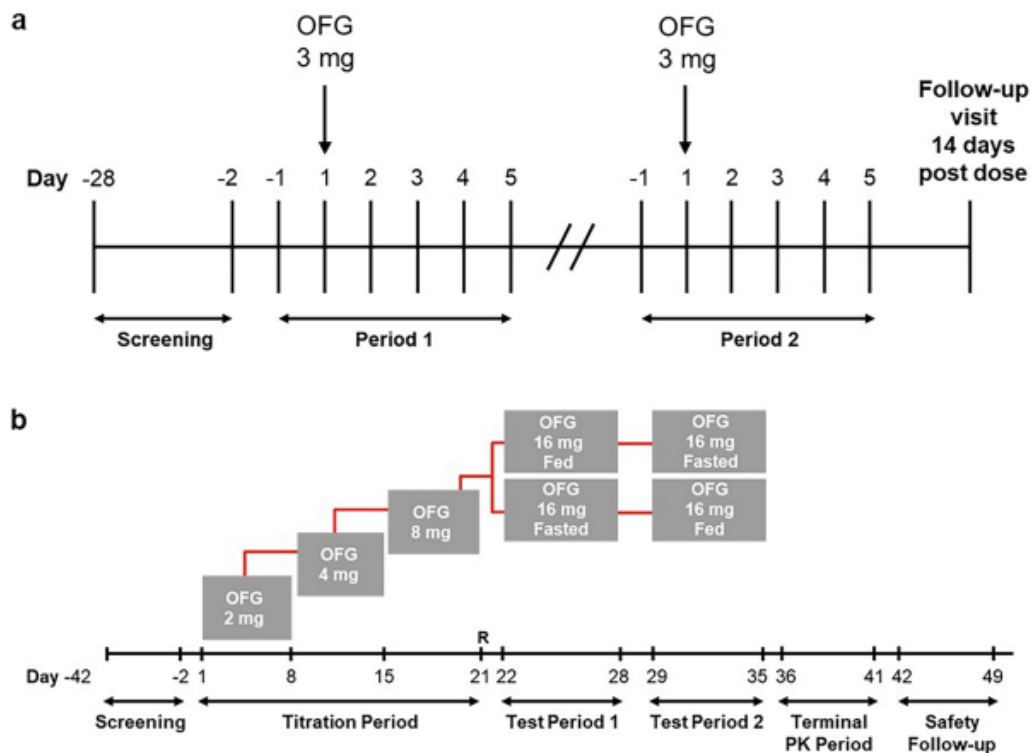


Fig.3 Pannello (a) rappresenta lo schema dello STUDIO A con somministrazione singola nei due periodi (1 e 2). Pannello (b) illustra il disegno di STUDIO B con periodo di titolazione della dose e *crossover (fed/fasted)* (Ma X. et al., 2024).

Outcome primari di sicurezza e tollerabilità

NCT03929744. Gli obiettivi primari sono stati quelli di valutare la sicurezza e la tollerabilità di orforglipron in SAD e in MAD attraverso la registrazione di eventi avversi emergenti dal trattamento ed eventi avversi gravi. La correlazione degli eventi al trattamento è stata valutata dallo sperimentatore in ciascun centro (Pratt E. et al., 2023). In aggiunta agli eventi avversi sono stati valutati, attraverso variabili, gli aspetti di farmacocinetica del farmaco. Le misurazioni includevano: AUC (curva concentrazione tempo) durante un intervallo di dosaggio (AUC-t), la concentrazione massima (C_{max}), il tempo per raggiungere C_{max} (t_{max}), emivita t_{1/2}, clearance corporea totale apparente dopo la somministrazione extravascolare, il volume di distribuzione apparente durante la fase terminale e infine il rapporto di accumulo basato sull'AUC-t e il rapporto picco-valle (Pratt E. et al., 2023). Di seguito la **Tab.3** riporta i risultati degli outcome primari relativi alla sicurezza che hanno evidenziato la registrazione di effetti

avversi di lievi entità principalmente di tipo gastrointestinale e la variazione della frequenza cardiaca.

Tab.3 I risultati degli outcome primari di sicurezza *NCT03929744*.

Gruppo	TEAE	AE	Parametri clinici	Note specifiche
Parte A	nausea, vomito e cefalea (i disturbi si sono verificati con l'aumento della dose)	non sono riportati effetti avversi gravi e decessi	non sono state osservate variazioni di SBP o DBP aumento della FC da 5-13 battiti/min al giorno 28 (non dose-dipendente)	Non sono stati riportati effetti avversi correlati a ipoglicemia, eventi cardiovascolari o eventi epatici
Parte B	nausea, cefalea e stipsi (nausea e stipsi si sono verificate maggiormente con la prima dose e durante <i>escalation 4</i> settimane) dolore addominale (prima settimana) vomito (prima e ultima settimana con 24 mg) diminuzione dell'appetito tosse vertigini	2 partecipanti hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi (artralgia e nausea) non sono riportati effetti avversi gravi e decessi	non sono state osservate variazioni di SBP o DBP aumento della FC da 5-13 battiti/min al giorno 28 (non dose-dipendente) un paziente (dose 2 mg) ha riportato aumento livello di amilasi giorni 1, normalizzato giorno 7	Non sono stati riportati effetti avversi correlati a ipoglicemia, eventi cardiovascolari o eventi epatici

Abbreviazioni: **DBP** (pressione arteriosa media diastolica); **FC** (frequenza cardiaca); **SBP** (pressione arteriosa media sistolica); **TEAE** (effetti avversi emergenti dal trattamento); **AE** (effetti avversi);

NCT04426474. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la sicurezza e tollerabilità di dosi orali multiple di orforglipron in partecipanti con T2DM. Sono stati monitorati i parametri dei pazienti sugli eventi avversi emergenti dal trattamento e gli eventi avversi gravi, registrati dagli sperimentatori che stabilivano la ragionevole possibilità che l'effetto potesse essere

correlato al trattamento in studio. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca venivano misurate due volte dopo che il partecipante era rimasto seduto per almeno 5 minuti. In **tab.4** sono illustrati i dati raccolti relativi alla sicurezza che hanno evidenziato la registrazione di effetti avversi (*Pratt E. et al., 2023*).

Tab.4 I risultati degli outcomes primari di sicurezza *NCT04426474*. (*Pratt E. et al., 2023*).

TEAE	AE	Variazione parametri vitali	Note specifiche
<p>Nausea, vomito, dolore addominale superiore, stipsi, diminuzione dell'appetito (72,5% partecipanti)</p> <p>dispepsia, eruttazione, dolorabilità addominale, alitosi e flatulenza (45 mg)</p> <p>non sono stati riportati TEAE relativi a eventi cardiovascolari, ipoglicemia o eventi epatici.</p> <p>livelli elevati di amilasi e lipasi (15 e 27mg)</p>	<p>Un partecipante nel gruppo placebo ha avuto un evento avverso grave non correlato al farmaco in studio</p>	<p>Non sono state osservate variazioni significative nella pressione arteriosa media sistolica (PAS) o diastolica (PAD)</p> <p>la frequenza cardiaca media è variata rispetto al basale di 4-10 battiti/min</p>	<p>Rallentamento o un'interruzione dell'aumento della dose da parte dello sperimentatore per problemi di tollerabilità</p> <p>7 pazienti hanno interrotto trattamento per nausea vomito e diarrea intermittente e aumentodelle lipasi</p> <p>Non sono state osservate tendenze o variazioni clinicamente significative dell'alanina aminotransferasi o dell'aspartato aminotransferasi.</p>

Abbreviazioni: **AE** (effetti avversi); **TEAE** (effetti avversi emergenti dal trattamento);

NCT05110794. Gli obiettivi primari sono stati valutare l'incidenza e la gravità degli eventi avversi emergenti dal trattamento, degli eventi avversi di speciale interesse (nausea,vomito, diarrea e pancreatite acuta) e degli eventi avversi gravi. Nello studio la fase di test è stata suddivisa in STUDIO B e STUDIO A e successivamente, tramite parametri farmacocinetici, è stato valutato l'effetto del cibo a seguito della somministrazione di orforgliron a stomaco pieno (*fed*) e a digiuno (*fasted*) (*Ma X. Et al., 2024*)

In **Tab. 5a** e **5b** sono riportate le variazioni dei parametri farmacocinetici dello studio *NCT05110794*. Per il gruppo A i parametri sono stati valutati a seguito di una singola somministrazione di orforglipton in soggetti sani con esito di concentrazione plasmatica con fase di assorbimento costante

5a.

Parte A	AUC₀₋₂₄, ng × h/mL	C_{max}, ng/mL	t_{max}, h	t_{1/2}, h	Vz/F, L	CL/F, L/h
OFG 0.3 mg	39.2	1.5	8.0	29.4	7.7	325
OFG 1 mg	104.0	4.0	4.1	35.3	9.6	489
OFG 3 mg	387.0	14.9	6.0	24.6	7.8	275
OFG 6 mg	496.0	12.9	12.0	27.9	12.1	488

5b.

Parte B	AUC₀₋₂₄, ng × h/mL	C_{max}, ng/mL	t_{max}, h	t_{1/2}, h	Vz/F, L	RA (AUC)	RA (C_{max})
OFG 2 mg	175	11.1	4.1	67.5	1110	1.6	1.5
OFG 2/4/6 mg	550	34.4	8.0	55.1	866	-	-
OFG 2/4/8/16 mg	1110	68.2	6.1	58.3	1210	-	-
OFG 2/5/12mg	1520	99.6	8.1	48.1	1100	-	-

Abbreviazioni: AUC_{0-24} (area sotto la curva di concentrazione al tempo 0-24); C_{max} (concentrazione massima osservata); t_{max} (tempo di per raggiungere la concentrazione massima); $t_{1/2}$ (emivita); Vz/F (volume apparente di distribuzione durante la fase terminale); RA (rapporto di accumulo basato sull' $AUC-t$); RA (rapporto di accumulo basato su C_{max})

Tab.6 I risultati degli outcome primari di sicurezza *NCT05110794*.

Gruppo	TEAE	AE	Note specifiche
STUDIO A	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, vomito, dolore addominale superiore, vertigini, cefalea, dolore orofaringeo e vomito (i disturbi si sono verificati a digiuno) Nessuno dei partecipanti ha riportato TEAE in condizione a stomaco pieno 	<ul style="list-style-type: none"> Nausea e vomito Nessun partecipante ha manifestato pancreatite acuta non sono riportati effetti avversi gravi e decessi 	
STUDIO B	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, distensione addominale, (almeno un disturbo si è verificato a digiuno e Nausea, distensione addominale ed eritema nel sito del catetere (almeno un disturbo si è verificato a stomaco pieno) 	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, vomito e diarrea a stomaco pieno e a digiuno non sono riportati effetti avversi gravi e decessi 	Un paziente ha interrotto lo studio a causa di un evento avverso (vomito) in condizioni di digiuno

Abbreviazioni: **TEAE** (effetti avversi emergenti dal trattamento); **AE** (effetti avversi),

Outcome secondari di efficacia preliminare

NCT03929744. Gli obiettivi secondari sono stati focalizzati sull'efficacia preliminare attraverso la valutazione della farmacodinamica di orforglipron mediante la variazione di alcuni parametri metabolici rispetto ai valori di *baseline* presi in esame all'inizio del trattamento. Si è effettuato il test di carico orale di glucosio OGTT con 75 gr di glucosio nei pazienti senza ridurre l'apporto normale di carboidrati per i 3 giorni precedenti rispettando un digiuno di 8 ore

la notte prima dell'esame. La raccolta dei campioni è stata effettuata al tempo 0-0,5-1-1,5-2 ore dopo la somministrazione di glucosio (Pratt E. et al., 2023). In aggiunta sono stati valutati la variazione di peso corporeo dal basale a dopo il periodo di trattamento e la variazione dello svuotamento gastrico con una dose di paracetamolo (acetaminofene) somministrata circa 2 ore dopo la dose di orforglipron (Pratt E. et al., 2023).

NCT04426474. Gli obiettivi secondari sono stati caratterizzare le proprietà farmacocinetiche di orforglipron dopo dosi multiple e valutare gli effetti di orforglipron sul glucosio plasmatico a digiuno e sull'insulina a digiuno in seguito a dosi orali multiple. Le variabili farmacocinetiche (PK) primarie per le analisi includevano la concentrazione massima osservata del farmaco (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC). La variazione del glucosio plasmatico a digiuno e dell'insulina a digiuno è stata misurata dal basale alla settimana 12 (Pratt E. et al., 2023).

NCT05110794. Gli obiettivi secondari dello studio si sono focalizzati sulla variazione dei parametri farmacocinetici misurati per valutare l'obiettivo primario dello studio, ossia l'effetto del cibo sull'assorbimento di orforglipron attraverso le seguenti variabili: area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) durante gli intervalli di dosaggio (studio A: AUC_{0-∞} dopo una singola dose di 3 mg di orforglipron; studio B: AUC₀₋₂₄ allo stato stazionario dopo dosi multiple di 16 mg di orforglipron); (ii) concentrazione massima osservata del farmaco (C_{max}); (iii) tempo per raggiungere la C_{max} (t_{max}); e (iv) emivita (t_{1/2}) associata alla costante di velocità terminale (Ma X. et al., 2024).

Risultati degli endpoint di efficacia secondari

NCT03929744. In **fig.4 e 5** e in **tab. 7** sono riportati i risultati degli studi rispettivamente al raggiungimento di variazione di peso corporeo, carico glicemico e carico insulinico nello studio (Pratt E. et al., 2023).

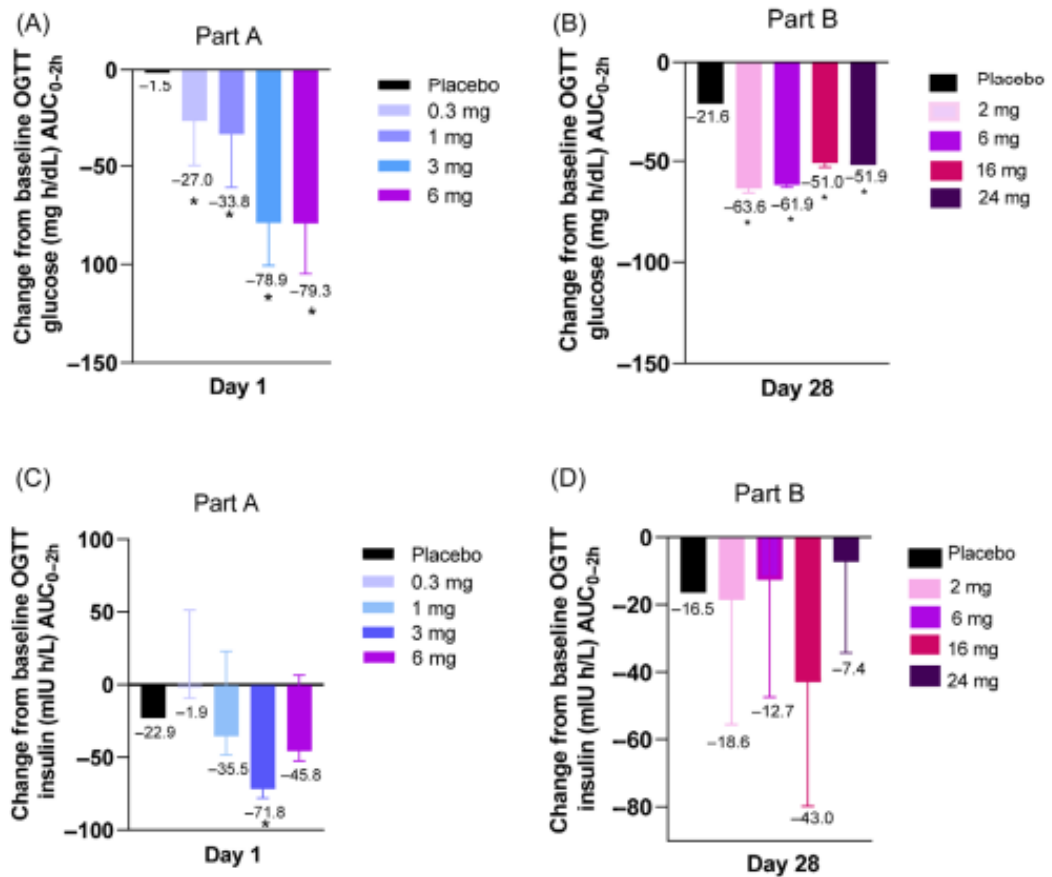


Fig.4 Variazione rispetto al *baseline* del glucosio e dell'insulina durante il test di carico orale di glucosio (OGTT). Parte A variazione rispetto al basale del glucosio durante l'OGTT; (B) Parte A – variazione rispetto al basale dell'insulina durante l'OGTT; (C) Parte B – variazione rispetto al basale del glucosio durante l'OGTT; (D) Parte B – variazione rispetto al basale dell'insulina durante l'OGTT. I valori a digiuno sono precedenti alla somministrazione di orforglipron. I dati sono espressi come media dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 90%). AUC_{0-2h}, area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 2 ore dopo la somministrazione; *P < 0,10 rispetto al placebo (Pratt E. et al., 2023).

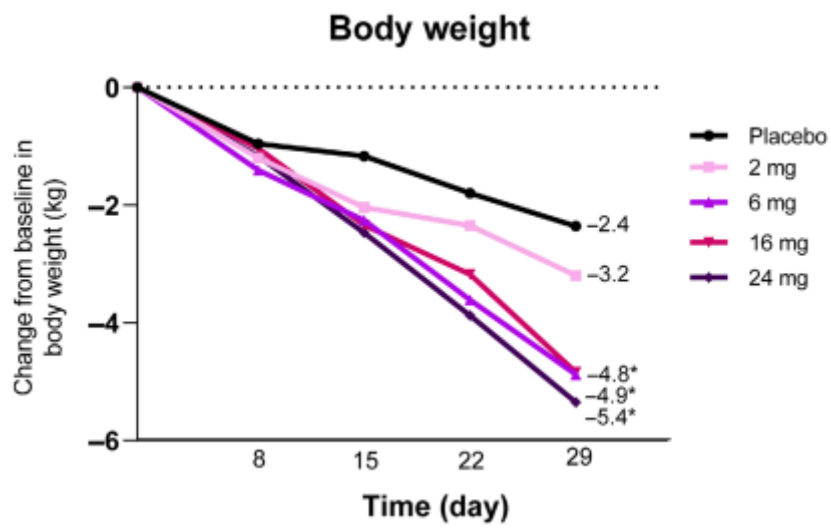


Fig.5 Il grafico illustra la variazione rispetto al *baseline* del peso corporeo al giorno 28 (Pratt E. et al., 2023).

Tab. 7 Risultati degli endpoint di efficacia secondari di *NCT03929744* (Pratt E. et al., 2023).

Parametro valutato	Endpoint secondario	Risultato osservato
Controllo glicemico	Glucosio a digiuno (giorno 28)	Riduzione significativa rispetto al placebo nei gruppi trattati con orforglipron (dosi 2 e 6 mg)
Controllo insulintropico	Insulina a digiuno	Riduzione dell'insulina a digiuno nel gruppo con dose 24mg
Controllo glicemico	Risposta al carico di glucosio (OGTT)	Riduzioni dose-dipendenti della glicemia sia al Giorno 1 (con un range da -27,0 a -79,3 mg/dL) significativamente statistico Riduzioni della glicemia nel gruppo con dosaggio Giorno 28 con dosaggio più elevato (con un range da -51,0 a -63,6 mg/dL). significativamente statistico Riduzioni dei valori di insulina 2 ore dopo OGTT significativa rispetto al placebo nei gruppi trattati con dose di 3 mg
Peso corporeo	Valutazione del peso corporeo al giorno 28	Riduzione tempo-dipendenti e dose-dipendenti del peso corporeo medio rispetto a basale con un range da -4,8 a -5,4 kg per dosi ≥ 6 mg Tutti i partecipanti trattati con orforglipron che hanno completato i 28 giorni di dosaggio hanno perso peso con un range da -1,1 a -9,2 kg
Funzione gastrointestinale	Velocità di svuotamento gastrico (profilo concentrazione-tempo Paracetamolo)	Lo svuotamento gastrico è risultato ritardato a seguito della somministrazione di dosi multiple al giorno 28

NCT04426474. I risultati numerici degli endpoint di efficacia secondari dello studio sono forniti da un materiale supplementare incluso nei documenti accessibili pubblicamente, la **tab.8** riporta i seguenti dati:

Tab. 8 Riassunto dei parametri farmacocinetici di orforglipron nel plasma alla settimana 12.

	OFG 9 mg (n = 7)	OFG 15 mg (n = 8)	OFG 21 mg (n = 6)	OFG 27 mg (n = 8)	OFG 45 mg (n = 3)
AUC(0-24), ng•h/mL	850 (73)	1600 (29)	1480 (23)	3120 (53)	3520 (29)
C_{max}, ng/mL	57.9 (78)	97.9 (30)	101.0 (28)	191 (59)	218 (40)
t_{max}, h*	8 (2-8)	6 (4-12)	6 (4-24)	4 (2-12)	6 (4-12)
t_{1/2}, h†	49.3 (30.4-78.8)	37.9 (20.6-64.1)	28.7 (16.9-59.9)	38.6 (21.0-65.3)	NE (40.1-47.1)

Abbreviazioni: **AUC** (area sotto la curva); **C_{max}** (concentrazione massima); **CV** (coefficiente di variazione); **n** (numero di partecipanti con dati farmacocinetici); **NE** (non valutabile); **T_{1/2}** (tempo di dimezzamento associato alla costante terminale nell'analisi non compartimentale); **OFG** (orforglipron); **T_{max}** (tempo per la concentrazione massima).

Note: * Media geometrica (CV%) eccetto *Mediana (min-max) e †Media (min-max).

Aumento di C_{max} e AUC sono stati riscontrati in maniera proporzionale agli aumenti della dose di 9-15 mg di orforglipron, ciò significa che all'aumentare della dose, anche l'esposizione al farmaco è aumentata in modo prevedibile. (Pratt E. et al., 2023).

NCT05110794. In **Tab. 9a** e **9b** sono riportate le variazioni dei parametri farmacocinetici dello studio. Per lo STUDIO A i parametri sono stati valutati a seguito di una singola somministrazione di orforglipron con esito di concentrazione plasmatica con fase di assorbimento costante. Per lo STUDIO B i parametri sono stati valutati a seguito di multiple somministrazioni giornaliere di orforglipron (Ma X. et al., 2024).

9a.

STUDIO A	AUC ₀₋₂₄ , ng × h/mL	C _{max} , ng/mL	t _{max} , h	t _{1/2} , h	Vz/F, L	CL/F, L/h	Vss/F, L
OFG 3 mg (fasted)	362	13,4	8,0	29,5	353	8,28	303
OFG 3mg (fed)	260	10,1	8,0	27,9	465	11,6	423

9b.

STUDIO B	AUC ₀₋₂₄ , ng × h/mL	C _{max} , ng/mL	t _{max} , h	t _{1/2} , h	Vz/F, L	CL/F, L/h
OFG 16mg (fasted)	1200	80,5	8,0	26,0	474	13,5
OFG 16mg (fed)	1050	67,5	8,0	24,6	520	15,2

Abbreviazioni: AUC₀₋₂₄ (area sotto la curva di concentrazione al tempo 0-24); CL/F (clearance corporea totale apparente dopo la somministrazione extravascolare); C_{max} (concentrazione massima osservata); t_{max} (tempo di per raggiungere la concentrazione massima); OFG (orforglipron); t_{1/2} (emivita); Vss/F (volume apparente di distribuzione dopo la somministrazione extravascolare); Vz/F (volume apparente di distribuzione durante la fase terminale);

Tab. 10 Risultati degli endpoint di efficacia secondari di *NCT05110794* (Ma X. et al., 2024).

Parametro valutato	Endpoint secondario	Risultato osservato
Area sotto la curva a concentrazione-tempo AUC_{0-∞} e AUC₀₋₂₄	Esposizione totale in condizioni di digiuno e a stomaco pieno	Si osservata riduzione del 23,7% a stomaco pieno; Differenza da non considerare clinicamente significativa
Concentrazione di picco C_{max}	Concentrazione massima in condizioni di digiuno e a stomaco pieno	Si osservata riduzione del 23,2% a stomaco pieno; Differenza da non considerare clinicamente significativa
Tempo di picco (t_{max})	Tempo per raggiungere concentrazione massima in condizioni di digiuno e a stomaco pieno	Nessuna differenza da non considerare clinicamente significativa

Endpoint esplorativi aggiuntivi

Per lo studio *NCT04426474*, in accordi agli obiettivi esplorativi pre-specificati, sono stati valutati gli endpoint attraverso i parametri farmacodinamici dal basale alla settimana 12 includevano le variazioni assolute dell'HbA1c e del peso corporeo, la variazione dei livelli di peptide C, glucosio e insulina durante un test di tolleranza a un pasto misto (MMTT), la variazione del punteggio sulla scala analogica visiva (VAS) per l'appetito e la variazione del peso corporeo (Pratt E. et al., 2023).

Tab.11 Riassunto dei risultati degli endpoint esplorativi aggiuntivi di HbA1c, glucosio a digiuno e insulina a digiuno(Pratt E. et al., 2023).

	Placebo (N = 17)	OFG 9 mg (N = 9)	OFG 15 mg (N = 10)	OFG 21 mg (N = 14)	OFG 27 mg (N = 9)	OFG 45 mg (N = 9)
HbA1c, %						
Baseline	8.09	8.02 (-0.68, 0.54)	7.84 (-0.84, 0.33)	8.36 (-0.27, 0.80)	7.82 (-0.88, 0.34)	7.93 (-0.77, 0.45)
Settimana 12	7.71	6.33 (-2.07, -0.68) *	6.37 (-2.03, -0.64) *	6.62 (-1.79, -0.39) *	6.37 (-2.05, -0.63) *	6.69 (-1.71, -0.32) *
Glucosio a digiuno, mmol/L						
Baseline	9.04	10.22 (-0.59, 2.96)	8.80 (-1.95, 1.48)	9.28 (-1.31, 1.80)	9.58 (-1.23, 2.32)	10.30 (-0.51, 3.04)
Settimana 12	8.44	6.58 (-3.07, -0.65) *	6.74 (-2.91, -0.50) *	7.57 (-2.15, 0.40)	7.16 (-2.52, -0.03) *	7.30 (-2.35, 0.07)
Insulina a digiuno, mmol/L						
Baseline	72.89	77.24 (-26.86, 35.58)	69.68 (-31.44, 25.03)	72.25 (-26.81, 25.53)	84.23 (-21.83, 44.50)	70.67 (-32.81, 28.38)
Settimana 12	66.88	71.1 (-25.81, 34.30)	91.75 (-9.91, 59.65)	64.38 (-30.82, 25.83)	83.88 (-16.55, 50.57)	75.26 (-23.19, 39.95)
Peso corporeo, kg						
Baseline	89.50	86.38 (-14.60, 8.36)	87.91 (-12.70, 9.50)	90.92 (-8.64, 11.47)	92.83 (8.16, 14.81)	81.83 (-19.15, 3.81)
Settimana 12	88.98	83.25 (-7.61, -3.85) *	82.3 (-8.54, -4.77) *	87.4 (-3.39, 0.26)	83.41 (-7.48, -3.66) *	84.40 (-6.47, -2.69) *

Abbreviazioni: **HbA1c** (emoglobina glicata) **OFG** (orforglipron).

Note: *p<0.10 versus placebo.

Stando ai risultati ottenuti dagli outcome esplorativi si afferma che:

- In seguito al test MMTT le concentrazioni in tutti i gruppi di dosaggio di orforglipton è stata osservata una riduzione costante dell'AUC (0–2h) media del glucosio .
- Riduzioni significative dell'HbA1c in tutti i gruppi trattati con orforglipton, dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo
- Segnala variazione dei livelli medi di insulina a digiuno alla settimana 12.
- I punteggi complessivi VAS per l'appetito sono generalmente aumentati (indicando una diminuzione dell'appetito) in tutti i gruppi di trattamento non considerati statisticamente significativi. In aggiunta i punteggi relativi al consumo di cibo prospettico e alla fame sono generalmente diminuiti.
- Alla settimana 12, è stata notata una tendenza alla diminuzione delle concentrazioni di trigliceridi rispetto al giorno 1 (pre-dose) per tutti i gruppi orforglipton (*Pratt E. et al., 2023*).
- Inoltre, sono stati registrati valori tra 28,7 e 49,3 ore di emivita media in tutti i gruppi di dosaggio, supportando una somministrazione orale una volta al giorno.

6.2 *Studi clinici di fase 2*

Studi clinici di fase 2 per i quali sono risultati essere pubblicamente disponibili i risultati, sono in totale 2: *NCT05048719* e *NCT05051579*. Questi due studi sono stati disegnati per valutare efficacia e sicurezza del farmaco in due popolazioni differenti:

- *NCT05048719* finalizzato a valutare l'efficacia di orforglipron in pazienti affetti da TD2M
- *NCT05051579* finalizzato a valutare l'efficacia di orforglipron in adulti con obesità

Nei paragrafi a seguire è proposto un approfondimento degli stessi su quanto concerne il disegno e obiettivi di studio, criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, caratteristiche dei pazienti, endpoint primari e secondari analizzati, nonché il profilo di sicurezza emerso.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 NEL T2DM

Disegno dello studio e obiettivi

NCT05048719. È uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli che si è svolto in 45 centri clinici distribuiti in quattro paesi: Stati Uniti, Ungheria, Polonia e Slovacchia ^[15]. È stato utilizzato un disegno a doppio simulato in cui i partecipanti ricevevano sia una capsula giornaliera (orforglipron attivo o placebo) sia un'iniezione settimanale (dulaglutide o placebo). Il disegno prevedeva un braccio di controllo con placebo, un braccio di confronto attivo con dulaglutide iniettivo e 7 coorti con trattamento con orforglipron a dosi diverse (vedi paragrafo somministrazione del trattamento). L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di orforglipron in partecipanti affetti da T2DM a seguito del fallimento di modifiche comportamentali quali dieta ed esercizio fisico e/o con dose stabile di metformina con esito di mancato controllo glicemico. Lo studio ha avuto una durata complessiva di 26 settimane e un *follow-up* di sicurezza di 2 settimane (*Frias J. P. et al., 2023*)

Pazienti arruolati e le loro caratteristiche

Il numero di pazienti arruolati allo studio corrispondeva a 383 assegnati mediante randomizzazione ai gruppi in parallelo e le loro principali caratteristiche al *baseline* erano:

- BMI medio di 35,2 kg/m²
- Valore HbA1c medio 8,1%
- Valori di glicemia a digiuno medio di 172 mg/dL
- Peso medio corporeo 100 kg

Caratteristica richiesta per il reclutamento dei pazienti risultava essere affetti da T2DM da almeno 8 anni. Tra i partecipanti arruolati una percentuale tra l'86% e il 98% erano già in trattamento con metformina prima di prendere parte allo studio (*Frias J. P. et al., 2023*)

Criteri di inclusione ed esclusione

Nel profilo di eleggibilità dei pazienti i criteri di inclusione previsti erano (*Frias J. P. et al., 2023*):

1. T2DM diagnosticato in aggiunta a dieta ed esercizio fisico e/o in trattamento con dose stabile di metformina
2. Peso stabile per i 3 mesi precedenti al reclutamento
3. BMI ≥ 23 kg/m²
4. contraccezione efficace nei partecipanti di sesso maschile
5. Partecipanti di sesso femminile non in età fertile
6. Terapia ormonale in post-menopausa stabile ammessa se in trattamento dal almeno 3 mesi prima del giorno 1 dello studio.

Criteri di esclusione nel profilo di eleggibilità previsti erano (*Frias J. P. et al., 2023*):

1. T1DM o storia pregressa di chetoacidosi o coma iperosmolare
2. Storia pregressa di retinopatia diabetica, maculopatia diabetica o retinopatia non proliferativa severa che richiedesse immediato intervento terapeutico

3. Aver avuto più di un episodio di iperglicemia severa e sintomi di iperglicemia riconosciuti
4. Essere affetti da epatite cronica o acuta
5. Obesità indotta da malattie endocrine come morbo di Cushing o sindrome di Prader-Willi
6. Svuotamento gastrico anomalo o cronico che richiedesse uso di farmaci con impatto sulla motilità gastrointestinale
7. Ipertensione scarsamente controllata
8. Presentare le seguenti condizioni cardiache negli ultimi 6 mesi: infarto miocardico (IM), angina instabile, bypass aorto-coronarico, intervento coronarico percutaneo (consentite le angiografie diagnostiche), attacco ischemico transitorio (TIA), accidente cerebrovascolare (ictus) o scompenso cardiaco congestizio, o insufficienza cardiaca di Classe IV.
9. Presentare sintomi di sindrome del fegato grasso non alcolico (NAFLD)
10. Essere affetti da HIV o epatite B o epatite C^[15].

Somministrazione del trattamento

I partecipanti che soddisfacevano i criteri di eleggibilità sono stati assegnati in modo casuale a ricevere rispettivamente placebo, dulaglutide 1,5 mg sc. 1 volta a settimana oppure orforglipron a dosi di mantenimento di 3 mg, 12 mg, 24 mg, 36 mg o 45 mg. Le coorti da 36 mg e 45 mg sono state suddivise in due sottogruppi: il gruppo 1 ha seguito un incremento rapido della dose con dose iniziale di 2 mg fino a 36 mg mentre il gruppo 2 ha eseguito un incremento lento e graduale con dose iniziale di 3 mg fino a 36 mg. I due sottogruppi da 45 mg sono stati titolati verso la dose di mantenimento con un incremento ogni due settimane; tuttavia, la dose iniziale era differente: per il gruppo 1 era di 3 mg e per il gruppo 2 di 2 mg (Frias J. P. et al., 2023). Tutti i partecipanti che assumevano regolarmente metformina al *baseline* hanno continuato la somministrazione durante lo studio, inoltre sono stati tutti istruiti verso un'alimentazione corretta, esercizi fisico e monitoraggio dei sintomi (Frias J. P. et al., 2023)

Outcomes primari di efficacia

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare alla settimana 26 la variazione percentuale rispetto al *baseline* dell'HbA1c a seguito della somministrazione di orforglipton comparato al placebo nei partecipanti con T2DM inadeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico con o senza dose stabile di metformina. In aggiunta è stata valutata la differenza stimata di trattamento come confronto diretto con il placebo (Frias J. P. et al., 2023). Di seguito la **Tab.12** riporta i risultati degli outcome primari relativi alla variazione dei valori di HbA1c, IC e riduzione aggiuntiva rispetto a placebo nei gruppi in trattamento con orforglipton.

Tab.12 Risultati degli endpoint primari di efficacia

Parametro valutato	OFG 3mg	OFG 12 mg	OFG 24 mg	OFG 36 mg	OFG 45mg	Placebo
HbA1c %	-1,2%	-1,9%	-1,8%	-2,0%	-2,1%	-0,4%
IC (intervallo di confidenza)	95% (da -1,5 a -0,9)*	95% (da -2,2 a -1,7)*	95% (da -2,1 a -1,5)*	95% (da -2,3 a -1,8)*	95% (da -2,3 a -1,9)*	95% (da -0,7 a -0,2)*
Differenza stimata di trattamento	Riduzione aggiuntiva di -0,8% rispetto al placebo [95% CI -1·13 a -0·40]*	Riduzione aggiuntiva di -1,5% rispetto al placebo [95% CI -1·85 a -1·12]*	Riduzione aggiuntiva di -1,4% rispetto al placebo [95% CI -1·75 a -0·98]*	Riduzione aggiuntiva di -1,6% rispetto al placebo [95% CI -1·96 to -1·25]*	Riduzione aggiuntiva di -1,7% rispetto al placebo [95% CI -2·02 to -1·32]*	/

Abbreviazioni: **CI** (intervallo di confidenza); **HbA1c** (emoglobina glicata) **OFG** (orforglipton).

Note: *p<0·0001

Risultati degli outcome primari di efficacia

Alla 26^a settimana, le variazioni medie dell'HbA1c rispetto al *baseline* sono risultate significative a tutte le dosi di orforglipton, dato confermato inoltre dalla differenza stimata di trattamento superiore rispetto al placebo. 12 mg o più di orforglipton sono stati superiori a dulaglutide nella riduzione dell'HbA1c.

Outcome secondari di efficacia

Gli obiettivi secondari del *trial* randomizzato erano focalizzati a caratterizzare in modo completo l'efficacia della somministrazione di orforglipron. I partecipanti divisi nei sottogruppi sono stati trattati con orforglipron vs. dulaglutide 1,5 mg al fine di valutare la variazione di HbA1c dal *baseline* alla settimana 26. Inoltre gli outcome secondari prevedevano la valutazione del raggiungimento di target glicemici e del peso, la variazione percentuale totale e assoluta del peso corporeo (Frias J. P. et al., 2023) Di seguito **Tab.13** riporta i valori per singolo parametro valutato rispetto alle condizioni al *baseline* dei partecipanti con differenti dosi di orforglipron, con il placebo e con dulaglutide.

Tab.13 Variazione valori rispetto al *baseline* degli outcome di efficacia (Frias J. P. et al., 2023)

Parametro valutato (sett.26)	Placebo	OFG 3mg	OFG 12 mg	OFG 24 mg	OFG 36 mg	OFG 45mg	Dulaglutide
Variazione HbA1c*	-0,43	-1,19	-1,91	-1,79	-2,03	-2,10	-1,10
Differenza stimata di trattamento*	/	Riduzione superiore a dulaglutide -0,09 (da -0,47 a 0,28)	Riduzione superiore a dulaglutide -0,81 (da -1,08 a -0,30)	Riduzione superiore a dulaglutide -0,69 (da -1,08 a -0,30)	Riduzione superiore a dulaglutide -0,93 (da -1,29 a -0,57)	Riduzione superiore a dulaglutide -1,00 (da -1,36 a -0,64)	/
Glicemia a digiuno mg/dL*	-11,1	-32,6	-53,7	-52,2	-53,9	-55,9	-33,2
Peso corporeo (kg)*	-2,2	-3,7	-6,5	-9,7	-9,5	-10,1	-3,9

Variazione percentuale di peso corporeo (kg) *	-2,2	-3,7	-6,6	-10,0	-9,6	-9,6	-4,0
---	------	------	------	-------	------	------	------

Abbreviazioni: **HbA1c** (emoglobina glicata), **OFG** (orforglipron).

*Note: La variazione rispetto ai valori basali sono la media dei minimi quadrati (IC al 95%); gli altri valori sono la differenza media dei minimi quadrati (IC al 95%) del modello misto per misure ripetute nel set di analisi di efficacia.

Endpoint secondari di efficacia

La tabella seguente illustra i risultati degli endpoint di efficacia secondari ed i parametri valutati sulla base degli outcome precedentemente discussi. I risultati osservati alla settimana 26 sono stati confrontati con il comparatore attivo dulaglutide e il placebo (Frias J. P. et al., 2023)

Tab.14 Risultati degli endpoint secondari di efficacia su orforglipron

Parametro valutato	Endpoint secondario	Risultato osservato
HbA1c%	Variazione HbA1c vs. Dulaglutide Raggiungimento del target glicemico	Il risultato riportato dalla stima dei valori distinti di HbA1, ha dimostrato una riduzione significativa a dosi ≥ 12 mg ($p < 0.0001$) rispetto al placebo e per le dosi più alte ($p < 0.05$) con il raggiungimento del target terapeutico di HbA1c $< 7\%$ e $\leq 6,5\%$ (ottimale) rispetto al comparatore attivo dulaglutide (Frias J. P. et al., 2023)
Livelli di glucosio nel siero a digiuno (mmol/L)	Variazione della glicemia a digiuno	Variazioni medie rispetto al <i>baseline</i> della glicemia per tutte le dosi sono state superiori al placebo, con riduzioni fino a $-3,10$ mmol/L [IC 95%] con la dose da 45 mg rispetto al valore di $-1,84$ mmol/L di dulaglutide [IC 95%] (Frias J. P. et al., 2023)

Peso corpore (kg)	<p>Variazione assoluta del peso corporeo</p> <p>Variazione percentuale del peso corporeo rispetto al basale</p> <p>Raggiungimento del target di perdita di peso</p>	<p>Alla settimana 26 la variazione di peso corporeo assoluta ottenuta con orforglipron (45 mg) si attesta a -10,1 kg rispetto ai -3,9 kg di dulaglutide e ai -2,2 kg del placebo [IC 95%]. La variazione di perdita di peso percentuale raggiunta corrisponde al 9,6% con dosi superiori a 12 mg rispetto al 3,9% rappresentato da dulaglutide [IC 95%]. Il raggiungimento dei target clinici di perdita di peso mostra circa in 33-81% dei partecipanti trattati con orforglipron una perdita ≥ 5 e una perdita $\geq 10\%$ nel 48% dei pazienti rispetto ai comparatori ($p < 0.0001$). (Frias J. P. et al., 2023)</p>
BMI, (kg/m²) *	Riduzione del BMI	<p>Riduzione media del BMI - 3,5 kg/m² con la dose da 45 mg di orforglipron rispetto al placebo che riporta una riduzione di -0.8 kg/m² contro il valore di -1,4 kg/m² del dulaglutide [IC 95%] (Frias J. P. et al., 2023).</p>
Circonferenza vita (cm)*	Riduzione della circonferenza vita	<p>Riduzione superiore e statisticamente significativa con orforglipron rispetto ai controlli, con valori fino a -8,7 con la dose di 24 mg rispetto ai -4,2 cm di dulaglutide [IC 95%] (Frias J. P. et al., 2023).</p>

Abbreviazioni: HbA1c (emoglobina glicata), IC (intervallo di confidenza).

Note:* Le misurazione del BMI e della circonferenza vita rappresentano endpoint esplorativi di efficacia non specificati come endpoint secondari nel protocollo.

Endpoint di Sicurezza e tollerabilità

Parte integrante dello studio sono stati gli outcome di sicurezza e tollerabilità valutati da un comitato di aggiudicazione esterno che ha documentato specifici eventi avversi come pancreatiti eventi cardiovascolari maggiori. Gli obiettivi includevano la frequenza degli effetti avversi, il tasso di incidenza di eventi di ipoglicemia e le variazioni di parametri di laboratorio in ECG e nei segni vitali (Frias J. P. et al., 2023). La **tab.15** che segue illustra gli effetti avversi derivanti dal trattamento e gli eventi avversi rispettivamente nel trattamento con orforglipron, dulaglutide e placebo.

Tab.15 Riassunto dei TEAE e AE.

Trattamento	TEAE	AE
Orforglipron (tutti i dosaggi)	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, vomito, diarrea, costipazione e dispepsia nel 44-70% circa dei pazienti (i disturbi gastrointestinali si sono verificati ad inizio terapia dose-dipendente) 	<ul style="list-style-type: none"> Ipoglicemia significativa <54 mg/dL(3 partecipanti) Nessuno ha riportato iperglicemia severa Aumento di calcitonina tra il 3,2-11,4% Aumento alanina aminotransferasi e aspartato transferasi >3volte (1 parteciante) risolto senza necessità di intervento Un solo caso di pancreatite lieve (dose 24 mg) Diminuzione della pressione sistolica -8,7 mm Hg a -6,7 mm Hg Diminuzione della pressione diastolica -2,3 mm Hg
Dulaglutide	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, vomito, diarrea, costipazione e dispepsia nel 34 % circa dei pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> Ipoglicemia significativa <54 mg/dL(1 partecipanti) Nessuno ha riportato iperglicemia severa Aumento alanina aminotransferasi e aspartato transferasi >3volte (1 parteciante) Diminuzione della pressione sistolica -7,9 mm Hg
Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Nausea, vomito, diarrea, costipazione e dispepsia nel 18 % circa dei pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> Nessun caso di Ipoglicemia significativa <54 mg/dL Un decesso per insufficienza cardiaca da ictus ischemico non correlato al trattamento Diminuzione della pressione sistolica -5,5 mm Hg Fibrillazione atriale (2 partecipanti) risolti

*Abbreviazioni: AE (Evento avverso, dall'inglese *adverse event*); TEAE (evento avverso emergente dal trattamento, dall'inglese *Treatment-Emergent Adverse Event*)*

STUDIO CLINICO DI FASE 2 NELL'OBESITÀ

Disegno dello studio e obiettivi

NCT05051579. È uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli controllato con placebo. I partecipanti arruolati nei 35 centri distribuiti in Canada, Stati Uniti e Ungheria sono stati arruolati in maniera casuale alle 4 coorti con assegnazione di dose di 12 mg, 24 mg, 36 mg o 45 mg. Le coorti con dosaggio da 36 mg e 45 mg sono state suddivise in due sottocoorti con dosi iniziali e schemi di incremento della dose diversi (vedi paragrafo somministrazione del trattamento) (Wharton S. et al., 2023). Il periodo di studio è consistito in un periodo di screening e di introduzione di 2 settimane, un periodo di trattamento di 36 settimane e un periodo di *follow-up* di 2 settimane. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'efficacia di orforglipron in adulti con obesità o sovrappeso più almeno una condizione coesistente correlata al peso, e senza diabete (Wharton S. et al., 2023).

Pazienti arruolati e le loro caratteristiche

Il numero di pazienti arruolati allo studio corrispondeva a 272 assegnati sottoposti a randomizzazione e le loro principali caratteristiche al *baseline* erano (Wharton S. et al., 2023):

- BMI medio di 37,9 kg/m²
- Peso medio corporeo 108,7 kg.

Criteri di inclusione ed esclusione

1. Nel profilo di eleggibilità dei pazienti i criteri di inclusione previsti erano:
2. Valore di BMI ≥ 30 kg/m²
3. Valore di BMI ≥ 27 e <30 kg/m² con almeno una delle seguenti comorbilità correlate al peso come ipertensione, dislipidemia o malattia cardiovascolare.
4. Avere un peso stabile negli ultimi 3 mesi con una variazione consentita $\leq 5\%$ del peso corporeo prima della randomizzazione ^[16].

Criteri di esclusione nel profilo di eleggibilità previsti erano:

1. Diagnosi di diabete
2. Aver subito in precedenza trattamento chirurgico per obesità
3. Essere affetti da obesità indotta da malattie endocrinologiche o da forme sindromiche o monogeniche di obesità diagnosticate
4. Filtrazione glomerulare ridotta con valori $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
5. Essere stato affetto da pancreatite acuta cronica
6. Storia di depressione maggiore significativa, attiva o instabile o altri disturbi gravi psichiatrici (come schizofrenia, disturbi bipolari ecc.) negli ultimi 2 anni. Nota: sono stati presi in considerazione i partecipanti con depressione maggiore o disturbo di ansia generalizzato considerata stabile negli ultimi due anni e rimasta tale per tutta la durata dello studio.
7. Ipertensione scarsamente controllata, infarto del miocardio acuto, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, cancro, HIV o positività agli anticorpi HIV, epatite B o positività agli antigeni di superficie per epatite B ^[16].

Somministrazione del trattamento

Nel disegno di studio la fase di randomizzazione è stata garantita dall'assegnazione in modo casuale di dosi di orforglipron a un dosaggio di 12 mg, 24 mg, 36 mg o 45 mg con dosi iniziali di 2 mg o 3 mg oppure placebo in somministrazione orale singola giornaliera. Orforglipron o il placebo venivano somministrati tramite capsula, al mattino senza restrizioni di orario rispetto ai pasti. I partecipanti arruolati in coorti con dosaggi più alti (36 e 45 mg) sono stati suddivisi ulteriormente in sottogruppi con lo scopo di valutare diversi modi di raggiungere la dose finale usando dosi iniziali e velocità di aumento diverse. In aggiunta i partecipanti con dosi minori (12 e 24 mg) e il gruppo con placebo sono stati distribuiti in maniera disuguale nel numero in proporzione ai gruppi con dosaggi più alti (*Wharton S. et al., 2023*)

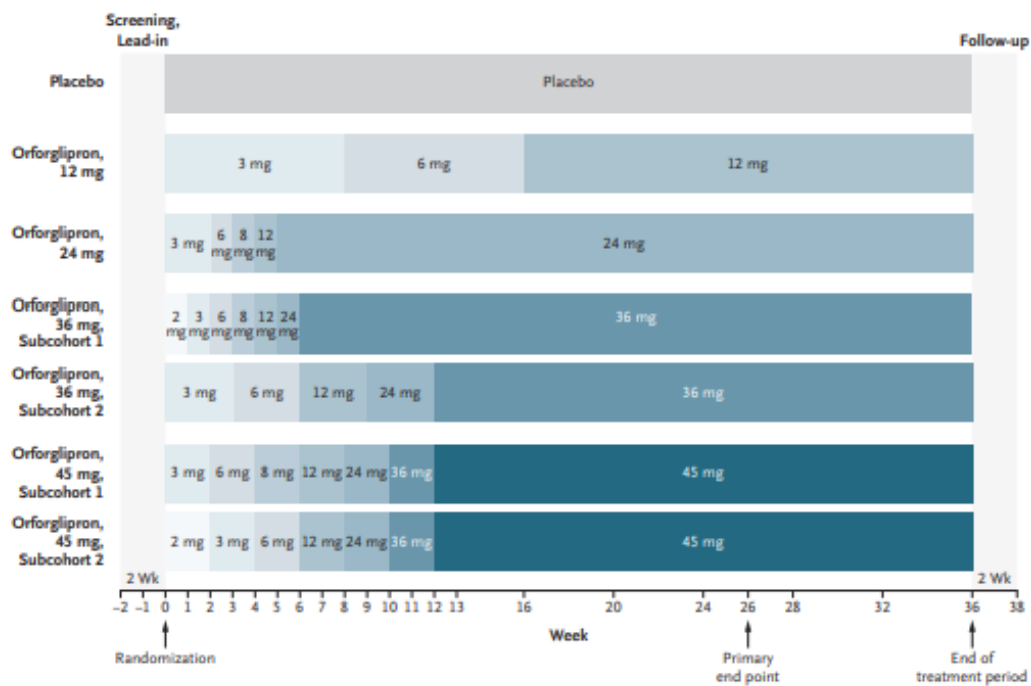


Fig.6 Disegno del *trial* clinico con illustrazione della modalità di somministrazione differenti per ciascuna coorte e sottogruppo (Wharton S. et al., 2023)

Outcome primari di efficacia

L'obiettivo principale dello studio in esame è stato valutare l'efficacia in terapia di orforglipron sulla variazione del peso corporeo. La valutazione è stata effettuata attraverso la variazione percentuale del peso corporeo rispetto al *baseline* alla settimana 26 con il placebo come comparatore. La variazione ha seguito un modello statistico misto per misure ripetute (MMRM) che permette di gestire i dati mancanti anche in presenza di *bias* o in caso di *drop-out* dallo studio dei pazienti arruolati. La stima dell'efficacia è garantita dalla raccolta dei dati nelle varie visite intermedie e non unicamente sull'andamento generale dello studio fornendo un calcolo più preciso dell'effetto del trattamento (Wharton S. et al., 2023). Alla settimana 26 tutte le dosi di orforglipron hanno riportato una riduzione del peso corporeo statisticamente significativa con medie comprese tra l'8,6% (12 mg) e il 12,6% (45 mg) contro il 2% del placebo ($p < 0,001$) (Wharton S. et al., 2023). Di seguito si riassume nella **tab.16** i risultati degli endpoint per valutare gli outcome primari di efficacia di orforglipron alla settimana 26.

Tab.16 Valori risultanti dalla misurazione della variazione percentuale del peso corporeo con l'indicazione dell'intervallo di confidenza (IC=95%) (Wharton S. et al., 2023)

Parametro valutato	OFG 12 mg	OFG 24 mg	OFG 36 mg	OFG 45mg	Placebo
Variazione percentuale del peso corporeo % (settimana 26)	-8,6*	-11,2*	-12,3*	-12,6*	-2,0
IC (95%)	(-10.2 a -6.9)	(-12.8 a -9.6)	(-13.8 a -10.7)	(-14.1 a -11.1)	(-3.6 a -0.4)

Abbreviazioni: **IC** (intervallo di confidenza), **OFG** (orforglipron).

*Note: pvalue < 0,001

Outcome secondari di efficacia

Negli obiettivi secondari dello studio è stata valutata nuovamente la variazione percentuale del peso corporeo ma in termini di efficacia a lungo termine. Le misurazioni sono state effettuate alla settimana 36. Il fine ultimo dell'outcome è stato approfondire e confermare l'efficacia di orforglipron nello specifico valutando in aggiunta l'impatto del farmaco attraverso le misure antropometriche (kg persi, BMI, circonferenza vita) (Wharton S. et al., 2023). La riduzione di peso osservata alla settimana 36 è stata continua e dose-dipendente attestando un calo ponderale tra il 5-15% con orforglipron rispetto al placebo. I partecipanti hanno riportato una variazione del peso corporeo assoluta statisticamente significativa con una perdita di peso fino a 15,4 kg (45 mg). Il trattamento con orforglipron ha comportato miglioramenti significativi nei parametri antropometrici a tutte le dosi con valori di BMI fino a -5,5 kg/m² (45 mg) e una variazione della circonferenza tra 9,6 cm a 13,6 cm per la dose maggiore (Wharton S. et al., 2023).

Nella tabella che segue vengono riportati i valori variati alla settimana 26 e alla settimana 36 a confermare la continua riduzione dei parametri di interesse a lungo termine in terapia.

Tab.17 Risultati degli endpoint alla settimana 26 e alla settimana 36 mediante la valutazione dei parametri sopracitati (*Wharton S. et al., 2023*)

Parametro valutato	OFG 12 mg	OFG 24 mg	OFG 36 mg	OFG 45mg	Placebo	P-value/ Significatività
Variazione del peso corporeo (%) Sett.36	-9,4	-12,5	-13,5	-14,7	-2,3	P< 0,001
Variazione assoluta del peso corporeo (kg) Sett.36	-9,8	-13,6	-14,2	-15,4	-2,4	P< 0,001
Riduzione del peso percentuale (%) ≥5% Sett.26	74	89	90	87	23	P< 0,001
Sett.36	72	89	90	87	34	
Riduzione del peso percentuale (%) ≥10% Sett.26	39	57	71	70	2	P< 0,001
Sett.36	46	62	75	69	9	

Riduzione del peso percentuale (%) ≥15%*						
Sett.26	21	26	34	34	0	P< 0,001
Sett.36	22	33	43	48	1	
Variazione del BMI (kg/m²)						
Sett.26	-3,2	-4,2	-4,6	-4,7	-0,8	Significativo (IC 95%)
Sett.36	-3,4	-4,7	-5,0	-5,5	-0,9	
Variazione della circonferenza vita						
Sett.26	-8,0	-8,8	-10,1	-12,2	-3,6	Significativo (IC 95%)
Sett.36	-9,6	-11,2	-10,6	-13,6	-4,0	

Abbreviazioni: IC (intervalllo di confidenza), OFG (orforglipron).

**Note:* La riduzione del peso percentuale di almeno 15% è stato considerato endpoint esplorativo.

Endpoint ed outcome esplorativi aggiuntivi

Oltre a quanto riportato negli endpoint precedenti a sostegno della valutazione degli outcome secondari, lo studio Wharton et al. ha valutato la sicurezza e tollerabilità del farmaco e i suoi effetti cardiometabolici come outcome aggiuntivi. Lo studio ha incluso la valutazione dell'efficacia terapeutica di orforglipron sulla misurazione dei parametri vitali definendolo un outcome esplorativo allo scopo di dimostrarne i benefici ulteriori derivanti dal trattamento. Gli endpoint specifici di tollerabilità e sicurezza includevano: eventi avversi (tipologia e frequenza di effetto avverso), pressione arteriosa, polso a riposo, misure di laboratorio come test di funzionalità epatica e livelli ematici di calcitonina. Gli endpoint esplorativi cardiometabolici si

sono svolti attraverso la misurazione di pressione sanguigna e lipidi a digiuno (*Wharton S. et al., 2023*)

Di seguito la **Tab.18** illustra gli endpoint di sicurezza riportando la frequenza (%) e la tipologia di eventi avversi. Di lieve entità sono stati identificati eventi avversi a carico del sistema gastrointestinale come vomito, diarrea, nausea, dispepsia e costipazione; mentre eventi avversi valutati di grave entità presi in esame sono stati casi di trombosi, diverticoli intestinali, emorragia da polipi intestinali, malattia coronarica e neoplasia epatica (*Wharton S. et al., 2023*)

Tab.18 Endpoint di sicurezza di orforglipron rispetto a placebo (*Wharton S. et al., 2023*).

Tipologia di evento avverso	Frequenza/ incidenza per dose di orforgliporn	Frequenza/ incidenza (placebo)	Note specifiche
Qualsiasi evento	86-90% valore variabile tra le coorti	76% dei partecipanti con comparatore	L'interruzione dello studio a causa di evento avverso di è verificata in 35 partecipanti
Eventi avversi gravi	7 partecipanti in totale tra tutti i gruppi	-	Non c'era differenza clinicamente rilevante nell'incidenza di eventi avversi gravi tra coorti con orforglipron e il gruppo placebo Un caso di pancreatite è stato evidenziato valutato indipendente dallo studio
Eventi avversi gastrointestinali di lieve o moderata entità	Incidenza del 37-58% di nausea Episodi di vomito nel 14-32% partecipanti	10% accusava nausea 6% episodi di vomito	10-17% dei partecipanti nelle varie coorti hanno riportato un evento gastrointestinale come motivo di interruzione Aumento eventi avversi di natura intestinale non dose-dipendente (> con dose iniziale di 3 mg) Incidenza di nausea e vomito maggiore in partecipanti con 24 mg di dose

Gli endpoint aggiuntivi esplorativi di sicurezza basati sui parametri vitali e il rischio cardiometabolico sono stati:

- Riduzione della pressione arteriosa sistolica fino a $-10,5$ mmHg rispetto a placebo con $-1,8$ mmHg alla settimana 36, non sono state osservate variazioni sulla sistolica.
- Sono stati evidenziati riduzioni dei lipidi a digiuno che ha riguardato un miglioramento di trigliceridi, colesterolo totale, HDL ed LDL (lo studio non fornisce il dato quantitativo ma unicamente qualitativo in termini di beneficio)
- Variazione della frequenza cardiaca media $+3,2$ - $+7,4$ battiti/min alla settimana 36 rispetto a $-1,8$ battiti/min con placebo
- Nessuna variazione di calcitonina
- Valori di funzionalità epatica non sono risultati variati con orforglipron rispetto al placebo (*Wharton S. et al., 2023*)

6.3 *Studi clinici di fase 3*

Sulla totalità degli studi clinici di fase 3 effettuati su orforglipron si evidenziano in letteratura scientifica i risultati di 2 *trial*:

- Lo studio ACHIEVE-1, identificato con il codice **NCT05971940**, che è stato effettuato in partecipanti adulti con T2DM
- Lo studio ATTAIN-1, identificato con il codice **NCT05869903**, che ha preso in esame partecipanti affetti da obesità senza diabete.

Nei paragrafi a seguire vengono approfonditi gli studi di fase 3 divisi per patologia, su quanto concerne il disegno e obiettivi di studio, criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti, caratteristiche dei pazienti, endpoint primari e secondari analizzati, nonché i profili di sicurezza ed efficacia emersi.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ACHIEVE-1: USO DI ORFORGLIPRON PER LA TERAPIA DEL T2DM

ACHIEVE-1 (**NCT05971940**) è un *trial* clinico parte del programma ACHIEVE che ha come obiettivo specifico la realizzazione di un approfondito profilo di efficacia e sicurezza di orforglipron ad uso orale nel trattamento del T2DM in diverse popolazioni e a confronto con terapie esistenti^[17].

Sulla base dei registri consultabili su ClinicalTrials.gov il programma ACHIEVE include diversi studi:

- ACHIEVE-1 (**NCT05971940**) che valuta orforglipron in pazienti con T2DM e con inadeguato controllo glicemico trattati con dieta e solo esercizio fisico.
- ACHIEVE-2 (**NCT06192108**) che compara orforglipron con dapaglifozin in adulti con T2DM e controllo inadeguato glicemico con metformina.
- ACHIEVE-3 (**NCT06045221**) che comparara semaglutide e orforglipron in pazienti con T2DM con controllo glicemico inadeguato con metformina

- ACHIEVE-4 (*NCT05803421*) che compara orforglipron e insulina glargina in partecipanti con T2DM e obesità o sovrappeso con aumento di rischio cardiovascolare
- ACHIEVE-5 (*NCT06109311*) che compara orforglipron in pazienti con T2DM e controllo inadeguato glicemico con insulina glargina, con o senza metformina e/o inibitori del SGLT-2

Segue nei successivi paragrafi un approfondimento dello studio ACHIEVE-1 (*NCT05971940*): allo stato attuale è l'unico studio del programma che riporta risultati pubblicati e disponibili per la consultazione.

Design di studio e obiettivi

ACHIEVE-1 è uno studio randomizzato in doppio cieco multicentrico controllato con placebo, condotto in diversi stati: Cina, India, Giappone, Messico e Stati Uniti. Il *trial* dalla durata di 40 settimane è stato preceduto da una fase di screening e pre-inclusione di 4 settimane, durante la quale i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere la dose di orforglipron a una delle tre dosi di mantenimento 3 mg, 12 mg o 36 mg (vedi paragrafo somministrazione trattamento per approfondimento). L'obiettivo è stato valutare l'efficacia e sicurezza di orforglipron in pazienti con T2DM in fase iniziale e con inadeguato controllo glicemico trattati con dieta e solo esercizio fisico, comparato al placebo (*Rosenstock, J et al., 2025*).

Pazienti arruolati e caratteristiche al baseline

Il numero stimato di partecipanti allo studio corrispondeva a 520. I partecipanti arruolati riportavano caratteristiche al *baseline* seguenti:

- Pazienti affetti da T2DM in fase precoce da circa 4 anni con controllo glicemico inadeguato ottenuto con sola dieta ed esercizio fisico,
- Valori di HbA1c: 8,0%
- Peso corporeo medio: 90,2 kg
- Glicemia media a digiuno: 147,5 mg/dL

Tra i partecipanti arruolati, circa il 38% dichiarava di aver assunto in passato farmaci per il diabete principalmente metformina. (Rosenstock, J et al., 2025).

Criteri di inclusione ed esclusione dello studio

I criteri di inclusione per i partecipanti indicati per l'arruolamento allo studio erano i seguenti:

1. Diagnosi di T2DM
2. Valori di HbA1c $\geq 7.0\%$ (53 mmol/mol) to $\leq 9.5\%$ (80 mmol/mol) nonostante la terapia con dieta ed esercizio fisico
3. Non aver mai ricevuto terapia insulinica (fatta eccezione di un precedente uso per diabete gestazionale o acuto inferiore a 14 giorni) e non aver utilizzato alcun farmaco ipoglicemizzante orale o iniettabile nei 90 giorni precedenti lo screening o nel periodo di randomizzazione.
4. Avere peso stabile corporeo ($\leq 5\%$) nei 90 giorni precedenti lo screening escludendo esercizio fisico intensivo o programma di allenamento durante lo studio con l'intento di riduzione del peso al di fuori delle indicazioni di dieta ed esercizio proposti durante il trattamento
5. Avere valori di BMI ≥ 23 kg/m² in fase di screening ^[17].

I criteri di esclusione per i partecipanti indicati per l'arruolamento allo studio erano i seguenti:

1. Diagnosi di TD1M
2. Diagnosi pregressa di chetoacidosi, stato iperosmolare o coma, negli ultimi 6 mesi precedenti allo screening o nel periodo che intercorre tra screening e randomizzazione.
3. Essere in trattamento o avere in programma di ricevere un trattamento per la retinopatia diabetica e/o edema maculare
4. Avere pancreatite acuta o cronica
5. Presentare scompenso cardiaco congestizio in classe funzionale IV secondo la New York Heart Association (NYHA) ^[17]
6. Avere storia pregressa di qualsiasi malattia epatica (ad eccezione della malattia steatosica epatica associata a disfunzione metabolica)
7. Livelli di alanina aminotrasferasi superiore a 5 volte il limite superiore della norma

8. Velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 15ml/min/1,73m² (Rosenstock, J et al., 2025).

Somministrazione del trattamento

Lo schema di somministrazione di orforglipron prevedeva assegnazione in modo casuale ai gruppi dosi di orforglipron di 3 mg, 23 mg, 36 mg o del placebo in SID per 40 settimane. Ogni gruppo in fase di trattamento seguiva un regime di aumento graduale con dose iniziale di 1 mg aumentata ogni 4 settimane (a 3 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg e 36 mg) fino al raggiungimento della dose di mantenimento al fine di migliorare la tollerabilità (Rosenstock, J et al., 2025).

Outcome ed endpoint primario di efficacia

L'outcome primario consiste nel valutare l'efficacia di orforglipron in monoterapia rispetto al placebo in termini di miglioramento del controllo glicemico in pazienti con T2DM in fase iniziale con inadeguato controllo glicemico con solo regime dietetico ed esercizio fisico. Il razionale dello studio è stato dimostrare la superiorità del trattamento attraverso l'endpoint pre-specificato di variazione di HbA1c alla settimana 40 rispetto al *baseline*. Il principio utilizzato è stato *intention-to-treat* (ITT) ossia lo svolgimento della valutazione dei risultati fatta includendo tutti partecipanti nel gruppo indipendentemente dall'aderenza, interruzione o conclusione della terapia (Rosenstock, J et al., 2025). A tutte le dosi, orforglipron ha determinato una riduzione dell'HbA1c alla settimana 40 rispetto al basale. La stima dei dati riporta differenze di trattamento statisticamente significative (p-value 0,001) con valori compresi tra -0,83 e -1,07 punti percentuali rispetto al placebo (Rosenstock, J et al., 2025).

Tab.19 Valori di endpoint della variazione media di HbA1c rispetto al *baseline* e al placebo (Rosenstock, J et al., 2025).

Endpoint primario	OFG 3mg	OFG 12mg	OFG 36mg	placebo	Risultato osservato
Variazione HbA1c (punti percentuali%) rispetto al <i>baseline</i>	-1,24	-1,47	-1,48	-0,41	orforglipron a tutti e tre i dosaggi è risultato statisticamente superiore rispetto al <i>baseline</i> (p-value < 0,001)
Variazione HbA1c (punti percentuali %) * rispetto al placebo	-0,83	-1,06	-1,07	-	orforglipron a tutti e tre i dosaggi è risultato statisticamente superiore al placebo (p-value < 0,001)

Abbreviazioni: **HbA1c** (emoglobina glicata), **OFG** (orfoglipron).

Note: *punti percentuali rappresenta la differenza aritmetica tra due valori percentuali usata nello studio per descrivere la variazione assoluta di HbA1c.

Outcome secondari e aggiuntivi di efficacia

Gli obiettivi secondari dello studio principali sono stati formulati a sostegno dell'efficacia superiore di orforglipron rispetto al placebo. In questa fase di studio sono stati valutati i seguenti endpoint alla settimana 40: percentuale dei partecipanti che ha raggiunto un livello di HbA1c inferiore al 7% e pari o inferiore al 6,5%, la variazione di glicemia a digiuno rispetto al *baseline*, la variazione percentuale del peso corporeo e del profilo lipidico. La stima dell'efficacia è stata misurata assumendo che tutti i partecipanti randomizzati continuassero a ricevere orforglipron o placebo (Rosenstock, J et al., 2025). La variazione del peso dose-dipendente corrisponde ad una differenza di trattamento stimata rispetto al placebo di -4,1 (12 mg) e -5,9 (36 mg) punti percentuali (P< 0,001) portando ad una perdita di peso fino a 7,2 kg (36 mg) statisticamente significativa e superiore al placebo (P< 0,001). Il monitoraggio della glicemia a digiuno ha dimostrato una riduzione significativa a tutte le dosi di orforglipron fino a 37 mg/dL (36 mg) (P< 0,001). Il miglioramento del profilo glicemico è stato ulteriormente comprovato dal monitoraggio a 7 punti con misurazioni in diversi momenti della giornata rappresentando un

indicatore di efficacia nella correzione del difetto basale ell'insulino-resistenza. Un beneficio metabolico aggiuntivo è stato riscontrato nel profilo lipidico, suggerendo un potenziale ruolo nella protezione dal rischio cardiovascolare di orforglipron (*Rosenstock, J et al., 2025*). In **tab. 20** si riportano i valori ottenuti sulla valutazione degli endpoint precedentemente discussi.

Tab.20 Endpoint secondari di efficacia (*Rosenstock, J et al., 2025*).

Endpoint secondario	OFG 3mg	OFG 12mg	OFG 36mg	placebo	Note
Percentuale di partecipanti con valori di HbA1c <7% Sett.40	68% (P< 0,001)	73% (P< 0,001)	-	33% (P< 0,001)	Il livello medio di emoglobina glicata alla sett. 40 era compresa tra 6,5% e 6,7% con orforglipron
Percentuale di partecipanti con valori di HbA1c ≤6,5 Sett.40	57% (P< 0,001)	-	62% (P< 0,001)	15% (P< 0,001)	-
Percentuale di partecipanti con valori di HbA1c ≤5,7% Sett.40	17%	24%	-	4%	ENDPOINT AGGIUNTIVO
Variazione del livello di glicemia a digiuno (mg/dL) Sett.40	-31 mg/dL (P< 0,001)	-37 mg/dL (P< 0,001)	- 35 mg/dL (P< 0,001)	- 11 mg/dL	La riduzione della glicemia a digiuno è sostenuta durante l'arco della giornata garantendo una stabilità metabolica durante le 24 ore.
Variazione del peso corporeo dal basale % Sett.40	-4,5%	-5,8% (P< 0,001)	-7,6% (P< 0,001)	-1,7%	
Variazione profilo lipidico Sett.40	LDL-1,1% HDL+4,8%	LDL-1,8% HDL+5,5%	LDL-4,2% HDL+5,4%	-	Il trattamento con orforglipron ha riportato una riduzione del LDL e un lieve aumento di HDL

Abbreviazioni: : **HbA1c** (emoglobina glicata), **HDL** (lipoproteine ad alta densità, dall'inglese *high density lipoprotein*), **LDL** (lipoproteine a bassa densità, dall'inglese *low density lipoprotein*), **OFG** (orforglipron), **P** (p-value).

Endpoint aggiuntivi

Il protocollo dello studio ha previsto la valutazione di endpoint ulteriori che sono stati valutati a supporto degli endpoint primari e secondari. Tali endpoint addizionali, seppur coerenti con gli endpoint prefissati, non rientravano nell'analisi statistica pianificata per il controllo dei test multipli. Gli endpoint esplorativi sono stati percentuale di partecipanti con riduzione del peso corporeo di almeno 5-10 e 15%, variazione dei profili glicemici automonitorari e variazione di circonferenza vita e BMI (*Rosenstock, J et al., 2025*).

Outcome di sicurezza e tollerabilità

Parallelamente agli outcome di principale interesse si sono svolti studi sulla sicurezza di orforglipron a cura di un comitato di aggiudicazione che ha valutato la correlazione effettiva degli effetti avversi di grave o lieve entità al trattamento (*Rosenstock, J et al., 2025*). Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, stipsi, dispepsia, nausea e vomito). La prevalenza degli stessi si è verificata con aumento della dose ed è diminuita con il tempo. L'interruzione a causa di eventi avversi gastrointestinali si è verificata nel 2,2-5,7% dei partecipanti nei gruppi orforglipron e in nessun partecipante nel gruppo placebo (*Rosenstock, J et al., 2025*). Eventi gravi avversi si sono verificati in 24 partecipanti (4,3%), 8 (5,6%) nel gruppo 3 mg, 7 (5,1%) nel gruppo 12 mg, 4 (2,8%) nel gruppo 36 mg e 5 (3,6%) nel gruppo placebo. Durante lo studio si sono verificati 4 decessi considerati dagli sperimentatori come non correlati a orforglipron o placebo (*Rosenstock, J et al., 2025*). Alla settimana 40 non si sono verificati casi di iperglicemia severa, si sono invece osservate variazioni della pressione arteriosa sistolica tra -3,3 e 5,7 mmHg con orforglipron e un aumento della frequenza da 2,2 a 4,8 dei battiti/min rispetto al placebo. Non si sono verificati né registrati casi di pancreatite durante lo studio (*Rosenstock, J et al., 2025*).

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ATTAIN-1: USO DI ORFORGLIPRON PER LA GESTIONE DEL PESO CORPOREO

Lo studio clinico ATTAIN-1 (*NCT05869903*) è parte integrante dell'omonimo programma clinico di fase 3 ATTAIN, realizzato in parallelo allo studio precedentemente discusso ACHIEVE. Il programma ATTAIN è focalizzato sulla valutazione della sua efficacia e sicurezza per la gestione del peso corporeo a lungo termine in adulti con obesità e sovrappeso. Tra studi principali identificati ci sono:

- ATTAIN-1 (*NCT05869903*) che valuta l'efficacia di orforglipron in partecipanti adulti con obesità o sovrappeso con comorbidità legate al peso,
- ATTAIN-2 (*NCT05872620*) che valuta orforglipron in partecipanti adulti con obesità e sovrappeso e TD2M,
- ATTAIN-H (*NCT06948422*) che valuta orforglipron in partecipanti con ipertensione e obesità o sovrappeso,
- ATTAIN-OSA (*NCT06649045*) che valuta orforglipron in partecipanti con apnea ostruttiva del sonno e obesità o sovrappeso,
- ATTAIN-MAINTAIN (*NCT06584916*) che valuta orforglipron nel mantenimento della riduzione di peso in partecipanti con obesità o sovrappeso con comorbidità legate al peso.
- ATTAIN-J (*NCT05931380*) che valuta orforglipron nella popolazione giapponese adulta con obesità

Segue nei successivi paragrafi un approfondimento dello studio ATTAIN-1 (*NCT05869903*) che, allo stato attuale, è l'unico studio del programma che riporta risultati pubblicati.

Disegno di studio e obiettivi

ATTAIN-1 è un *trial* clinico randomizzato a doppio cieco multicentrico, con sedi in diversi paesi quali: Stati Uniti, Brasile, China, India, Giappone, Puerto Rico, Slovacchia, Corea del Sud, Spagna e Taiwan. Lo studio finalizzato ad approfondire l'efficacia di dose giornaliera di orforglipron in adulti obesi non affetti da T2DM considerato come aggiunta ad un percorso di dieta e attività fisica. La randomizzazione dei partecipanti è stata stratificata in base a paese,

nesso e presenza o assenza di prediabete. Le fasi del *trial* composto da 4 gruppi (dosi di 6 mg, 12 mg, 36 mg) prevedevano un periodo di screening di 3 settimane seguito da un periodo totale di trattamento di 72 settimane. Durante tutto lo studio tutti i pazienti hanno ricevuto una consulenza personalizzata sullo stile di vita, incentrata su una dieta sana ed equilibrata combinata con l'attività fisica (Wharton S. et al., 2025).

Pazienti arruolati e caratteristiche al baseline

Il numero totale di partecipanti dello studio ATTAIN-1 è stato di 3127 pazienti arruolati in 9 paesi (precedentemente elencati) aventi le seguenti caratteristiche al *baseline*:

- Peso corporeo medio 103,2kg
- BMI medio 37,0 kg/m²
- Il 46% dei pazienti aveva valori di BMI ≤ 35 kg/m²
- Presenza di prediabete nel 36% dei pazienti.

Lo studio è stato completato da 2662 pazienti mentre una percentuale pari al 25% ha interrotto il trattamento per ragioni qualsiasi seguita dagli eventi avversi (Wharton S. et al., 2025).

Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di eleggibilità definiti di inclusione per i partecipanti indicati per l'arruolamento allo studio erano i seguenti:

1. Valori di BMI $\geq 30,0$ kg/m²
2. Valori di BMI $\geq 27,0$ kg/m² e presenza di una delle seguenti comorbidità elencate: ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno, malattia ischemica cardiovascolare, di classe I-III,
3. Almeno un evento dichiarato di fallimento di dieta eseguita al fine di perdere peso ^[18]
4. I criteri di esclusione per i partecipanti indicati per l'arruolamento allo studio erano i seguenti:
5. Diagnosi di T2DM, T1DM, o qualsiasi altro tipo di diabete, una storia di chetoacidosi o di stato/coma iperosmolare,

6. Avere una variazione di peso corporeo >5kg nei 90 giorni precedenti allo screening
7. Avere una storia familiare o personale di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasia endocrina multipla di tipo 2^[18].

Somministrazione del trattamento

I partecipanti hanno ricevuto in modo random l'assegnazione ai 4 gruppi di trattamento con una dose giornaliera di orforglipron o placebo tramite capsule. Orforglipron è stato iniziato a una dose di 1 mg che veniva aumentata ogni 4 settimane fino al raggiungimento della dose assegnata di 6 mg a 8 settimane, 12 mg a 12 settimane e 36 mg a 20 settimane. In aggiunta, nei pazienti con normoglicemia in fase di randomizzazione il periodo di trattamento è stato seguito da uno di *follow-up*, mentre per i pazienti con prediabete al *baseline* è stata prevista una continuità terapeutica in regime assegnato per ulteriori 2 anni (Wharton S. et al., 2025).

Outcome e endpoint primario di efficacia

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare la variazione del peso corporeo rispetto al *baseline* dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento alla settimana 72. L'efficacia del trattamento dichiarata ha seguito il principio di *intention-to-treat* (ITT). L'endpoint primario di efficacia è stato rappresentato dal valore percentuale di variazione del peso corporeo a tutte le dosi di orforglipron (Wharton S. et al., 2025). Alla settimana 72 tutte le dosi prese in analisi hanno determinato una riduzione di peso statisticamente significativa con valori nella variazione di peso corporeo per la dose 36 mg di orforglipron di 11,2% ($p < 0,001$). La differenza di trattamento stimata (ETD) conferma l'efficacia dose-dipendente di orforglipron con valori fino a -9.1 punti percentuali (36mg) ($p < 0,001$) (Wharton S. et al., 2025). In **tab.21** di seguito vengono approfonditi gli endpoint primari per misurare l'efficacia di orforglipron rispetto al *baseline*.

Tab.21 Endpoint primario di efficacia in ATTAIN-1

Parametro valutato	OFG 6 mg	OFG 12 mg	OFG 36 mg	Placebo
Variazione del peso corporeo (%) Sett.72	-7,5 (P<0,001)	-8,4 (P<0,001)	-11,2 (P<0,001)	-2,1
Variazione del peso corporeo rispetto al placebo (ETD) [p.p]* Sett.72	-5,5 (P<0,001)	-6,3 (P<0,001)	-9,1 (P<0,001)	-

Abbreviazioni: **ETD** (*treatment-regimen estimated*), **OFG** (orforglipron), **P** (p-value).

Note: *punti percentuali rappresenta la differenza aritmetica tra due valori percentuali usata nello studio per descrivere la variazione assoluta del peso corporeo.

Outcome ed endpoint secondari di efficacia

Gli endpoint secondari considerati sono stati la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione di peso corporeo rispettivamente di 10-15-20% (valori ritenuti significativi a livello clinico) alla settimana 72 e le misurazioni della circonferenza vita rispetto al *baseline*. I parametri relativi alla pressione arteriosa, il profilo lipidico e il BMI sono stati considerati come endpoint aggiuntivi (*Wharton S. et al., 2025*). L'analisi dei dati ha dimostrato che orforglipron raggiunge target di perdita di peso fino al 15% nel 36 % dei pazienti con la dose di 36 mg e del 10% di riduzione nel 54,6% dei pazienti arruolati con la dose massima, raggiungendo obiettivi statisticamente significativi di perdita del 20% del peso corporeo con dosi di 12-36 mg in 18,4% dei pazienti (P<0,001) (*Wharton S. et al., 2025*). La riduzione della circonferenza media di 10 cm (36 mg) conferma che il calo ponderale indotto da orforglipron sia correlato alla perdita di tessuto adiposo viscerale, tessuto metabolicamente pericoloso per il rischio cardiovascolare. Nella **Tab.22** sono riportati i rispettivi parametri degli endpoint sopra elencati con i risultati ottenuti alla settimana 72.

Tab.22 Endpoint secondari di efficacia

Endpoint secondario	OFG 6mg	OFG 12mg	OFG 36mg	placebo
Percentuale di partecipanti con riduzione del peso del 20%	6,4%	9,0% (P<0,001)	18,4% (P<0,001)	2,8%
Percentuale di partecipanti con riduzione del peso del 15%	15,1% (P<0,001)	20,3% (P<0,001)	36% (P<0,001)	5,9%
Percentuale di partecipanti con riduzione del peso del 10%	33,3% (P<0,001)	40% (P<0,001)	54,6% (P<0,001)	12,9%
Circonferenza vita (cm)	-7,1	-8,2	-10,0	-3,1

Abbreviazioni: OFG (orforglipron), P (p-value).

Endpoint aggiuntivi

Le variazioni della composizione corporea dal *baseline* alla settimana 72 sono state valutate tramite assorbimetria a raggi X (DXA) in un sottogruppo di pazienti (*Wharton S. et al., 2025*). Nel gruppo trattato con orforglipron 36 mg è stata osservata una riduzione percentuale del – 13,8% di massa grassa totale, del -4,5 % di massa magra e del –19% di massa viscerale che rappresenta un indice significativo nella riduzione di rischio cardiometabolico, rispetto a variazioni +7,4% di massa viscerale nel gruppo in trattamento con il placebo. Questi dati hanno

avuto un valore indicativo in termine statistico in quanto considerati a supporto dei dati già dimostratisi statisticamente significativi (*Wharton S. et al., 2025*). Il trattamento con dosi di orforglipron alla settimana 72 è stato associato a una riduzione del BMI <25 kg/m² nell'11,1% dei partecipanti mentre il 18,6% ha riportato un valore di BMI <27 kg/m², e il 37,3% dei partecipanti un BMI inferiore a 30 kg/m² (dato con valore indicativo) (*Wharton S. et al., 2025*). Tra gli altri parametri valutati, orforglipron ha mostrato benefici in termini di variazione della pressione arteriosa diastolica -5,7 mmHg rispetto a -1,4 mmHg del placebo, riduzione dei trigliceridi -14,8% con orforglipron rispetto al -3,8% del placebo ed una riduzione del -4,1% del colesterolo totale rispetto al -2,0% del placebo (p<0,001). Valori ridotti del -6,7% di non-HDL (P<0,001) sono stati confermati statisticamente significativi per il trattamento con orforglipron, dato che convalida il suo impatto positivo sul profilo metabolico globale (*Wharton S. et al., 2025*).

Endpoint di sicurezza

Gli endpoint di sicurezza di orforglipron sono stati documentati dal comitato di aggiudicazione esterno per eventi specifici in parallelo agli sperimentatori dei centri in cui si svolgeva lo studio. Il monitoraggio degli eventi avversi ha riportato i seguenti dati:

- Eventi avversi più frequenti con orforglipron sono stati nausea, stipsi, diarrea, vomito e dispepsia a tutte le dosi, di entità da lieve a moderata e si sono verificati durante la fase di aumento della dose. Lo studio è stato interrotto per effetti avversi gastrointestinali solo nel 3,5-7,0% dei casi e nello 0,4% nel gruppo placebo.
- Eventi avversi gravi nel 3,8-5,5% dei pazienti nei gruppi orforglipron e nel 4,9% di quelli nel gruppo placebo. Sono riportati nei dati raccolti 3 decessi uno in ciascuno dei gruppi 6 mg, 12 mg e placebo. 5 sono i casi riportati di pancreatite lieve senza complicanze di cui solo 1 caso confermato di pancreatite ostruttiva.
- Altri valori indicati come alterati: 10 volte maggiori i valori di aminotransferasi (7 pazienti), aumento di bilirubina totale 2 volte maggiore il livello normale (2 pazienti.) Entrambi i casi avevano cause alternative e non erano associati a danno epatico indotto da farmaci. Si è verificato un aumento della frequenza cardiaca media da 4,3 a 5,3 battiti

al minuto nei gruppi orforglipron, rispetto a un aumento di 0,8 battiti al minuto nel gruppo placebo (*Wharton S. et al., 2025*).

7. Discussione

Sulla base dei risultati emersi dagli studi clinici, orforglipron ha dimostrato un'efficacia clinicamente significativa sia nel migliorare il controllo glicemico nel T2DM, sia nell'indurre una notevole perdita di peso in pazienti obesi. Il farmaco preso in studio, orforglipron, è un agonista del recettore del GLP-1 di sintesi con meccanismo di azione “*biased*” che è in grado di indurre l'accumulo di cAMP con un minimo reclutamento della β -arrestina mediata dal recettore del GLP-1. Questa caratteristica d'azione del farmaco riduce la probabilità di internalizzazione del recettore dopo il legame con il farmaco e potenzia l'attivazione dello stesso. Il reclutamento di questi recettori indotto dall'azione incretino-mimetica dell'agonista attiva una serie di meccanismi responsabili dell'effetto terapeutico: azione insulinotropica, riduzione dei livelli di HbA1c, miglioramento del controllo glicemico, riduzione dello stimolo di fame, aumento della sazietà e conseguente perdita di peso. Ad oggi, sono in commercio agonisti del GLP-1 di natura peptidica quali semaglutide, liraglutide e tirzepatide in formulazione iniettiva e orale nel caso del semaglutide. Un limite terapeutico costituito dalla scarsa biodisponibilità delle incretine peptidiche orali è dovuto all'idrolisi da parte di enzimi digestivi, quali DPP-4, localizzate al livello gastrointestinale che limitano l'assorbimento dei farmaci. Le attuali terapie a base di incretine sono limitate a terapie iniettabili che necessitano somministrazione sottocutanea o a una formulazione peptidica orale che contiene un potenziatore dell'assorbimento e che richiede il digiuno prima della somministrazione. Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, i GLP-1RA sono stati associati a eventi avversi legati al tratto gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, che sono più frequenti durante l'aumento della dose. Inoltre, è noto che inducano aumento della frequenza cardiaca e alterazione di enzimi pancreatici che raramente sono evoluti in pancreatite acuta. Lo studio clinico *NCT03929744* ha dimostrato l'efficacia e sicurezza di orforglipron somministrato in pazienti sani per 28 giorni, ottenendo un profilo di sicurezza paragonabile a quello riportato per composti orali e iniettabili in fase iniziale nella classe dei GLP-1RA. La maggior parte degli eventi avversi emergenti dal trattamento erano legati al tratto gastrointestinale verificati nella prima settimana dopo la dose, mentre l'incidenza di ipoglicemia non è stata significativa. Gli effetti di orforglipron sulle variabili cardiovascolari (pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e frequenza cardiaca) sono coerenti con quelli osservati per altri GLP-1RA in questa fase di sviluppo. I risultati di farmacodinamica

hanno mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno a seguito di un test da carico orale di glucosio. In aggiunta orforglipron somministrato una volta al giorno sia a stomaco pieno che a digiuno dimostra una biodisponibilità orale di circa 20%-40% maggiore rispetto a semaglutide. Le diminuzioni medie del peso corporeo (fino a 5,4 kg) nei partecipanti trattati con orforglipron erano generalmente dose-dipendenti, la riduzione dell'appetito e il ritardo dello svuotamento gastrico hanno contribuito alle significative riduzioni di peso osservate durante il trattamento. Parallelamente lo studio **NCT04426474** di fase 1 di tipo "*proof-of-concept*" ha fornito le prime prove sulla sicurezza ed efficacia dell'agonista orale orforglipron in partecipanti con T2DM. Il *trial* ha mostrato un profilo di sicurezza coerente con quello riportato nello studio precedente. La maggior parte degli eventi avversi GI per i partecipanti trattati con orforglipron si è verificata nella prima settimana dopo la somministrazione (3 mg), indicando che la dose iniziale è tanto importante quanto la frequenza e l'entità dei passaggi di aumento. I risultati di farmacodinamica hanno mostrato miglioramenti glicemici significativi rispetto al placebo, incluse riduzioni dei livelli di HbA1c di -1,8% e riduzioni di peso corporeo fino a 5,8 kg. Dai dati emerge il potenziale di efficacia simile a quella di alcuni GLP-1RA iniettabili, offrendo al contempo una somministrazione orale una volta al giorno senza restrizioni di digiuno. Lo studio **NCT05110794**, suddiviso in STUDIO A e B, ha fornito risultati effettivi sull'efficacia inalterata di orforglipron somministrato in associazione al pasto in partecipanti sani. L'endpoint primario è stato misurato sui parametri farmacocinetici (AUC, C_{max}, t_{max}, e t_{1/2}) nelle due sequenze di studio (vedi paragrafo 6.1). Dagli studi è emerso che in tutti i dosaggi (3, 16 mg) sia in dose singola che multipla una riduzione di AUC₀₋₂₄ e C_{max} di circa il 18-24% quando somministrato dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie rispetto allo stato a digiuno, mentre il t_{max} mediano non è stato influenzato dagli stati prandiali. L'effetto osservato dello stato prandiale sulla farmacocinetica rientrava nella variabilità della PK stessa e non si prevedeva che avesse un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza ed efficacia. In aggiunta come endpoint secondario è stato valutato il profilo di sicurezza di orforglipron, risultato coerente con i report precedenti. Gli esiti emersi dagli studi precedenti hanno permesso lo sviluppo di *trial* di fase 2 e 3 con obiettivi terapeutici differenti, da un lato è stata valutata l'efficacia terapeutica di orforglipron nel trattamento del T2DM e dall'altro l'efficacia dello stesso nel trattamento di pazienti obesi. Lo studio multicentrico **NCT05048719** ha valutato in 26 settimane l'efficacia di orforglipron rispetto al comparatore attivo dulaglutide in pazienti affetti da T2DM. L'endpoint primario ha dimostrato una riduzione significativa di HbA1c con

tutte le dosi pari o superiori a 12 mg. I pazienti hanno riportato nei risultati di endpoint secondari, valori inferiori al 7,0% di HbA1c circa nel 96% dei casi rispetto al 64% di dulaglutide, mentre il 30% dei partecipanti che ricevevano le dosi più alte di orforglipron ha raggiunto la normoglicemia, come indicato da un'HbA1c inferiore al 5,7%. In aggiunta all'81% ha registrato una perdita di peso del 5% e il 24% una perdita di peso del 15% o più. Benefici per la salute dei pazienti, come miglioramenti nei fattori di rischio cardiovascolare (cioè ipertensione e dislipidemia), sono stati riportati con una perdita di peso del 5-10% del peso corporeo. Indagini contemporanee sul profilo di sicurezza e tollerabilità ha riportato eventi gastrointestinali di gravità da lieve a moderata ed era associata all'aumento della dose, coerente con gli effetti osservati di altri agonisti del recettore del GLP-1, inclusi semaglutide e dulaglutide. Orforglipron ha quindi mostrato, in fase 2, un profilo di efficacia promettente ed è passato agli studi di fase 3. Il programma di fase 3 ACHIEVE in corso ha reso pubblici i risultati di ACHIEVE-1 (*NCT05971940*) durato 40 settimane finalizzato a valutare l'efficacia di orforglipron in adulti con diabete di tipo 2 in fase iniziale, controllato con la sola dieta ed esercizio fisico. A conferma della riduzione significativa dell'HbA1c rappresentata dall'endpoint primario, l'analisi ha fatto emergere attraverso gli endpoint secondari il raggiungimento del target di HbA1c < 7,0% nel 68-73% dei pazienti arruolati con orforglipron (dosi 3-12-36 mg), mentre una percentuale del 24% dei partecipanti ha ottenuto valori di HbA1c del 5,7% indicativi di una quasi normoglicemia. Alla settimana 40 valori ridotti di -31 mg/dL di glicemia a digiuno sono stati riscontrati nei partecipanti. Riduzioni progressive e dose-correlate del peso corporeo fino al 7,6% dal basale inoltre sono stati osservati riduzioni dei fattori di rischio cardiometabolico, che indicano un profilo di rischio cardiovascolare favorevole. Solo dal 2,2 al 5,7% dei partecipanti nei gruppi orforglipron ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi gastrointestinali. Parallelamente agli studi clinici per il T2DM, i risultati nel trattamento di pazienti obesi riportati nella tesi sono emersi da studi di fase 2 e 3. Lo studio *NCT05051579* ha valutato l'efficacia di orforglipron in partecipanti obesi a tutti i dosaggi (12, 24, 36, 45 mg). Tale studio aveva come endpoint primario la riduzione di peso alla settimana 26 che si è dimostrata variare dall'8,6% al 12,6% settimane nel 71% dei partecipanti, mentre secondariamente come obiettivo è stata valutata la variazione a 36 settimane da cui sono emersi valori compresi 9,4% e 14,7% a 36 settimane. Le attuali opzioni di trattamento disponibili (liraglutide e semaglutide) per la gestione del peso hanno mostrato una significativa riduzione del peso rispettivamente a 56 e 68 settimane con valori pari a quelli dimostrati da orforglipron

alla settimana 36. Inoltre, la perdita di peso non aveva ancora raggiunto un *plateau* a 36 settimane, il che suggerisce la possibilità di un'ulteriore perdita di peso con un trattamento più lungo. Il profilo di sicurezza di orforglipron è stato coerente con quello della classe degli agonisti del recettore del GLP-1 in studi di fase 2, con una più alta incidenza di eventi gastrointestinali nella coorte con la dose di 24 mg per poi diminuire. Questi risultati suggeriscono che dosi iniziali più basse e una più lenta *escalation* della dose sono indicate per ridurre gli eventi gastrointestinali. In fase 3 orforglipron ha intrapreso un percorso sperimentale parallelo al trattamento per il TD2M con il programma ATTAIN in corso per il trattamento di adulti obesi. ATTAIN-1 (*NCT05869903*) è lo studio clinico multicentrico “*intention to treat*” che ha valutato l'efficacia di orforglipron mettendo a confronto tre dosi giornaliere (6, 12 e 36 mg) in pazienti con obesità senza diabete. I risultati di endpoint primario sono emersi dalla variazione percentuale di peso alla settimana 72, tutti i partecipanti hanno avuto una riduzione del peso corporeo significativa, clinicamente rilevante e dose-dipendente fino all'11,2% (36 mg). L'endpoint secondario ha approfondito l'efficacia valutando il raggiungimento di soglie significative di peso pari al 15% della riduzione in 1/3 dei partecipanti e del 20% del peso in quasi 1/5. Tali riduzioni sono state associate a miglioramenti della pressione arteriosa sistolica e diastolica, così come dei livelli di lipidi, dei parametri glicemici e della proteina C-reattiva ad alta sensibilità. Analisi esplorative hanno suggerito che i pazienti in trattamento con orforglipron avevano una probabilità maggiore di avere una BMI normale o un rapporto vita-altezza quasi normale (<0,53). Gli eventi avversi più frequenti sono stati di natura GI da lieve a moderato, coerenti con i risultati osservati con gli agonisti del recettore del GLP-1 peptidici in fase 3. La sicurezza *off-target* ed epatica è stata valutata a fondo nello studio e non è stato rilevato alcun segnale.

Limiti generali dello sviluppo clinico

Seppur promettenti, i risultati da riportati dagli studi clinici fino ad oggi condotti devono essere interpretati alla luce di limitazioni intrinseche al disegno degli studi stessi. Ad oggi una delle prime limitazioni riguarda la durata ridotta degli studi rispetto al decorso clinico della patologia del T2DM e dell'obesità, caratterizzate da cronicità, progressività e natura recidivante. Il *follow-up* di fase 3 più esteso ha compreso un periodo di 72 settimane, arco temporale che rimane limitato se confrontato con le necessità terapeutiche attuali per le patologie in esame.

Le limitazioni in termini temporali si riflettono inoltre nella disposizione di una quantità limitata di dati che non va oltre i due anni, lasciando interrogativi sulla persistenza dell'effetto, sul rischio di aumento ponderale dopo l'eventuale sospensione e sull'incidenza di eventi avversi derivanti dal trattamento a lungo termine. La selezione della popolazione arruolata secondo rigorosi criteri di inclusione ed esclusione, seppur necessari ad isolare l'effetto del farmaco, non riflettono a pieno l'eterogeneità demografica e clinica in termini di etnia, comorbidità e sesso, tratti distintivi della popolazione generale. Tale discrepanza rappresenta una limitazione ulteriore che si riflette nella generalizzabilità dei dati e lascia aperti interrogativi sul trattamento terapeutico con orforglipron in sottogruppi clinici non adeguatamente rappresentati. Orforglipron sconta l'assenza di dati definitivi sugli outcome cardiovascolari maggiori che, a differenza dei comparatori che hanno già dimostrato riduzioni di rischio di eventi avversi come ictus e infarto miocardico, riporta miglioramenti nei marcatori surrogati di rischio cardiovascolare con una potenza statistica minore. Il profilo di sicurezza e tollerabilità, seppur paragonabile a quelli che sono gli effetti della classe degli agonisti del GLP-1, richiede ulteriore sorveglianza sulla sicurezza epatica e sull'impatto emodinamico dei pazienti in trattamento. Un'ultima limitazione è data dal posizionamento terapeutico di orforglipron rispetto alla sua efficacia. Attualmente, mancano studi *head-to-head* diretti aventi come comparatori i farmaci di classe principali (es. semaglutide o tirzepatide) al fine di dimostrare nella pratica clinica la competitività terapeutica e valutare il vantaggio effettivo dell'aderenza alla terapia orale giornaliera rispetto a quella iniettiva settimanale.

8. Conclusioni

I risultati emersi dallo sviluppo clinico supportano l'uso di orforglipron come valida opzione farmacologica per pazienti con T2DM e/o sovrappeso/obesità, con un profilo farmacologico competitivo rispetto agli attuali agonisti del GLP-1. L'accessibilità e sostenibilità della terapia sono priorità sanitarie a cui orforglipron risponde, distinguendosi per la sua natura non peptidica che ne permette la somministrazione orale. L'efficacia terapeutica dimostrata è caratterizzata da una solida riduzione dell'HbA1c e una perdita di peso progressiva che non ha mostrato raggiungere una fase di *plateau* a differenza di altre terapie. A questi benefici si aggiungono miglioramenti significativi su parametri surrogati cardiometabolici come evidenziato dallo studio ATTAIN-1, suggerendo un potenziale effetto benefico sulla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare. L'unicità di orforglipron risiede nel superamento della barriera psicologica e pratica della somministrazione iniettiva proponendo la somministrazione orale senza restrizioni alimentari che semplifica drasticamente la gestione quotidiana. La riduzione del carico del paziente mira a promuovere l'aderenza a lungo termine, un aspetto fondamentale per raggiungere un controllo glicemico ottimale e prevenire le complicanze. Nel programma ACHIEVE, orforglipron si posiziona come farmaco eleggibile nel trattamento di pazienti obesi e in sovrappeso inteso come uno strumento complementare ad un percorso di rieducazione alimentare e comportamentale, contrastando l'uso puramente estetico dei GLP-1 agonisti. I programmi di studio clinico su larga scala in corso, come ATTAIN e ACHIEVE, stanno mirando a consolidare le evidenze disponibili in termini di efficacia e sicurezza a lungo termine al fine di supportare la potenziale immissione in commercio di orforglipron nel trattamento del T2DM e nella gestione del peso corporeo in pazienti obesi o sovrappeso.

9. BIBLIOGRAFIA

- Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Giovanni Pacini, Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus, *Endocrine Reviews*, Volume 37, Issue 3, 1 June 2016, Pages 278–316.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27–S49.
- Angelini S, Castaldo F, Spaggiari R, Sanz J M, Sergi DD, Passaro A, Advanced Glycation End Products (AGEs) as drivers of insulin resistance. Department of Translational Medicine, University of Ferrara, Italy; Department of Chemical, Pharmaceutical and Agricultural Sciences, University of Ferrara, Italy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2024; 15 (3): 60-74.
- Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(7 Suppl): s176-85. PMID: 27356115.
- Ariana M. Chao, Jena S. Tronieri, Anastassia Amaro, Thomas A. Wadden, Semaglutide for the treatment of obesity, *Trends in Cardiovascular Medicine*, Volume 33, Issue 3, 2023.
- Avogaro, A., & Fadini, G. P. (2019). Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *International journal of cardiology*, 291, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>.
- Billings, L. K., & Florez, J. C. (2010). The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212, 59–77.
- Boer, G. A., Hay, D. L., & Tups, A. (2023). Obesity pharmacotherapy: incretin action in the central nervous system. *Trends in pharmacological sciences*, 44(1), 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.11.001>.
- Boushey, C., Ard, J., Bazzano, L., Heymsfield, S., Mayer-Davis, E., Sabaté, J., Snetselaar, L., Van Horn, L., Schneeman, B., English, L. K., Bates, M., Callahan, E., Butera, G., Terry, N., & Obbagy, J. (2020). Dietary Patterns and Growth, Size, Body Composition, and/or Risk of Overweight or Obesity: A Systematic Review. *USDA Nutrition Evidence Systematic Review*.

- Busebee, B., Ghusn, W., Cifuentes, L., & Acosta, A. (2023). Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clinic proceedings*, 98(12), 1842–1857.
- Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. (2023). Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*, 33(3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>
- Chiefari, E., Tanyolaç, S., Iiritano, S., Sciacqua, A., Capula, C., Arcidiacono, B., Nocera, A., Possidente, K., Baudi, F., Ventura, V., Brunetti, G., Brunetti, F. S., Vero, R., Maio, R., Greco, M., Pavia, M., Hodoglugil, U., Durlach, V., Pullinger, C. R., Goldfine, I. D., ... Brunetti, A. (2013). A polymorphism of HMGA1 is associated with increased risk of metabolic syndrome and related components. *Scientific reports*, 3, 1491. <https://doi.org/10.1038/srep01491>.
- Crudele, L., Gadaleta, R. M., Cariello, M., & Moschetta, A. (2023). Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*, 97, 104821. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>.
- Dehghan, A. (2018). Genome-Wide Association Studies. In: Evangelou, E. (eds) *Genetic Epidemiology. Methods in Molecular Biology*, vol 1793. Humana Press, New York, NY.
- Dormandy, J.A.; Charbonnel, B.; Eckland, D.J.A.; et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366, 1279–1289.
- Doupis J, Veves A. DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *Adv Ther.* 2008 Jul;25(7):627-43. doi: 10.1007/s12325-008-0076-1. PMID: 18641927.
- Doupis, J., & Veves, A. (2008). DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *Advances in therapy*, 25(7), 627–643. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0076-1>.
- Drucker D. J. (2022). GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular metabolism*, 57, 101351. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5. PMID: 17098089.

- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 368(9548), 1696–1705.
- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):953-66. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.018. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25456737.
- Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77.
- Frias, J. P., Hsia, S., Eyde, S., Liu, R., Ma, X., Konig, M., Kazda, C., Mather, K. J., Haupt, A., Pratt, E., & Robins, D. (2023). Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet (London, England)*, 402(10400), 472–483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01302-8).
- Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):69-84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.1S2247846br8!1.011. PMID: 29301630; PMCID: PMC7958889.
- Galdón Sanz-Pastor, A., Justel Enríquez, A., Sánchez Bao, A., & Ampudia-Blasco, F. J. (2024). Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1366368. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1366368>
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.
- Garg SS, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacol Res.* 2022 Aug; 182:106326. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106326. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35752357.
- Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Apr 3; 11:178.

- Gray, J., Yeo, G., Hung, C., Keogh, J., Clayton, P., Banerjee, K., McAulay, A., O'Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2007). Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *International journal of obesity* (2005), 31(2), 359–364. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803390>.
- Greenwald A. (2006). Current nutritional treatments of obesity. *Advanced Psychosomatic Medicine*, 27, 24-41.
- Grimm S, et al. Advanced-glycation-end-product-induced formation of immunoproteasomes: involvement of RAGE and Jak2/STAT1. *Biochem. J.* 2012;448: 127-139.
- Harreiter, J., Roden, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 135 (Suppl 1), 7–17 (2023).
- hing-Hung Tseng, Chun-Ying Wu, The gut microbiome in obesity, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 118, Supplement 1,2019, Pages S3-S9, ISSN 0929-664
- Hudish LI, Reusch JE, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4001-4008. doi: 10.1172/JCI129188. PMID: 31424428; PMCID: PMC6763241.
- Jastreboff, A. M., le Roux, C. W., Stefanski, A., Aronne, L. J., Halpern, B., Wharton, S., Wilding, J. P. H., Perreault, L., Zhang, S., Battula, R., Bunck, M. C., Ahmad, N. N., Jouravskaya, I., & SURMOUNT-1 Investigators (2025). Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *The New England journal of medicine*, 392(10), 958–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410819>.
- Kawai, T., Sun, B., Yoshino, H., Feng, D., Suzuki, Y., Fukazawa, M., Nagao, S., Waincott, D. B., Showalter, A. D., Droz, B. A., Kobilka, T. S., Coghlan, M. P., Willard, F. S., Kawabe, Y., Kobilka, B. K., & Sloop, K. W. (2020). Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(47), 29959–29967. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014879117>.
- Kempainen SM, Fernandes Silva L, Lankinen MA, Schwab U, Laakso M. Metabolite Signature of Physical Activity and the Risk of Type 2 Diabetes in 7271 Men.

Metabolites. 2022 Jan 12;12(1):69. doi: 10.3390/metabo12010069. PMID: 35050191; PMCID: PMC8779070.

- Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546. doi: 10.3390/medicina55090546. PMID: 31470636; PMCID: PMC6780236.
- Kido Y. Gene-environment interaction in type 2 diabetes. *Diabetol Int*. 2016 Dec 16;8(1):7-13. doi: 10.1007/s13340-016-0299-2. PMID: 30603301; PMCID: PMC6224936.
- Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC medicine*, 15(1), 131.
- Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the Obesity Epidemic: After the Sudden Rise, Is the Upward Trajectory Beginning to Flatten? *Curr Obes Rep*. 2023 Dec;12(4):514-527. doi: 10.1007/s13679-023-00527-y. Epub 2023 Oct 2. Erratum in: *Curr Obes Rep*. 2023 Dec;12(4):528. doi: 10.1007/s13679-023-00533-0. PMID: 37779155; PMCID: PMC10748771.
- Laviola, L., & Ciaccari, A. (2007). Diabete tipo 2: alterazione glucidica o lipidica? *Il Diabete*, 19(4).
- Lebovitz, H.E. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep* 19, 151 (2019).
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34965646; PMCID: PMC8831809.
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12.
- Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(1):37-56.
- M.C. Calle, M.L. Fernandez, Inflammation and type 2 diabetes, *Diabetes & Metabolism*, Volume 38, Issue 3, 2012.
- Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally

Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes Ther.* 2024 Apr;15(4):819-832. doi: 10.1007/s13300-024-01554-1. Epub 2024 Feb 24. PMID: 38402332; PMCID: PMC10951152.

- Ma, X., Liu, R., Pratt, E. J., Benson, C. T., Bhattachar, S. N., & Sloop, K. W. (2024). Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 15(4), 819–832. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01554-1>.
- Maddatu, J., Anderson-Baucum, E., & Evans-Molina, C. (2017). Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 184, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.02.004>.
- Masocco M, Minardi V, Contoli B, Minelli G, Manno V, Cobellis L, Greco D. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):1-8.
- Meigs, J.B. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep* 19, 62 (2019).
- Michael Mouawad, Leena Nabipur, Devendra K. Agrawal. Impact of Antidepressants on Weight Gain: Underlying Mechanisms and Mitigation Strategies. *Archives of Clinical and Biomedical Research* 9 (2025).
- Mosleh W, Sharma A, Sidhu MS, Page B, Sharma UC, Farkouh ME. The Role of SGLT-2 Inhibitors as Part of Optimal Medical Therapy in Improving Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Jun;31(3):311-318.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 137319706, Orforglipron. Retrieved August 16, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Orforglipron>.
- Ntuk, U. A., Gill, J. M. R., & Mackay, D. F. (2018). "Ethnic-specific BMI thresholds for type 2 diabetes risk: A UK Biobank study." *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 365-373.

- Okolo, D., Akpanumo, B., Okeke, C. H., Aniekwe, C. E., Ezenekwe, E. B., Okobi, O. E., Olaniyi, M., & Aboyeji, A. (2024). The Influence of Obesity on Quality of Life: A Systematic Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 36(11), 267–279.
- Ong, Kanyin Liane et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 *The Lancet*, Volume 402, Issue 10397, 203 - 234.
- Özcabı, B., Durmaz, A., Aykut, A., Önal, H., & Özen, S. (2023). A Rare Case of Monogenic Obesity Due to a Novel Variant in the ADCY3 Gene: Challenges in Follow-up and Treatment. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-7-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-7-2>.
- Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A. M., Schulze, M. B., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 94(4), 1088–1096.
- Pham TM, Carpenter JR, Morris TP, Sharma M, Petersen I. Ethnic Differences in the Prevalence of Type 2 Diabetes Diagnoses in the UK: Cross-Sectional Analysis of the Health Improvement Network Primary Care Database. *Clin Epidemiol*. 2019; 11:1081-1088.
- Pickup J. C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 27(3), 813–823. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.813>
- Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165838. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165838. Epub 2020 May 16. PMID: 32428560
- Pratt E, Ma X, Liu R, Robins D, Coskun T, Sloop KW, Haupt A, Benson C. Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A Phase 1b, multicentre, blinded, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending-dose study in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep;25(9):2642-2649. doi: 10.1111/dom.15150. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37264711.

- Pratt, E., Ma, X., Liu, R., Robins, D., Haupt, A., Coskun, T., Sloop, K. W., & Benson, C. (2023). Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A Phase 1a, blinded, placebo-controlled, randomized, single- and multiple-ascending-dose study in healthy participants. *Diabetes, obesity & metabolism*, 25(9), 2634–2641. <https://doi.org/10.1111/dom.15184>.
- Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Nov;3(11):856-63. PMID: 21960798; PMCID: PMC3104148.
- Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med*. 2020 Mar 6;17(3): e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053. PMID: 32142510; PMCID: PMC705990.
- Röder, P., Wu, B., Liu, Y. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med* 48, e219 (2016).
- Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):117-214. doi: 10.1152/physrev.00008.2017. PMID: 29212789; PMCID: PMC5866358.
- Rorsman P, Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003 Aug;46(8):1029-45. doi: 10.1007/s00125-003-1153-1. Epub 2003 Jul 17. PMID: 12879249.
- Rosenstock, J., Hsia, S., Nevarez Ruiz, L., Eyde, S., Cox, D., Wu, W. S., Liu, R., Li, J., Fernández Landó, L., Denning, M., Ludwig, L., Chen, Y., & ACHIEVE-1 Trial Investigators (2025). Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2505669. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505669>.
- Sheri R. Colberg, Ronald J. Sigal, Jane E. Yardley, Michael C. Riddell, David W. Dunstan, Paddy C. Dempsey, Edward S. Horton, Kristin Castorino, Deborah F. Tate; Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1 November 2016; 39 (11): 2065–2079.

- Shojima, N., & Yamauchi, T. (2023). Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *Journal of diabetes investigation*, 14(4), 503–515. <https://doi.org/10.1111/jdi.13970>.
- Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Mar 30;32(1):25-45. doi: 10.7570/jomes22067. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36750526; PMCID: PMC10088547.
- Sloop, K. W., Cox, A. L., Wainscott, D. B., White, A., Droz, B. A., Stutsman, C., Showalter, A. D., Suter, T. M., Dunbar, J. D., Snider, B. M., O'Farrell, L. S., Hewitt, N., Ruble, J. C., Padgett, L. R., Woerly, E. M., Peterson, J. A., Coskun, T., Liu, Z., Coutant, D. E., Ai, M., ... Willard, F. S. (2024). The pharmacological basis for nonpeptide agonism of the GLP-1 receptor by orforglipron. *Science translational medicine*, 16(778), eadp5765. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp5765>.
- Società Italiana di Diabetologia (SID) e Associazione Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida. Roma: Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, 2023.
- Tomic, D., Shaw, J. E., & Magliano, D. J. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(9), 525–539.
- Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Oct;24(5):775-793. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37032403; PMCID: PMC10088729.
- Volčanšek, Š., Koceva, A., Jensterle, M., Janež, A., & Muzurović, E. (2025). Amylin: From Mode of Action to Future Clinical Potential in Diabetes and Obesity. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 16(6), 1207–1227. <https://doi.org/10.1007/s13300-025-01733-8>
- Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. (2016). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
- Weinberg Sibony, R., Segev, O., Dor, S., & Raz, I. (2023). Drug Therapies for Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17147.

- Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, Alfaris NF, Ciudin A, Yokote K, Halpern B, Shukla AP, Zhou C, Macpherson L, Allen SE, Ahmad NN, Klise SR; ATTAIN-1 Trial Investigators. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *N Engl J Med*. 2025 Sep 16. doi: 10.1056/NEJMoa2511774. Epub ahead of print. PMID: 40960239.
- Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):877-888. doi: 10.1056/NEJMoa2302392. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37351564.
- Zawada A, et al. Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Body and Dietary Habits. *Nutrients* 2022; 14: 3982.

10. SITOGRAFIA

<https://www.epicentro.iss.it/diabete/> ^[1]

<https://diabetesjournals.org/care/article/34/6/1249/27864/Globalization-of-Diabetes-The-role-of-diet> ^[2]

<https://press.regione.puglia.it/web/ufficio-statistico/-/epicentro.-diabete.-i-dati-2022-2023-di-passi> ^[3]

<https://www.obesityaction.org/resources/obesity-and-type-2-diabetes/> ^[4]

<https://sfera.unife.it/retrieve/d19f39ed-f056-4fd1-a564e1c4461b5439/2024%20%20%20I%20prodotti%20della%20Glicazione%20Avanzata%20%28AGEs%29%20come.pdf> ^[5]

<https://www.siditalia.it/pdf/LG-379-diabete-tipo2-ed2025.pdf> ^[6]

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-avandia-rosiglitazone-labels-now-contain-updated-information-about> ^[7]

https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S5/153943/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes ^[8]

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> ^[9]

https://data.worldobesity.org/country/united-states-227/#data_overview ^[10]

<https://www.sio-obesita.org/wp-content/uploads/2017/09/STANDARD-OBESITA-SIO-ADI.pdf> ^[11]

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03929744?intr=orforglipron&aggFilters=phase:1&rank=21> ^[12]

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04426474?intr=orforglipron&aggFilters=phase:1&rank=17> ^[13]

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110794?intr=orforglipron&aggFilters=phase:1&rank=14>
[14]

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048719?intr=orforglipron&aggFilters=phase:2,results:with&rank=2> [15]

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05051579?intr=orforglipron&aggFilters=phase:2&rank=1>
[16]

[https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971940?
intr=orforglipron&aggFilters=phase:3&page=2&rank=20](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971940?intr=orforglipron&aggFilters=phase:3&page=2&rank=20) [17]

[https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869903?
intr=orforglipron&aggFilters=phase:3&page=2&rank=12](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869903?intr=orforglipron&aggFilters=phase:3&page=2&rank=12) [18]