



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Scuola di Medicina

Dipartimento di Medicina Traslazionale

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

**UTILIZZO DI SEMAGLUTIDE ORALE NEL DIABETE
MELLITO DI TIPO 2:
UNO STUDIO DI REAL WORLD EVIDENCE**

Relatore: *Professor Paolo MARZULLO*

Correlatore: *Dottor Davide VIMERCATI*

Candidata: *Silvia ACCORNERO*

Matricola: 20008865

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Sommario

Introduzione	3
Capitolo 1 - Diabete Mellito di tipo 2	4
1.1 Il diabete mellito di tipo 2	4
1.2 Epidemiologia del diabete	5
1.3 Fattori di rischio	6
1.3.1 Determinanti antropometrici	6
1.3.2 Determinanti genetici.....	7
1.3.3 Stili di vita	9
1.4 Azione fisiologica dell'insulina	11
1.5 Alterazioni fisiopatologiche del DM2	13
1.5.1 Insulino-resistenza	13
1.5.2 Ridotta secrezione insulinica	15
1.5.3 La moderna visione dei determinanti fisiopatologici del DM2	16
1.6 Diagnosi	19
1.6.1 Diagnosi di diabete mellito	19
1.6.2 Alterazioni glicemiche prediabetiche	20
1.7 Complicanze della malattia diabetica	22
Capitolo 2 – Terapia del DM2.....	23
2.3 Terapie tradizionali del DM2.....	26
2.3.1 Dieta ed esercizio fisico	26
2.3.2 Terapia farmacologica tradizionale	28
2.4 Terapie innovative del DM2.....	32
2.4.1 SGLT-2 inibitori.....	32
2.4.2 Incretino mimetici	32
2.4.3 DPP-4 inibitori	34
2.4.4 Farmaci doppio agonisti GIP/GLP-1	35
2.5 Evoluzione degli obiettivi terapeutici nella terapia del DM2	36
Capitolo 3 – Semaglutide	38
3.1 Posologia e modalità di somministrazione	40
3.1.1 Semaglutide iniettiva	40

3.1.2 Semaglutide orale	40
3.2 Farmacocinetica	42
3.3 Effetti farmacologici ed efficacia	43
3.4 Effetti avversi.....	45
Capitolo 4 - Materiali e metodi	48
4.1. Scopo dello studio	48
4.2. Pazienti	49
4.3. Metodi.....	50
4.4 Analisi statistica.....	54
Capitolo 5 – Risultati.....	55
5.1 T0: valutazione al baseline.....	55
5.1.1 Terapia in atto prima della prima visita ambulatoriale	56
5.1.2 Terapia prescritta alla prima visita ambulatoriale	57
5.2 Studio di follow-up	58
5.2.1 T1: follow-up a 6 mesi	61
5.2.2 T2: follow-up a 12 mesi.....	63
5.2.3 T3: follow-up a 18 mesi.....	65
5.3.5 Sospensione del trattamento	67
5.3 Analisi di correlazione bivariata e multivariata.....	69
5.4 Sommario degli outcomes ottenuti nel corso dello studio	72
Capitolo 6 - Discussione.....	76
Capitolo 7 – Conclusioni	84
Bibliografia	85

Introduzione

Questo studio si propone di valutare l'efficacia della recente formulazione di semaglutide orale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2).

Il DM2 è una patologia del metabolismo caratterizzata da iperglicemia cronica ed anomalie dell'assetto glico-lipidico secondarie ad alterazione della secrezione di insulina e della risposta dei tessuti periferici all'azione dell'ormone.

L'importanza dello studio di questa patologia è dovuta all'elevata incidenza ed all'impatto delle complicanze a breve e lungo termine, tanto che la lotta al diabete è una delle tre emergenze sanitarie identificate dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (1).

Il DM2, infatti, è associato ad un significativo aumento di morbilità e mortalità tale da generare all'anno una spesa sanitaria di oltre 20 miliardi di euro solo in Italia. (ISTAT, *Il Diabete in Italia*, 2017) e da rappresentare la quarta causa di morte nell'Unione Europea con oltre 1,1 milioni di decessi nel 2021 (2).

Più del 95% dei pazienti diabetici soffre di diabete mellito di tipo 2, che risulta essere la forma epidemiologicamente più rilevante (3)

La terapia del DM2 è andata incontro ad una costante evoluzione a partire dalla scoperta dell'insulina negli anni '20 del secolo scorso e negli ultimi 20 anni ha fatto passi da gigante grazie alla scoperta di nuovi meccanismi fisiopatologici implicati nello sviluppo della patologia diabetica. Tra questi spicca per importanza il sistema incretinico il quale ha rappresentato una concreta apertura rispetto nuovi scenari terapeutici.

Semaglutide è un farmaco facente parte della classe degli incretino mimetici e disponibile in commercio in Europa dal 2018 nella sua formulazione ad iniezione sottocutanea, dal 2020 è disponibile una formulazione orale.

Le informazioni che abbiamo sono quindi recenti e basate principalmente su grossi studi di fase 3 disegnati per dimostrare l'efficacia del farmaco e caratterizzati dall'arruolamento di pazienti con particolari caratteristiche per evitare confondenti.

La nostra indagine quindi si propone di studiare l'efficacia e gli effetti del farmaco nella popolazione di pazienti afferenti presso il nostro ambulatorio di diabetologia in ambito "Real World Evidence", con la complessità e le comorbilità che realmente il medico si trova ad affrontare nel quotidiano in modo da poter contribuire a dare un giudizio sulle effettive potenzialità del farmaco nella pratica clinica.

Capitolo 1 - Diabete Mellito di tipo 2

1.1 Il diabete mellito di tipo 2

Il DM2 è una malattia cronica caratterizzata dall'alterazione dell'assetto glico-metabolico e lipidico, con valori glicemici cronicamente elevati e numerose alterazioni fisiopatologiche conseguenti.

Il soggetto affetto perde la regolazione del meccanismo di ingresso del glucosio nelle cellule. Come conseguenza il glucosio non è più utilizzabile efficacemente come fonte primaria di energia e si assiste così al passaggio verso un metabolismo lipidico e compromissione del metabolismo energetico.

Questo comporta l'instaurarsi di gluco-tossicità, lipo-tossicità, iper-insulinemia ed altri meccanismi che portano a danno in diversi organi ed apparati.

1.2 Epidemiologia del diabete

Il diabete mellito è una patologia caratterizzata da elevata prevalenza ed incidenza.

Secondo i dati pubblicati nel 2021 dall'International Diabetes Federation (IDF) nel mondo 536,6 milioni di persone tra i 20 ed i 79 anni sono affette da una forma di diabete, di queste 61 milioni solo in Europa. (4)

Si stima inoltre che circa un diabetico ogni due conviva con la malattia non diagnosticata, il che aggiunge un atteso di 240 milioni di malati che non risultano dai dati sanitari internazionali. (3)

I tre quarti di questi soggetti vivono in Paesi a basso-medio reddito, dove per altro l'aumento dell'incidenza è superiore rispetto a quanto documentato nei Paesi a reddito maggiore. (3)

Di tutti questi malati circa il 95% sono affetti da DM2.

In aggiunta si stima che 541 milioni di adulti siano a rischio aumentato di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 rendendo questa forma la più rilevante in termini di morbidità e mortalità, con grande impatto socioeconomico-sanitario. (3)

L'incidenza di malattia, ovvero la proporzione di "nuovi eventi" che si verificano in una popolazione in un anno, è in costante aumento. Nel 1990 la prevalenza globale di DM2 era di 3,9% tra gli uomini e 3,5% tra le donne; prova di una tendenza all'aumento sono i dati del più aggiornato Global Burden Disease (GBD) del 2019, secondo i quali la prevalenza globale di malattia era aumentata al 6,0% tra gli uomini ed al 5,0% tra le donne. (5)

L'incidenza di DM2 sta aumentando anche nella fascia d'età pediatrica (tra 0 e 19 anni), si è stimato che nel 2021 sia stata posta diagnosi di diabete mellito di tipo 2 a 41'600 tra bambini ed adolescenti nel mondo. (6) Ci si aspetta che il numero di soggetti diabetici nel mondo arrivi a 643 milioni entro il 2030 ed a 783 milioni per il 2045. (3)

Per quanto riguarda i dati italiani l'ISTAT nel 2020 ha stimato una prevalenza del diabete pari al 5.9%, che corrisponde ad oltre 3.5 milioni di persone affette, con una tendenza in lento ma costante aumento negli ultimi anni. (7)

Il DM ha un impatto massivo anche a livello socioeconomico: a livello mondiale vengono spesi 966 miliardi di dollari di spese mediche per i pazienti diabetici, corrispondenti al 9% della spesa sanitaria complessiva per pazienti adulti. (8)

Tale patologia si caratterizza per elevati tassi di mortalità, disabilità ed ospedalizzazione risultanti in un costo diretto per la sanità italiana superiore a 20 miliardi di euro all'anno. (9)

1.3 Fattori di rischio

Il DM2 è una malattia complessa la cui insorgenza si deve all'interazione di fattori ambientali e predisposizione genetica.

Tra i principali fattori di rischio si riconoscono: età, obesità, sindrome metabolica, sesso, razza, sedentarietà, tabagismo, dieta povera di fibre e ricca di grassi saturi, storia familiare di diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia con elevato c-LDL e trigliceridi (Tg) e ridotto c-HDL, farmaci come statine, diuretici e beta bloccanti non selettivi. (10)

1.3.1 Determinanti antropometrici

Età

Con l'avanzare dell'età aumenta il rischio di sviluppare il DM2. Questo sembra dipendere principalmente della maggiore insulino-resistenza unita al declino della funzionalità beta-pancreatica che avviene fisiologicamente con l'invecchiamento.

L'insulino-resistenza età-dipendente sembrerebbe essere dovuta ad una combinazione di sarcopenia, aumentata massa grassa e maggiore sedentarietà, (11) questo spiegherebbe in parte il successo dei cambiamenti di stile di vita come parte del regime terapeutico negli anziani.

Per quanto riguarda la funzionalità del pancreas endocrino sono stati documentati come meccanismi di rischio aumentato sia il declino della capacità di secrezione ormonale (12) che della proliferazione da parte delle cellule beta in relazione all'invecchiamento. (13) (14)

I soggetti affetti da DM2 si collocano principalmente nella fascia di età compresa fra i 50 e gli 80 anni, con una prevalenza che aumenta consensualmente all'età anagrafica. Solo 7 casi su 100 e 24 casi su 100 hanno età inferiore a 19 anni e 34 anni rispettivamente, mentre ben 1 malato su 4 ha età superiore ai 80 anni. (15)

Sesso

Il DM2 è più comune negli uomini, in cui si manifesta più facilmente in giovane età e con indici di massa corporea inferiori. Le donne quando ne sono affette tendono a presentare un accumulo maggiore di fattori di rischio e vanno incontro ad una malattia dal decorso più grave, sviluppando più facilmente complicanze e cattivo controllo glicemico.

Gli ormoni sessuali determinano differenze nel metabolismo energetico, nella composizione corporea, nella risposta infiammatoria e nella regolazione vascolare. (16)

In donne con eccesso di ormoni androgeni così come in uomini con ipogonadismo osserviamo una maggior rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari e dismetaboliche. (16)

Entrano in gioco anche fattori biologici e psicosociali nelle differenze tra i sessi, ad esempio nelle donne lo stress psicosociale ha un impatto più significativo rispetto agli uomini.

Le donne diabetiche hanno anche un incremento più significativo del rischio cardiovascolare, dello sviluppo di placche ateromasiche carotidee, di infarto miocardico e di ictus rispetto agli uomini a parità di stadio di malattia. Il DM2 sembra essere quindi in grado di neutralizzare l'effetto protettivo degli ormoni sessuali femminili rispetto allo sviluppo di patologie cardiocircolatorie e nefrologiche. (16) La differenza di genere si vede anche nella prevalenza del DM2, con un valore pari a 6.6% negli uomini e 5.9% nelle donne nei dati del 2019 che confermano la maggior presenza di malattia nel genere maschile già emersa nei dati riferiti al 2000. (15)

1.3.2 Determinanti genetici

La predisposizione genica è dovuta principalmente a variabili geniche comuni nella popolazione che singolarmente hanno un effetto relativamente piccolo sull'aumento del rischio di sviluppare la malattia (17) ma se considerate nel loro effetto cumulativo danno ragione del 2% del rischio totale di sviluppare DM2. (18)

Analizzando le differenze nei profili genetici di proteine espresse nelle cellule beta-pancreatiche di soggetti sani e nelle cellule di soggetti affetti da DM2 sono stati trovati 329 geni coinvolti nello sviluppo di patologia.

Di questi geni 208, principalmente coinvolti nei processi di secrezione pancreatica, regolazione del sistema del complemento e cascata della coagulazione, risultavano sovra espressi. Gli altri 121 geni, coinvolti nella secrezione insulinica, digestione ed assorbimento di carboidrati e nella segnalazione dei recettori Toll-like risultavano sotto espressi. (19)

Il più importante gene coinvolto nello sviluppo di patologia è il Transcription Factor 7-like 2 (TCFL2), il cui polimorfismo si associa al DM2 e ad un'alterata tolleranza al glucosio in molte popolazioni ad alto rischio di sviluppare la patologia. (20) (21)

La presenza di un effettivo ruolo della genetica nello sviluppo di malattia è altresì dimostrata dagli alti livelli di concordanza che si riscontrano nei gemelli omozigoti (70-90%), pur

considerando che i fratelli saranno verosimilmente esposti agli stessi fattori ambientali. Inoltre, in soggetti con un genitore affetto da DM2 il rischio di sviluppare il DM2 è del 38% e sale a 60% con entrambi i genitori affetti. (22)

Nei parenti di primo grado di pazienti diabetici di tipo 2 non è inusuale rilevare forme di resistenza insulinica.

Anche l'ambiente intrauterino, parzialmente condizionato dalla corporatura della madre, sembra contribuire ad un aumentato rischio di obesità e DM2 nella vita adulta attraverso alterazioni dell'espressione genica ed epigenetica. (23)

Il diabete mellito gestazionale complica una su sei gravidanze portate a termine, coinvolgendo circa 21 milioni di nati vivi (3), ha inoltre conseguenze che gravano sulla salute futura del nascituro in quanto aumenta il rischio di sviluppare obesità in età infantile e DM2 o malattie cardiovascolari in età adulta. (24)

La teoria del fenotipo risparmiatore sostiene che uno stato di malnutrizione durante il periodo fetale sia in grado di promuovere cambiamenti strutturali e metabolici come la riduzione della massa β -pancreatica e la ridotta sensibilità all'azione dell'insulina. Tali modifiche risultano favorevoli per la sopravvivenza nel periodo critico di vita intrauterina ma possono aumentare il rischio di sviluppare malattie croniche come il DM2 nell'adulto. (25)

L'innescò dello sviluppo di malattia è principalmente a carico di fattori modificabili ma la variabilità con cui si presenta in diverse etnie valida la presenza di differenziate suscettibilità in differenti popolazioni.

L'ipotesi dei geni risparmiatori proposta dal genetista James V. Neel nel 1962 postula che assetti genotipici definiti "risparmiatori", in grado di rendere quindi più efficiente il metabolismo e l'immagazzinamento di nutrienti e sostanze energetiche, siano stati selezionati positivamente nel corso dell'evoluzione a causa del susseguirsi di cicli di carestia alternata ad abbondanza di cibo. Questi genotipi che hanno garantito un vantaggio adattativo risultano sfavorevoli nella maggioranza degli ambienti moderni in cui l'accesso al cibo risulta abbondante e potrebbe spiegare la presenza delle differenze che osserviamo clinicamente nel metabolismo sano e patologico delle diverse etnie. (26)

1.3.3 Stili di vita

Obesità

Il tessuto adiposo costituisce un vero e proprio organo endocrino, ha infatti la capacità di produrre ormoni come adiponectina, leptina e resistina attivi sul metabolismo di vari tessuti, tra cui fegato, muscolo, sistema nervoso centrale, endotelio e sistema immunitario.

Obesità e sovrappeso sono rilevanti fattori di rischio per la salute in generale, ancora di più per la patologia diabetica.

La relazione causale con l'insorgenza di DM2 è dovuta all'infiammazione sistemica cronica presente nei soggetti obesi. Questa nel tempo porta allo sviluppo di resistenza insulinica, disfunzione della cellula β -pancreatica fino al diabete mellito. (27)

Questo rischio aumentato si riflette nei dati: tra i 45-64enni, infatti, la percentuale di persone obese che soffrono di diabete mellito di tipo 2 è di 28,9% per gli uomini e di 32,8% per le donne mentre queste percentuali scendono rispettivamente a 13,0% e 9,5% per i non obesi. (28)

Sedentarietà

Il glucosio è il substrato energetico fondamentale per il funzionamento della cellula muscolare. L'attività fisica è lo stimolo più potente per l'aumento della trascrizione ed espressione in membrana del trasportatore del glucosio GLUT4, che permette l'ingresso di glucosio nella cellula muscolare durante e dopo intensa attività muscolare.

Questo spiega in parte la maggior sensibilità all'azione dell'insulina e del conseguente aumento dell'utilizzo di glucosio e dei depositi muscolari di glicogeno che si può osservare al termine di uno sforzo fisico prolungato. (29)

L'esercizio fisico stimola il consumo di glucosio anche tramite un meccanismo insulino-indipendente. (30) (31)

Questo non coinvolge la fosforilazione del recettore insulinico IRTK né l'attivazione della PI-3-chinasi ma attiva una via che, grazie al calcio rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico durante la contrazione muscolare, è in grado di stimolare le AMPK ed attivare le proteine Rab che stimolano la messa in membrana di GLUT4. (32)

L'importanza dei meccanismi di controllo del glucosio insulino indipendente è dimostrata negli studi condotti sui pazienti affetti da DM2. In questi individui l'insulino resistenza limita il metabolismo glucidico stimolato dall'ormone ma non risulta inficiato quello stimolato

dall'esercizio fisico. I diabetici di tipo 2 mantengono infatti la capacità di traslocare GLUT4 sulla membrana sarcoplasmatica in risposta alla contrazione muscolare. (33)

In accordo con quanto detto l'esercizio fisico regolare a media od alta intensità è consigliato ai pazienti affetti da DM2. (34)

L'esercizio fisico migliora i profili glicemici, l'assetto lipidico, i valori di pressione sanguigna e diminuisce i valori di emoglobina glicata e la sensibilità alla proteina C reattiva. Riduce il rischio cardiovascolare, regola la composizione corporea diminuendo la percentuale di massa grassa ed aumentando la massa magra. (33)

1.4 Azione fisiologica dell'insulina

In un soggetto sano dopo il pasto i livelli di glucosio presenti nel sangue aumentano.

Grazie al trasportatore GLUT2 posto in membrana il glucosio entra nelle cellule β pancreatiche con un meccanismo concentrazione dipendente.

Aumentando la concentrazione di glucosio citosolico ne aumenta conseguentemente il catabolismo cellulare con una maggior produzione di molecole di ATP.

I nuovi valori di ATP attivano un meccanismo a cascata: si ha innanzitutto la chiusura dei canali per il potassio ligando dipendenti, la depolarizzazione della membrana plasmatica che causa l'apertura dei canali del calcio voltaggio dipendenti.

Nella cellula β l'insulina è prodotta continuamente ed accumulata in vescicole citoplasmatiche in attesa dello stimolo che ne provochi la secrezione. L'aumento del calcio intracellulare innescato dall'aumento dei livelli di ATP funge da segnale per la fusione delle vescicole contenenti insulina con la membrana cellulare ed il successivo riversamento delle molecole di insulina nel torrente circolatorio.

Quando la glicemia diminuisce le cellule β ritornano allo stato di riposo ed il meccanismo di secrezione insulinica risulta fortemente diminuito, con solo una minima secrezione basale durante lo stato di digiuno.

L'ormone proteico ora in circolo può interagire con il proprio recettore IRTK, presente a livello periferico principalmente nel tessuto adiposo, epatico e del muscolo striato. Il muscolo scheletrico è l'organo che quantitativamente risponde maggiormente all'azione dell'insulina mentre fegato e tessuto adiposo sono gli organi che rispondono qualitativamente in maniera più importante.

IRTK è un recettore tirosin-chinasico, un etero-dimero $\alpha_2\beta_2$, costituito da due subunità α extracellulari bersaglio dell'insulina legate con ponti disolfuro a due subunità β intracellulari le quali hanno attività tirosino-chinasica. (35)

A seguito del legame con l'insulina il recettore innesca la propria attività tirosin-chinasica con la fosforilazione di diversi substrati intracellulari e l'avvio di vie metaboliche multiple.

Alcune di queste attivano a cascata PI3K che attiva a sua volta Akt ed il sistema Ras/MAP chinasi con la successiva fosforilazione di SH2B2 e Cbl che provoca l'attivazione di proteine G come TC10.

Il risultato finale è l'attivazione di molteplici substrati, tra cui fattori di trascrizione e chinasi coinvolte nel controllo di punti chiave della regolazione metabolica come il traffico vescicolare

intracellulare, l'attività di enzimi metabolicamente attivi, la produzione di fattori di trascrizione e la degradazione dell'insulina stessa.

L'insulina è un ormone proteico dall'elevato potere anabolico che promuove la captazione, l'immagazzinamento e la sintesi di nutrienti ed al contempo blocca la degradazione ed il rilascio in circolo degli stessi. (35)

Dopo il pasto l'insulina promuove l'anabolismo e sopprime i programmi cellulari catabolici, stimolando il consumo tissutale di glucosio, l'ingresso del glucosio nelle cellule ed agendo sui trasportatori GLUT, compreso GLUT2, promuovendo infine la sintesi di glicogeno e lipidi nel fegato, nel muscolo scheletrico ed adiposo.

L'insulina sopprime l'espressione di geni glucogenici e la lipolisi nel tessuto adiposo, la secrezione di glucagone da parte delle cellule alpha pancreatiche e sopprime anche l'appetito tramite l'azione sul sistema nervoso centrale. (36)

Detto ciò, esistono ancora numerose incertezze e lacune nella conoscenza precisa dell'azione dell'insulina, e, data la sua natura pleiotropica, su come i suoi effetti siano modulati da caratteristiche del tessuto target, dalla presenza di altri ormoni o sostanze regolatrice.

1.5 Alterazioni fisiopatologiche del DM2

Alla base dello sviluppo del DM2 giacciono due principali meccanismi: l'insulino-resistenza e la progressiva riduzione della secrezione insulinica. (37)

1.5.1 Insulino-resistenza

L'insulino-resistenza è uno stato di riduzione della risposta tissutale a livelli fisiologici di insulina, in particolare da parte degli organi target fegato, adipe e muscolo.

Si tratta del principale meccanismo patogenetico alla base del DM2 che causa una riduzione nella captazione di glucosio a livello tissutale con conseguente iperglicemia.

I soggetti che sviluppano insulino resistenza presentano iper-insulinemia ed una maggior concentrazione di acidi grassi nel sangue a digiuno rispetto ai controlli stratificati per età e BMI, anche a sovrapponibili livelli di colesterolo totale, trigliceridi, c-HDL e c-LDL all'emocromo. (38)

L'obesità ed il conseguente eccesso di acidi grassi circolanti sono ampiamente considerati il principale fattore nello sviluppo dell'insulino resistenza e conseguentemente di DM2, dato supportato da evidenze cliniche e numerosi studi di epidemiologia anche se il meccanismo non è del tutto chiaro ed esistono diverse teorie.

Una di queste è la teoria del "ciclo glucosio- acidi grassi" o "ciclo di Randle", che identifica la chiave per lo sviluppo dell'insulino resistenza nella transizione verso un metabolismo energetico lipolitico.

Agli elevati livelli di acidi grassi circolanti consegue una maggiore ossidazione degli stessi con aumento nei livelli mitocondriali di acetil-CoA, inattivazione della piruvato-deidrogenasi, aumento del citrato con inibizione della fosfofruttochinasi PFK, enzima chiave della glicolisi. In questo modo il glucosio-6-fosfato si accumula inibendo l'attività delle esochinasi con conseguente accumulo intracellulare di glucosio ed inibizione della captazione e del metabolismo del glucosio promossi dall'azione dell'insulina causando la resistenza tissutale all'ormone.

Quindi gli acidi grassi circolanti sono in grado di alterare il metabolismo intracellulare del glucosio e causare insulino resistenza in particolare ostacolando la captazione di glucosio. (39)

La N-acetilglucosammina (O-GlcNAc) è un metabolita del glucosio che presenta una modificazione post trascrizionale dinamica, analoga alla fosforilazione, a livello dei gruppi

idrossilici. Questo processo, chiamato ciclo della O-AcetilGlucosammina, è regolato dalla disponibilità di nutrienti. I livelli del carrier UDP-GlcNAc sono proporzionali ai livelli di glucosio disponibile per la cellula; infatti, dal 2 al 5% di tutto il glucosio è usato per sintetizzare UDP-GlcNAc.

La N-Acetil-Glicosilazione è implicata nell'eziologia della glucotossicità e dell'iperglicemia cronica secondaria all'insulino resistenza. Si ipotizza che l'N-Acetil-Glicosilazione delle proteine compete con la fosforilazione per gli stessi siti, regolando la funzionalità, la segnalazione e la trasduzione proteica.

Nonostante diversi studi dimostrino la forte correlazione tra glicosilazione proteica e lo sviluppo di insulino resistenza, l'inibizione di questo processo non si è dimostrata capace di prevenire l'iperglicemia data dall'insulino resistenza suggerendo che altri meccanismi siano coinvolti. (40) Diminuendo l'ingresso di glucosio negli epatociti viene a mancare l'effetto di regolazione negativa sulla gluconeogenesi e questo si aggiunge ai meccanismi favorevoli l'elevazione della glicemia.

L'aumento del glucosio circolante è poi responsabile dell'aumento di glicosilazione delle proteine circolanti, di stress nel reticolo endoplasmatico e dello stato di infiammazione sistemica.

Ciò che avviene clinicamente è che nelle prime fasi della malattia la resistenza insulinica stimola un maggior rilascio di glucosio dal fegato mediante un aumento di glicogenolisi e gluconeogenesi, a cui si associa la ridotta captazione a livello muscolare.

Si crea così uno stato di "glucotossicità" che stimola sia l'aumento della secrezione insulinica, al fine di conservare la normale tolleranza glucidica, che la deplezione dei granuli di insulina intracellulari con la conseguente riduzione della quantità di ormone disponibile.

Alla glucotossicità si affianca la "lipotossicità", secondaria all'aumento dei livelli circolanti di acidi grassi. Ciò contribuisce al mantenimento dello stato di insulino-resistenza ed al declino della funzione pancreatica.

Avremo quindi nelle fasi iniziali di patologia un'iper-insulinemia compensatoria allo scopo di mantenere uno stato euglicemico.

Negli stadi iniziali di patologia vengono secreti quantitativi maggiori di insulina per contrastare la scarsa responsività periferica ma questo aumento non è finemente regolato come accade nel soggetto sano e porta ad iper-insulinemia cronica.

Nonostante l'aumento dell'ormone i tessuti periferici non rispondono adeguatamente con conseguente iperglicemia che causa un insulto pancreatico con il depauperamento del patrimonio β -cellulare. (36)

1.5.2 Ridotta secrezione insulinica

Anche in presenza di ridotta risposta tissutale all'insulina la patologia diabetica non si sviluppa in soggetti in grado di aumentare la secrezione dell'ormone per prevaricare la resistenza periferica. È dunque necessario un concomitante deficit di funzione delle cellule β pancreatiche. Col perdurare degli stati di glucotossicità e lipotossicità la malattia evolve in una nuova fase dove l'insulto al pancreas porta ad un deficit di secrezione insulinica.

Oggigiorno si ritiene che al momento della diagnosi di DM2 la funzionalità pancreatica sia già ridotta di circa il 50%-80% e con l'evoluzione della patologia andrà a ridursi in modo progressivo ed irreversibile. L'avvio delle terapie farmacologiche può solo in parte rallentare tale fenomeno, qualora vengano utilizzate molecole in grado di preservare la funzione β -cellulare.

La perdita di massa beta pancreatica nei pazienti affetti da DM2 è tuttavia dibattuta.

È possibile indagare il patrimonio β -pancreatico di un individuo post-mortem; nel soggetto non diabetico si trovano tra le 250,000 ed il milione di isole pancreatiche, che corrispondono ad una popolazione di cellule β tra i 250 milioni ed il miliardo (41)

In uno studio condotto su 52 adulti non diabetici la massa β cellulare variava considerevolmente dai 0,25 g agli 1,5g. (42)

Questa notevole variabilità si riscontra tra i soggetti non diabetici come tra i pazienti affetti da DM2, in questi ultimi i valori riscontrati sono generalmente più bassi ma non di rado possono presentare patrimoni β cellulari paragonabili a soggetti non diabetici.

Va considerato però che un valore di massa beta che può essere standardizzato come rientrante all'interno di valori considerati di normalità può comunque essere deficitaria ed insufficiente per i bisogni metabolici del singolo soggetto.

1.5.3 La moderna visione dei determinanti fisiopatologici del DM2

Ad oggi è largamente accettato e dimostrato come alla base della patologia diabetica giacciono la disfunzione del metabolismo muscolare, epatico e delle cellule beta pancreatiche. Questa visione è progressivamente mutata con l'avanzare della conoscenza dei meccanismi multi-organo coinvolti nella fisiopatologia diabetica.

Alla fine degli anni Ottanta il professor Ralph de Fronzo si riferiva a queste anomalie metaboliche come al "terrible triumvirate", necessario per l'insorgenza ed il mantenimento di malattia. (43)

Negli anni la comprensione di malattia si è ampliata, il ruolo di ulteriori elementi patogenetici è stato studiato e la teoria del triumvirato si è ampliata fino a considerare un ottetto di elementi coinvolti:

1. Muscolo scheletrico
2. Fegato
3. Cellule beta pancreatiche
4. Cellule adipose
5. Tratto gastrointestinale
6. Cellule alpha pancreatiche
7. Rene
8. Cervello (44)

Nei meccanismi di ridotta secrezione insulinica e di insulino resistenza, con la conseguente lipotossicità, è ben descritta l'importanza della disfunzione del triumvirato (muscolo, fegato ed isole beta pancreatiche) e del "disharmonious quartet" (tessuto adiposo).

La teoria del "quintessential quintet" riconosce il ruolo dei tessuti del tratto gastro-enterico, a questo livello vengono infatti rilasciati due ormoni di interesse nel metabolismo glucidico: GLP-1 (Glucagone-Like Peptide 1) e GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, precedentemente conosciuto come Gastric Inhibitory Peptide).

Nel paziente affetto da DM2 la secrezione di GLP-1, fisiologicamente un inibitore del glucagone, risulta diminuita contribuendo al paradossale aumento di glucagonemia post-prandiale all'assunzione di un pasto misto (45)

Sempre nel paziente DM2 la secrezione di GIP, fisiologicamente un potenziatore della secrezione insulinica glucosio dipendente da parte della cellula beta pancreatiche, risulta esaltata

ma i tessuti periferici mostrano ridotta responsività nei confronti dell'azione dell'ormone configurando la resistenza incretinica. (46) (47)

Il "setaceous sextet" considera il contributo fisiopatologico delle cellule alpha pancreatiche. Il paziente affetto da DM2 è caratterizzato infatti da uno stato di iperglucagonemia (48) (49), presente fin dai primi stadi di sviluppo di malattia. (50)

I livelli basali di glucagone sono elevati nonostante l'iperglicemia basale e l'iperinsulinemia, fattori che fisiologicamente sopprimono la secrezione di glucagone. (51)

In oltre il fegato sembra ipersensibile alla stimolazione della gluconeogenesi da parte del glucagone. (52)

Il contributo renale viene spiegato nel "septicidal septet".

Fisiologicamente il glucosio presente nel sangue viene filtrato nella preurina a livello glomerulare per poi essere riassorbito per il 90% a livello del tubulo contorto prossimale tramite trasportatore SGLUT2 e per il 10% a livello della branca discendente del tubulo prossimale dal trasportatore SGLUT1. Il Trasporto massimo tubulare (Tmax), dato dal limite della saturazione del trasportatore, è di circa 375 mg/min, ed essendo la concentrazione di glucosio filtrato uguale alla concentrazione ematica possiamo dire che questo valore e quindi Tmax per il glucosio corrisponde ad una glicemia di 180 mg/dL. (22)

In modelli animali sia esemplari affetti da DM1 che DM2 presentano un Tmax per il glucosio aumentato. (53)

Cellule renali umane prelevate da pazienti DM2 e messe in cultura hanno mostrato un marcato aumento dei livelli di mRNA codificante per SGLUT2. (54)

Ciò suggerisce che anche nel paziente umano affetto da DM2 esista un compenso renale atto a conservare glucosio per soddisfare la richiesta energetica dell'organismo ma che diventa una risposta maladattativa nel paziente diabetico andando a mantenere e sostenere la condizione di iperglicemia.

Arriviamo infine al "ominous octet" ed al ruolo ricoperto dall'encefalo.

Studi animali hanno dimostrato come tra i roditori l'insulina sia un potente soppressore dell'appetito. (55) (56)

La relazione tra sovrappeso e DM2 è già stata trattata ma indipendentemente dalla concomitanza o meno con la patologia diabetica, il soggetto obeso presenta insulino-resistenza ed iper-insulinemia.

Nel soggetto obeso l'introito di cibo è aumentato nonostante lo stato iper-insulinemico che fisiologicamente è un soppressore dell'appetito. Si potrebbe quindi ipotizzare che il cervello presenti sua volta insulino-resistenza.

In uno studio condotto tramite la valutazione RMN funzionale della risposta cerebrale all'ingestione di glucosio, dopo il pasto si assiste ad un'importante inibizione di due aree ipotalamiche precedentemente silenti: l'ipotalamo postero inferiore che contiene i nuclei ventromediali, e l'ipotalamo supero posteriore che contiene i nuclei paraventricolari, tutti centri coinvolti nel controllo dell'appetito. (57) (58)

La risposta inibitoria ipotalamica risultava diminuita nei soggetti obesi. Non è ancora chiaro se la risposta ipotalamica anomala sia un fattore causante od una conseguenza dell'insulino resistenza e dell'aumento ponderale ma è dimostrato il coinvolgimento encefalico nel dismetabolismo glucidico ed una sua possibile risposta di insulino resistenza.

La consapevolezza del ruolo di questi multipli elementi che costituiscono l'ominious octet e determina:

- La necessita dell'utilizzo di terapie combinate che agiscano sui plurimi difetti fisiopatologici,
- Che il trattamento debba essere finalizzato alla correzione dei multipli meccanismi patologici e non al solo mantenimento della emoglobina glicata
- Che alla comparsa dei sintomi di iperglicemia la terapia debba essere avviata precocemente per prevenire la completa perdita funzionale delle beta pancreatiche che si è già instaurata nei pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG).

1.6 Diagnosi

1.6.1 Diagnosi di diabete mellito

Secondo le più aggiornate linee guida italiane, stilate in collaborazione dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione dei Medici Diabetologi italiani (AMD), per porre diagnosi di Diabete mellito di tipo 2 in pazienti asintomatici è necessario il riscontro, di:

- Valori di Hb1Ac superiori o uguali a 6,5% (48 mmol/mol)
 - Una glicemia a digiuno (a 8 ore dall'ultima assunzione di cibo) maggiore o uguale a 126 mg/dL confermato in almeno due occasioni,
 - Una glicemia maggiore o uguale a 200 mg/dL due ore dopo la somministrazione orale di 75g di glucosio nel contesto dell'esecuzione di una curva da carico orale di glucosio.
- (59)

È invece possibile effettuare diagnosi di DM2 in presenza di un singolo riscontro di glicemia random, indipendentemente dall'assunzione di alimenti, maggiore o uguale a 200 mg/dL in pazienti con sintomatologia tipica (poliuria, polidipsia e calo ponderale). (59)

Per formulare la diagnosi di diabete non sono generalmente necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulina basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β -cellula.

Fondamentale è caratterizzare il tipo di diabete, ponendo diagnosi differenziale tra diabete mellito di tipo 2, di tipo 1 ed altre forme dall'incidenza minore come diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA o MODY per poter impostare una corretta terapia.

Il diabete va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica, dato l'elevato rischio di sviluppare la malattia diabetica insito in questa condizione.

Si raccomanda infine che per fini diagnostici la misurazione della glicemia venga effettuata su campione di sangue venoso, ponendo massima attenzione alla fase preanalitica, ovvero alle metodiche di raccolta e manipolazione del campione. L'uso della glicemia capillare è sconsigliato, in quanto la misurazione con glucometro rappresenta uno strumento non standardizzabile alla luce dell'eterogeneità di dispositivi disponibili e dell'incertezza relativa alla misurazione (60).

1.6.2 Alterazioni glicemiche prediabetiche

Alterata glicemia a digiuno

L'Impaired Fasting Glycaemia (IFG) è la presenza di valori di glicemia elevati al di sopra dei limiti di normalità ma non abbastanza per poter porre diagnosi di diabete mellito.

Si tratta di un forte campanello d'allarme per la salute del paziente poiché presuppone che si stiano instaurando i meccanismi alla base della patologia diabetica.

I criteri diagnostici sono:

- Glicemia a digiuno a valori compresi tra 100 e 125 mg/dL
- Valori di Hb1Ac compresi tra 6,0% e 6,49% (42-48 mmol/mol)

Alterata tolleranza al glucosio

Una condizione simile ma caratterizzata da una gravità maggiore è la Impaired Glucose Tolerance IGT, che ha come criteri diagnostici:

- Per valori di glicemia compresi tra 140 e 199 mg/dL due ore dopo la somministrazione orale di 75g di glucosio nel contesto dell'esecuzione di una curva da carico orale di glucosio

In ambito clinico è raccomandato riferirsi alle condizioni di IFG e IGT come disglycemia o alterato metabolismo glucidico. (61)

Fino a pochi anni fa si era soliti riferirsi a queste insieme di condizioni come prediabete. Questo termine è ormai in disuso perché rende l'idea, errata, che lo sviluppo di patologia sia ormai inevitabile. È invece ampiamente dimostrato come una dieta sana, regolare attività fisica, il mantenimento di un BMI nei limiti del normopeso e l'astensione dal tabagismo siano ottime pratiche per prevenire o ritardare l'insorgenza di DM2, tanto che in Italia solo il 20% dei pazienti con IFG o IGT sviluppa diabete mellito a 10 anni. (61)

Sindrome metabolica

Quando si parla di sindrome metabolica non si intende far diagnosi di una malattia definita ma piuttosto usare il termine, ancora oggi dibattuto, per evidenziare la presenza di condizioni pre-patologiche che aumentano il rischio per il soggetto di sviluppare una malattia conclamata.

In particolare, la sindrome metabolica aumenta di 2 volte il rischio per patologie cardiovascolari e di ben 5 volte il rischio per il DM2.

La predisposizione legata alla sindrome metabolica è tale che incidenza di sindrome metabolica e di DM2 coincidono. (62)

L'obesità e l'insulina resistenza sono i pilastri di questa condizione.

La sindrome metabolica viene definita dalla presenza di obesità addominale, iperglicemia, dislipidemia con ipertrigliceridemia, bassi livelli di c-HDL ed ipertensione.

I criteri NCEP-ATP III per la diagnosi di sindrome metabolica prevedono la presenza di:

- Glicemia a digiuno maggiore a 100 mg/dL
- Circonferenza vita ≥ 102 cm per gli uomini e ≥ 88 cm per le donne
- Pressione sistolica ≥ 130 mmHg e pressione diastolica ≥ 85 mmHg

In questi soggetti l'eccesso di grasso addominale determina elevazione dei livelli di acidi grassi liberi circolanti con conseguente aumento dell'accumulo lipidico nel fegato e nelle cellule muscolari.

Si sviluppa quindi insulina-resistenza assieme ad iper-insulinemia, il metabolismo del glucosio ne risulta inevitabilmente ridotto, con conseguente sviluppo di dislipidemie ed ipertensione.

I livelli sierici di acido urico sono tipicamente elevati con l'aumento del rischio di gotta, così come i livelli di fibrinogeno e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo I con lo sviluppo di uno stato pro-trombotico.

Le complicanze a cui sono soggetti i pazienti che presentano sindrome metabolica comprendono apnea ostruttiva del sonno, steatoepatite non alcolica, nefropatia cronica, sindrome dell'ovaio policistico per le donne, basso livello di testosterone plasmatico e disfunzione erettile o entrambi per gli uomini. (62)

1.7 Complicanze della malattia diabetica

Le complicanze del DM2 sono tradizionalmente divise in macro-vascolari, come le malattie cardiovascolari, e micro-vascolari a carico di rene, retina e sistema nervoso.

Sono un'evenienza molto comune e circa la metà dei pazienti presenta complicanze micro-vascolari ed il 27% complicanze macro-vascolari. (37)

Il DM2 è una delle principali cause di cecità, insufficienza renale, infarto del miocardio, ictus cerebrale ed amputazione degli arti inferiori.

Tra il 2000 ed il 2019 abbiamo osservato un aumento dei tassi di mortalità dovuta al diabete per età del 3%.

Si stima che il DM2 e l'insufficienza renale ad esso collegata abbiano causato direttamente 2 milioni di morti nel solo 2019. (2)

Come accennato precedentemente l'obesità e l'infiammazione sistemica cronica ad essa collegata sono un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2. Tuttavia, è da notare come una volta instaurata la malattia l'infiammazione permane e così il suo effetto sul mantenimento e la progressione del danno d'organo.

Conseguenze a lungo termine direttamente collegate all'obesità includono la malattia da fegato grasso non alcolica (NAFLD), la retinopatia, problematiche cardiovascolari varie e nefropatia. Si ipotizza anche un possibile collegamento tra il DM2 e l'insorgenza della malattia di Alzheimer, della sindrome dell'ovaio policistico, di gotta ed artrite reumatoide. (27)

Non esistono tuttavia linee guida internazionalmente riconosciute per la diagnosi e classificazione delle complicanze del diabete mellito, cosa che rende difficile rendersi conto e tenere traccia della reale entità del problema.

Capitolo 2 – Terapia del DM2

La terapia del DM2 si prefigge di alleviare i sintomi correlati all'iperglicemia e prevenire le complicanze acute e croniche di malattia.

Le Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) aggiornate a febbraio 2023 (63) raccomandano come obiettivi terapeutici per la cura del DM2:

- HbA1c inferiore o uguale a 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.
- HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia, con durata di malattia inferiore a 10 anni in assenza di malattie cardiovascolari o comorbidità che li rendano particolarmente fragili.
- HbA1c inferiore o uguale a 65 mmol/mol (8.0%) in pazienti fragili, con alto rischio di ipoglicemie, ridotta aspettativa di vita o con lunga storia di malattia e/o inadeguato compenso glicemico;
- Glicemia a digiuno e pre-prandiale tra 80 e 130 mg/dL
- Glicemia post-prandiale inferiore a 160-180 mg/dL
- Valori pressori arteriosi inferiori a 140/90 mmHg.
- Valori pressori arteriosi inferiori a 130/80 mmHg in pazienti con ipertensione di recente diagnosi, giovani, con elevato rischio di ictus, albuminuria o presenza di altri fattori di rischio CV.
- Valori pressori arteriosi inferiori a 150/90 mmHg sono tollerati in pazienti anziani in terapia ipotensivante
- Valori di trigliceridi inferiori a 150 mg/dl; l'obiettivo si riduce a < 100 mg/dl in pazienti con multipli fattori di rischio cardiovascolare e/o in prevenzione terziaria;
- Calo ponderale in pazienti obesi e sovrappeso

Al fine di raggiungere questi obiettivi terapeutici si consiglia un corretto trattamento della dislipidemia per cui i valori desiderabili differiscono a seconda della classe di rischio cardiovascolare:

- Valori di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dL in pazienti a rischio cardiovascolare moderato, con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni calcolato con l'algoritmo SCORE2-Diabetes tra 10% e 5%
- Valori di colesterolo LDL inferiori a 70 mg/dL in pazienti a rischio cardiovascolare alto, con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni calcolato con l'algoritmo SCORE2-Diabetes tra 20% e 10%
- Valori di colesterolo LDL inferiori a 55 mg/dL in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni calcolato con l'algoritmo SCORE2-Diabetes >20%
- Valori di colesterolo non-HDL inferiori a 55 mg/dL in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto
- Una terapia nutrizionale strutturata che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2
- L'esercizio fisico regolare nella terapia del DM2

Gli obiettivi sopra riportati sono in accordo con gli standard proposti anche dalle maggiori linee guida internazionali come l'American Diabetes Association (ADA) e dalle Linee Guida dell'European Society of Cardiology (ESC) 2023 per il trattamento della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico. (59) (63)

2.2 Terapia del DM2: principi generali

Il trattamento farmacologico del DM2 deve tenere conto sia degli obiettivi terapeutici che delle caratteristiche cliniche dei pazienti, quali ad esempio aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbidità, complicanze cardiovascolari, rischio e capacità di gestione delle ipoglicemie. (64) (65)

In quest'ottica tutte linee guida internazionali sono concordi nel riconoscere il cambiamento dello stile vita come primo ed imprescindibile aspetto nell'approccio terapeutico iniziale.

Nei casi in cui lo stile di vita non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico prefissato, occorre impostare un trattamento farmacologico.

La terapia farmacologica del DM2 deve essere impostata in relazione alle caratteristiche sia cliniche che anamnestiche dei pazienti, quali la durata della malattia, il rischio ipoglicemico (inteso come capacità di riconoscere e gestire ipoglicemie), la funzionalità renale, eventuali comorbidità cardiovascolari, neurologiche e gastroenterologiche; inoltre dovrebbe essere utilizzato il minor numero di farmaci possibile attuando pratiche di deprescribing dove necessario. (66)

Le più recenti linee guida EASD/ADA invitano i medici ad avere un approccio olistico nell'impostare la terapia, considerando non solo la malattia ma il paziente come individuo. Il DM2 è una malattia cronica, che quindi obbliga il paziente a dover imparare a convivere con la malattia quanto con la terapia.

È necessario che medico e paziente impostino un dialogo circa il processo diagnostico, i possibili trattamenti, le loro implicazioni, gli effetti collaterali e che inquadrino il contesto in cui il paziente vive e le sue preferenze.

Rispetto ad una scelta terapeutica basata solo sull'aspetto clinico della malattia sono stati osservati risultati migliori in termini di aderenza ed efficacia della terapia dopo il coinvolgimento del paziente nel processo diagnostico e terapeutico, in modo da arrivare ad una terapia che rispecchi le preferenze e rispetti le necessità della quotidianità del paziente. (67) (65)

2.3 Terapie tradizionali del DM2

2.3.1 Dieta ed esercizio fisico

Dieta ed esercizio fisico rappresentano il primo livello di terapia poiché in questo tipo di pazienti il calo ponderale è un obiettivo terapeutico primario.

Per questo la terapia medica nutrizionale personalizzata risulta essere un elemento cruciale del trattamento ed i pazienti dovrebbero essere seguiti da un dietista.

Si raccomanda una dieta varia e bilanciata, impostata in modo da evitare rapide escursioni dei livelli glicemici e favorire il calo ponderale se necessario.

L'apporto giornaliero di carboidrati, preferibilmente complessi, dovrebbe essere tale da fornire il 45-60% del Kcal totali giornaliere, con un controllo sulla qualità, quantità ed orario di assunzione dei carboidrati.

Le proteine dovrebbero fornire il 15-20% dell'energia totale giornaliera, valori che vanno modificati nel paziente con insufficienza renale cronica in cui l'apporto giornaliero non deve superare gli 0,8 g/Kg/die.

L'apporto di grassi non deve contribuire per più del 35% dell'energia totale introdotta con gli alimenti, nel soggetto obeso non più del 30%.

Un moderato consumo di alcolici, fino a 10 g/die nelle donne e 20 g/die negli uomini, è tollerabile.

Viene incoraggiata l'assunzione di cibi ad alto contenuto di fibre, 20g /1000 Kcal, e di frutta e verdura per il loro contenuto in antiossidanti, vitamine e microelementi. Non è invece consigliata l'integrazione con antiossidanti come vitamine E, C e beta-carotene.

Non esistono invece evidenze scientifiche a sostegno dell'inserimento di "prodotti dietetici per diabetici" nella dieta di questi soggetti. (22)

Detto ciò, non esiste un approccio nutrizionale univoco valido per ogni paziente affetto da DM2 ed i risultati migliori si ottengono con un regime alimentare che incontri i gusti e le preferenze del singolo paziente prediligendo i cibi con dimostrati effetti benefici sulla salute in modo da favorire un'abitudine dietetica sana mantenibile dal paziente nel tempo. (65)

L'esercizio fisico ha plurimi effetti benefici nel paziente diabetico: riduce il rischio cardiovascolare, la pressione arteriosa, il peso corporeo, la massa grassa, la glicemia sia durante che dopo l'attività sportiva e l'insulino resistenza.

Inoltre, l'esercizio fisico si associa a favorevoli effetti psicologici. (22)

È quindi fondamentale convincere i pazienti affetti da DM2 a considerare l'attività fisica come un elemento imprescindibile della terapia, anche fosse poca ma costante.

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale, ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, contrastare l'epatosteatosi, migliorare la qualità di vita percepita e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia, sono consigliati almeno 150 minuti di attività fisica moderata, settimanalmente, (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o 75 minuti di attività intensa (>70% della frequenza cardiaca massima); non dovrebbero passare più di due giorni consecutivi senza attività.

In aggiunta o in alternativa, a seconda delle possibilità del paziente, sono consigliati almeno 90 minuti alla settimana di attività fisica intensa (a raggiungere > 70% frequenza cardiaca massima) suddivisa in almeno 3 giorni alla settimana senza tralasciare di praticare attività sportiva per più di 2 giorni consecutivi. In assenza di controindicazioni un allenamento di resistenza è consigliato almeno 2 volte a settimana. (22)

Nei soggetti sovrappeso (BMI 25.0-29.0 Kg/m²) ed obesi (BMI >30 Kg/m²) oltre a raccomandare una dieta corretta (ad es. mediterranea), è necessario avviare anche un programma di calo ponderale, sotto il controllo di un dietologo e/o nutrizionista esperti. (68)

2.3.2 Terapia farmacologica tradizionale

Per quanto riguarda la terapia farmacologica tradizionale del DM2, basata sul controllo dei livelli ematici di glucosio, i farmaci a disposizione possono essere classificati a seconda del loro meccanismo d'azione in:

- Farmaci che aumentano l'azione dell'insulina a livello dei tessuti periferici o insulino sensibilizzanti (metformina e pioglitazone)
- Farmaci che stimolano la secrezione insulinica o secretagoghi dell'insulina (sulfaniluree e repaglinide)
- Insulina esogena di sintesi

La metformina è l'unico composto appartenente alla classe delle biguanidi disponibile oggi come ipoglicemizzante orale.

Funziona con meccanismo insulino sensibilizzante e si tratta di un farmaco efficace nell'abbassare le glicemie (riduzione media di HbA1c del 1,5%), favorisce un lieve calo ponderale, riduce i trigliceridi e gli acidi grassi circolanti, non causa ipoglicemia, presenta con un profilo di sicurezza noto, si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare ed ha un costo relativamente basso. (22)

Questo farmaco agisce sul metabolismo del glucosio in toto con molteplici effetti: inibizione della gluconeogenesi epatica, riduzione dell'assorbimento enterico di glucosio ed aumentato utilizzo da parte dei tessuti periferici.

Per questo nonostante il farmaco sia in commercio dal 1962 le Linee Guida SID e AMD come quelle ADA più aggiornate raccomandano ancora l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con $eGFR \geq 60$ mL/min e nel paziente con $eGFR > 30$ mL/min con titolazione della dose. (68) (34).

Essendo escreto dal rene è relativamente controindicata nei pazienti con malattia renale cronica ($eGFR < 30$ mL/min) ed è da prescrivere con cautela nei pazienti con aumentata produzione di acido lattico secondaria a grave ipossia tissutale come da alcolismo, insufficienza epatica, grave insufficienza cardio-respiratoria o shock settico (22).

La metformina è il farmaco maggiormente prescritto per il trattamento del DM2 ed è considerato un farmaco essenziale facente parte della "essential medicine list" stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. (69)

Il pioglitazone fa parte della classe dei tiazolidinedioni, agonisti del recettore PPAR- gamma (recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi), espresso prevalentemente nel tessuto adiposo ma presente anche nel muscolo scheletrico e fegato.

Il pioglitazone aumenta la trascrizione e la messa in membrana del trasportatore GLUT-4 che consente l'utilizzo periferico di glucosio. Stimola l'adipogenesi, riduce il rilascio di citochine che inducono insulino-resistenza come TNF- α o resistina ed aumenta il rilascio di adiponectina con conseguente effetto insulino sensibilizzante.

Il pioglitazone è efficace nel ridurre i livelli di HbA1c con effetto massimo a 4-6 settimane dall'inizio dell'assunzione. Non espone al rischio di ipoglicemia e migliora il profilo lipidico.

Come effetti indesiderati causa un modesto aumento del peso corporeo dovuto sia ad un maggiore accumulo di tessuto adiposo nel sottocute sia ad un effetto di ritenzione idrica, motivo per cui risulta essere controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco. Riduce la massa ossea aumentando il rischio di fratture patologiche ed è controindicato nei soggetti con storia di carcinoma della vescica o ematuria. (22)

Le sulfaniluree agiscono stimolando il rilascio di insulina tramite il legame con il recettore SUR (sulfonylurea receptor), uno specifico sito su un complesso di canali per il potassio chiamato K_{ATP} posto sulla membrana delle cellule β -pancreatiche.

La somministrazione di sulfaniluree aumenta il rilascio di insulina da parte del pancreas ed allo stesso tempo ne riduce la clearance epatica aumentandone la disponibilità in circolo e l'emivita. (70)

Per la loro natura di farmaci secretagoghi dell'insulina sono utilizzabili solo in quei pazienti con una residua funzionalità delle cellule β -pancreatiche.

Sono farmaci efficaci con una riduzione media di HbA1c del 1-1,5% ma causano aumento ponderale e rischio di ipoglicemia perché provocano rilascio insulinico indipendentemente dai livelli di glicemia in circolo. Il rischio di ipoglicemie aumenta per età avanzata, pasto ritardato o mancato, esercizio fisico, abuso alcolico, uso delle formulazioni a lunga durata d'azione come glimepiride e glibenclamide e dosaggio elevato di assunzione.

La posologia più sicura è a breve durata d'azione da assumere 30 minuti prima del pasto a controllare l'iperglicemia post-prandiale. (22)

Repaglinide è un secretagogo dell'insulina appartenente alla classe delle meglitinidi. È un derivato dell'acido benzoico, strutturalmente non correlato alle sulfaniluree ma con simile

meccanismo d'azione, infatti interagisce con la cellula β -pancreatica inducendo la chiusura dei complessi K_{ATP} ed inducendo il rilascio di insulina. (70)

È meno efficace delle sulfaniluree nel promuovere il rilascio di insulina, ha breve durata d'azione ed ha maggior effetto sull'iperglicemia post-prandiale rendendolo un farmaco indicato in quei pazienti che non possono programmare l'orario dei pasti.

È metabolizzato dal fegato ed escreta solo per il 10% dal rene e può quindi essere impiegata in pazienti con $eGFR < 40$ mL/min. (22)

Come altri agenti ipoglicemizzanti orali consideriamo gli inibitori dell' α -glucosidasi, farmaci che inibendo questo enzima posto sull'orletto a spazzola della mucosa intestinale causano la riduzione dell'assorbimento enterico di amido, destrina e disaccaridi. L'effetto finale è di ridotto assorbimento gastroenterico dei carboidrati e smorzamento dei picchi di glicemia post-prandiale.

Questi farmaci sono inoltre capaci di aumentare il rilascio di GLP-1 contribuendo anche in questo modo alla riduzione della glicemia.

Gli inibitori dell' α -glucosidasi riducono HbA1c di 0,5-0,8%, non causano aumenti di peso e non hanno alcun effetto sui livelli di lipidi plasmatici. (70)

È stato dimostrato che, se somministrati a pazienti diagnosticati per IGF, riducono la progressione dello stato di intolleranza glucidica a DM2 conclamato.

Acarbosio è il farmaco maggiormente utilizzato in Italia appartenente a questa classe, viene assorbito solo in minima parte e la quota che finisce in circolo viene eliminata per via renale. (70)

L'insulina somministrata in terapia è una molecola di insulina umana prodotta tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

La molecola ricombinante può essere modificata alterandone la sequenza amminoacidica in modo da modificarne la farmacocinetica: sono quindi disponibili diverse preparazioni classificabili in formule a breve durata d'azione come aspart, glulisina e lispro adatte ad essere somministrate al pasto in modo da controllare il picco glicemico post-prandiale; e formulazioni a lunga durata d'azione come detemir e glargine con una durata d'azione che va dalle 12 ore per detemir alle 24 ore per glargine, capaci di simulare la secrezione basale pancreatica di insulina. (70)

La maggior parte delle insuline viene iniettata sottocute in formulazione rapida, lenta o regime basal-bolus (che combina entrambe). L'infusione endovenosa è utile solo in quei pazienti che

presentano chetoacidosi o nei quali la richiesta di insulina subisca variazioni repentine come a ridosso di un intervento chirurgico, durante il travaglio ed il parto o per pazienti ricoverati in terapia intensiva. (70)

Si tratta del caposaldo della terapia del diabete essendo farmaco essenziale e salvavita per i pazienti DM1 ma utilizzata anche nel DM2.

Nel paziente affetto da DM2 la terapia insulinica viene iniziata quando nonostante una terapia orale combinata massimale i valori di HbA1c non siano soddisfacenti, all'esordio di malattia per ristabilire rapidamente il controllo glicemico oppure come componente di una terapia di associazione a due o tre farmaci. (22)

2.4 Terapie innovative del DM2

La terapia innovativa del DM2 mantiene il focus sul controllo della glicemia ma allarga la sua sfera di interesse al controllo delle complicanze di malattia e delle comorbidità. I farmaci in questione associano all'effetto di controllo delle glicemie, riduzione dei valori di HbA1c ed al calo ponderale spiccati effetti di cardio e nefro-protezione.

Per quanto riguarda i meccanismi d'azione riconosciamo:

- Farmaci agenti sul riassorbimento tubulare di glucosio (inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2)
- Farmaci agenti sul sistema incretinico (incretino mimetici, inibitori di DPP-4, farmaci doppio agonisti GIP/GLP-1)

2.4.1 SGLT-2 inibitori

Le glifozine o farmaci inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2 i) inibiscono il riassorbimento di glucosio dalla preurina di circa il 40% causando una perdita con le urine di circa 50-100g di glucosio al giorno, è stata dimostrata una riduzione dose-dipendente dei livelli di HbA1c dello 0,5-1,0% ed una moderata perdita di peso. (70)

Il rischio di ipoglicemia è basso e sono stati descritti un moderato effetto diuretico, un lieve aumento del rischio di infezioni uro-genitali ed una perdita di efficacia nei soggetti con insufficienza renale. (22)

Tali farmaci determinano altri effetti extrarenali che li rendono particolarmente interessanti per la terapia del DM2 quali una parziale inibizione degli effetti di SGLT-1 con conseguente riduzione nell'assorbimento enterico di glucosio; riduzione del peso corporeo per dissipazione di parte delle calorie introdotte tramite la glicosuria e riduzione dei valori pressori per azione diuretica osmotica. (22)

2.4.2 Incretino mimetici

Le incretine sono ormoni peptidici, prodotti dal tratto gastro enterico, che regolano l'omeostasi glucidica in risposta al pasto. Le due incretine meglio conosciute sono GLP-1 e GIP, solo la prima è utilizzabile come farmaco perché GIP non è in grado di stimolare efficacemente il rilascio di insulina e la riduzione della glicemia nel paziente affetto da DM2.

Il GLP-1 è prodotto dal clivaggio del pro-glucagone, un precursore proteico di 180 amminoacidi con cinque domini processati separatamente. Dallo zimogeno pro-glucagone derivano glucagone, GLP-1, GLP-2 ed altri frammenti. Il processamento del pro-ormone è sequenziale ed avviene in modo tessuto specifico a livello delle cellule α -pancreatiche e delle cellule L dell'intestino tenue. (70)

Quando somministrato per via endovenosa a soggetti diabetici in quantità sovra-fisiologiche GLP-1 stimola la biosintesi e secrezione di insulina, inibisce il rilascio di glucagone, ritarda lo svuotamento gastrico riducendo l'appetito e normalizza la secrezione di insulina a digiuno e post-prandiale. L'effetto insulinotropo di GLP-1 è glucosio dipendente, la secrezione di insulina alle glicemie rilevabili in fase di digiuno infatti è minima anche di fronte ad elevati livelli di incretine circolanti. (70)

Dati preliminari suggeriscono inoltre un effetto trofico di GLP-1 sulla cellula β -pancreatica che potrebbe ritardarne la perdita di funzionalità. (22)

Tuttavia, il GLP-1 non può essere usato a scopo terapeutico, in quanto ha un'emivita estremamente breve di 1-2 minuti, essendo rapidamente degradato dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4).

Exendina-4 è un composto naturale con proprietà di agonista del GLP1-nativo, isolato dalle ghiandole salivari del mostro di Gila, una lucertola presente in Nord America.

Grazie al suo studio è stata sintetizzata e approvata nel 2009 liraglutide (71), agonista del GLP1-RA a somministrazione quotidiana con emivita estesa grazie al legame con un acido grasso. Con la medesima tecnologia è stato possibile arrivare alla sintesi di un composto di seconda generazione con omologia strutturale del 94% con il GLP-1 umano, maggiormente resistente a DPP- IV e con emivita estesa grazie anche al legame ad alta affinità con albumina (72) semaglutide a somministrazione settimanale (73).

Esistono altre molecole di seconda generazione a somministrazione settimanale, ottenute con l'impiego di altre tecnologie: exenatide LAR (farmaco racchiuso in microsfele polimeriche a lento rilascio), dulaglutide (dimero di GLP-1 umano modificato legato alla catena pesante di una immunoglobulina G4) ed albiglutide (dimero di GLP-1 umano modificato legato a albumina umana ricombinante) (74). Queste molecole ottimizzate consentono una somministrazione maggiormente dilazionata, che grava meno sul paziente e migliora la compliance. (75)

I recettori GLP-1R sono espressi a livello delle cellule β -pancreatiche, delle cellule del sistema nervoso centrale e periferico, a livello cardiaco, vasale, renale, nel polmone e nella mucosa

gastrointestinale. Il legame degli agonisti al recettore attiva la via del cAMP-PKA e numerosi fattori di scambio del nucleotide guanina. Segue l'attivazione di segnalazione PKC e PI3K con l'alterazione di numerosi canali ionici. A livello pancreatico si ha l'aumento della biosintesi di insulina e del suo rilascio in circolo. (76) (70)

I GLP-1 RA risultano efficaci in termine della riduzione dei livelli di HbA1c, del peso corporeo ed espongono ad un basso rischio di crisi ipoglicemiche.

Liraglutide, semaglutide, dulaglutide, ed exenatide si sono dimostrate capaci di diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari. Liraglutide, semaglutide ed exenatide anche di diminuire la mortalità per cause cardiovascolari. Tutti i GLP-1 RA sono similmente efficace nel rallentare la progressione della malattia renale diabetica (77) (78)

I GLP-1 RA a lunga durata d'azione (exenatide, dulaglutide, albiglutide e semaglutide) hanno un effetto più spiccato nella riduzione delle glicemie notturne, delle glicemie a digiuno e sui livelli di HbA1c rispetto agli analoghi a breve durata d'azione (exenatide b.i.d, lixisenatide e liraglutide u.i.d.). (79)

Gli effetti collaterali sono conseguenti alla natura del farmaco, rallentando lo svuotamento gastrico possono essere presenti nausea e vomito con andamento dose dipendente e risolvibili nella maggioranza dei casi con titolazione del dosaggio. Circa il 40-60% dei pazienti somministrati con GLP-1RA presentano nausea ad inizio trattamento ma il sintomo tende a scomparire nel tempo e la nausea è motivo di interruzione di terapia solo in una minoranza di pazienti.

Inoltre, è possibile una modifica nella cinetica di farmaci che richiedono un rapido assorbimento gastrico enterico come contraccettivi orali ed antibiotici. (70)

2.4.3 DPP-4 inibitori

La dipeptidil peptidasi IV è una serino-proteasi largamente distribuita nell'organismo umano: è espressa come ectoenzima sulle cellule endoteliali, sulla superficie dei linfociti T ma è anche presente in forma circolante.

DPP-4 taglia i due amminoacidi N-terminali da peptidi che presentino un'alanina o una prolina in seconda posizione. Sebbene i potenziali substrati siano parecchi sembrerebbe avere un ruolo specifico nell'inattivazione di GLP-1 e GIP. (80)

Gli inibitori del DPP-4 o gliptine sono meno efficaci rispetto ai GLP-1 RA nel ridurre HbA1c, hanno un effetto neutro sul peso corporeo ma non si associano ad un rischio di ipoglicemia ed hanno scarsi effetti collaterali (22)

2.4.4 Farmaci doppio agonisti GIP/GLP-1

Sono stati recentemente sviluppati polipeptidi con azione doppio agonista sui recettori GIP/GLP-1. Invece di somministrare due molecole diverse con due differenti target molecolari sono state create con tecniche di bioingegneria monomolecolare con capacità agonista a livello di entrambi i recettori. (81) Questi farmaci sono attualmente utilizzati per trattare i pazienti affetti da DM2 non solo per il controllo glicemico e del peso corporeo ma anche per la riduzione del rischio aterotrombotico e di altri eventi cardiovascolari.

In uno studio multicentrico effettuato nel 2017 un peptide con duplice azione agonista sui recettori GLP-1/GIP (farmaco NNC0090-2746) è stato somministrato a pazienti affetti da DM2 per 12 settimane.

I risultati hanno efficacia nel controllo glicemico, del peso corporeo e nella riduzione del colesterolo ematico con una riduzione media di HbA1c dello 0,96% e della glicemia media di 32,2 mg/dL, calo ponderale di 3 Kg, riduzione media del colesterolo totale dell'8% con una tendenza alla diminuzione dei valori anche per c-LDL, trigliceridi, FFA ed apolipoproteina B. (82)

La tirzepatide è un peptide con doppia attività agonista dei recettori GIP/GLP-1, approvata in Europa dall'EMA (European Medicines Agency) nel settembre 2022 per pazienti adulti >18 anni affetti da DM2, con somministrazione settimanale sottocutanea. In Italia non è ancora disponibile ma si prevede la sua approvazione nel 2024.

La ricerca sui farmaci monomolecolari doppio agonisti GIP/GLP-1 non è tuttavia l'unica innovazione. Una nuova generazione di farmaci monomolecolari triplo agonisti per i recettori GLP-1/GIP/glucagone è in fase di sviluppo con la speranza che possano offrire superiori benefici terapeutici ai pazienti affetti da DM2 rispetto alle terapie attualmente disponibili. (83)

2.5 Evoluzione degli obiettivi terapeutici nella terapia del DM2

Nel 1919 Sir Edward Albert Sharpey-Schafer popolarizza il nome insulina, coniato da J. de Meyer nel 1909, per indicare una sostanza prodotta dalle isole di Langerhans del pancreas e che lui ritiene deficitaria nei pazienti affetti da diabete. (84)

Nel 1922 Frederick Banting e Charles Best riescono ad isolare la molecola di insulina sotto la direzione di John e McLeod nell'università di Toronto. Insieme a James Collip, la squadra riesce ad allestire estratti pancreatici ricchi di insulina capaci di ridurre la glicemia quando iniettati a cani resi diabetici tramite pancreatectomia. (85)

Banting e McLeod vincono il Nobel in fisiologia e medicina nel 1923 grazie a questo lavoro. Tutto questo costituisce la base per la terapia della malattia diabetica fondata sulla riduzione della glicemia.

Nel 1993 lo studio americano DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) (86) dimostra come mantenere delle glicemie più basse nei pazienti affetti da DM1 riduca il rischio di complicanze a breve e lungo termine.

Nel 1998 lo studio inglese UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) dimostra come anche nel paziente DM2 mantenere le glicemie più basse riduca il rischio di complicanze. (87) (88) In questa fase della storia della terapia il controllo delle complicanze di malattia viene ricercato non agendo direttamente sugli organi bersaglio di tali complicanze ma indirettamente tramite il controllo della glicemia. Nei primi anni '90 gli unici obiettivi terapeutici della terapia del DM2 sono considerati, infatti, solo il target di glicemia e di emoglobina glicata. (89) (90)

Nel 2008 viene introdotto il concetto di "target terapeutici personalizzati" nella terapia dell'iperglicemia. A seguito della pubblicazione degli studi ADVANCE (91), ACCORD (92) e VADT (93) è dimostrato come la terapia ipoglicemizzante intensiva, per quanto efficace nella prevenzione delle complicanze renali, retiniche e neurologiche, non comporta benefici cardiovascolari in alcune categorie di pazienti affetti da DM2. L'approccio al controllo delle complicanze inizia quindi a cambiare, non ritenendo il controllo dell'assetto glucidico sufficiente per evitare i danni d'organo correlati con la malattia diabetica, soprattutto quelli cardiovascolari.

Nel 2015 vengono pubblicati i risultati dello studio EMPAREG (94) che dimostrano come vi sia un beneficio sulla mortalità totale e cardiovascolare nei soggetti in cui sia somministrato il farmaco inibitore del trasportatore SGLT-2 empaglifozin.

Nel 2016 i risultati dello studio LEADER (95) dimostrano come l'agonista GLP-1 liraglutide somministrato in aggiunta ad una terapia antidiabetica standard riduca in maniera statisticamente significativa rispetto a placebo l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità sia totale che secondaria a patologie cardiovascolari.

Sempre nello stesso anno i risultati dello studio SUSTAIN (96) dimostrano i benefici cardiovascolari di un altro farmaco della classe dei GLP-1 RA, la semaglutide.

Nel 2017 viene pubblicato lo studio CANVAS (97) che dimostra i benefici cardiovascolari e renali della terapia con canagliflozin e suggerisce la possibilità di un effetto di classe dei farmaci SGLT-2i nella prevenzione cardiovascolare. (63) Gli standard italiani per la cura del diabete 2018, redatti da AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia), raccomandavano l'uso di farmaci SGLT-2i e GLP-1 RA accanto alla metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti affetti da DM2 con pregressi eventi cardiovascolari a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. (60)

Le linee guida ADA-EASD più recenti dichiarano fermamente come l'obiettivo del controllo glicemico nei pazienti diabetici debba essere complementare alla protezione degli organi bersaglio di malattia.

I farmaci SGLT-2i si sono dimostrati efficaci nella cardio e nefro-protezione indipendentemente dal loro effetto ipoglicemizzante, effetti che sono espletati anche in soggetti non diabetici.

Indipendentemente dai livelli di HbA1c tutti i pazienti DM2 e con malattia cardiaca cronica conclamata o subclinica possono beneficiare dalla terapia con GLP-1 RA e SGLT-2i. (98) (99) (65)

Negli anni l'approccio alla patologia diabetica è quindi cambiato. Possiamo riconoscere una terapia tradizionale del DM2, primariamente improntata al controllo dell'iperglicemia con la valutazione del valore di glicemia a digiuno, dei profili glicemici e dell'emoglobina glicata come principali indicatori della buona riuscita della terapia.

Per contrapposizione la terapia innovativa del DM2 pone i riflettori non solo sul controllo glucidico ma sulla prevenzione delle complicanze di malattia.

Capitolo 3 – Semaglutide

Semaglutide è un farmaco incretino mimetico a lunga durata d'azione ed è attualmente l'unico GLP1-RA disponibile in doppia formulazione: iniettiva sottocutanea ed orale. (100)

L'omologia rispetto alla molecola di GLP-1 umana è del 94%, dove la percentuale rimanente è data dalle modifiche apportate in fase di sintesi che permettono una rallentata clearance renale e proteggono la molecola dalla degradazione metabolica da parte dell'enzima DPP-4.

Le modifiche principali sono la sostituzione in posizione 8 (alanina con acido alfa-amminoisobutirrico), quella in posizione 34 (lisina con arginina), l'acilazione della lisina in posizione 26 con uno spaziatore costituito da due 8-ammino-3,6 - frazioni di acido dioxaottanoico (ADO) e l'addizione di una frazione di acido glutammico e catena laterale di acidi grassi C-18. (72)

La biodisponibilità è aumentata grazie all'associazione con il salcaprozato di sodio (SNAC), un promotore con azione protettiva verso gli enzimi digestivi, permettendo così l'assorbimento di semaglutide orale nello stomaco. (101)

La formula della molecola è $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ (Figura 1) ed il suo peso molecolare è 4113.58 g/mol. (102) (103)

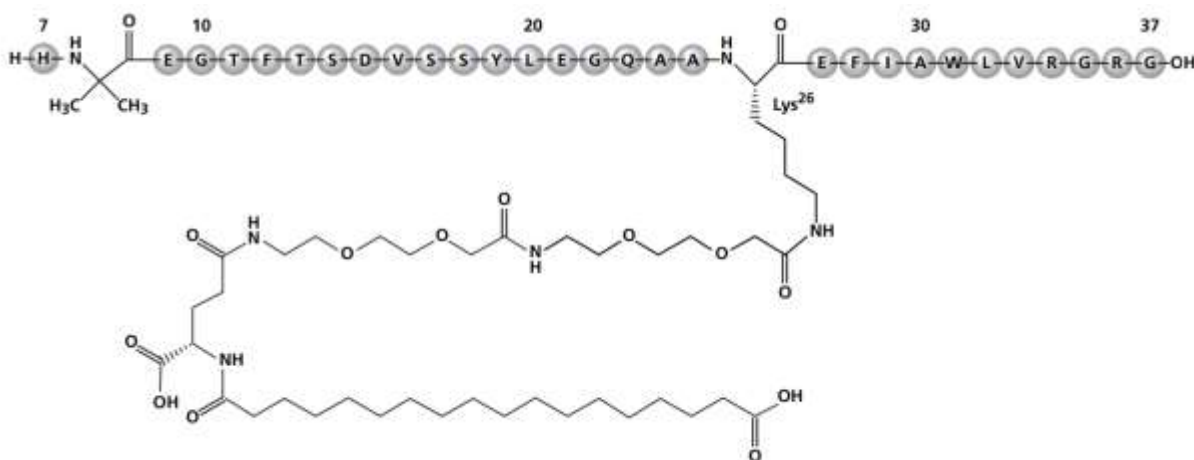


Figura 1: Formula chimica Semaglutide sc. (102)

Il meccanismo d'azione di semaglutide si esplica agendo come agonista selettivo del recettore del GLP-1, attivandolo.

Gli effetti che il farmaco dimostra sul metabolismo glucidico e sul senso di appetito sono mediati in particolare dai recettori GLP-1 posti a livello pancreatico e cerebrale. I recettori centrali per GLP-1 sono espressi a livello ipotalamico, dando ragione dell'effetto dell'ormone sui centri anoressigeni. (104)

Semaglutide riduce la glicemia tramite un meccanismo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo quella di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico della prima fase postprandiale favorendo una riduzione dell'apporto alimentare.

Quando la concentrazione di glucosio nel torrente circolatorio diminuisce, semaglutide riduce la secrezione di insulina ma non ostacola quella di glucagone giustificando il basso rischio di ipoglicemia in corso di trattamento. Il meccanismo d'azione è indipendente dalla via di somministrazione. (103)

Semaglutide è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato, per migliorare il controllo glicemico in aggiunta a dieta ed esercizio fisico:

- Come monoterapia quando l'uso di metformina sia considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- In associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete
- per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in soggetti adulti affetti da DM2 e concomitante patologia cardiovascolare

Semaglutide non è indicata invece per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. (103) (102)

Anche in presenza di elevati livelli ematici di GLP-1, in condizioni di glicemia bassa la secrezione insulinica non è stimolata essendo l'effetto insulinotropo di GLP-1 glucosio dipendente, (70) pertanto l'automonitoraggio glicemico non è necessario per la correzione delle dosi in corso di trattamento con semaglutide od altre molecole appartenenti alla stessa classe (105).

3.1 Posologia e modalità di somministrazione

3.1.1 Semaglutide iniettiva

La formulazione iniettiva sottocutanea a somministrazione settimanale è stata approvata nel 2017 dalla Food and Drug Administration (106) e nel 2018 dalla European Medicines Agency (107).

Si tratta di una soluzione acquosa sterile, trasparente, incolore ed inodore, disponibile in commercio in siringhe pre-riempite con 3 mL di soluzione che possono contenere 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg di principio attivo; da notare che la formulazione da 2 mg al momento non è approvata per il trattamento del DM2 ma solo per il trattamento dell'obesità. (102)

La prescrizione inizia con la dose da 0,25 mg settimanali per il primo mese, a seguire la dose viene aumentata a 0,5 mg settimanali e se necessario la dose può essere aumentata a 1mg settimanale.

La somministrazione avviene tramite iniezioni sottocutanee; per un corretto assorbimento del farmaco i punti migliori dove praticare l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, l'addome o la parte superiore del braccio. (102)

3.1.2 Semaglutide orale

La formulazione orale a somministrazione giornaliera è stata approvata nel 2019 negli Stati Uniti (108) e nel 2020 in Europa (105).

La compressa è stata formulata con l'idea di dare ai pazienti un'opzione non iniettiva per migliorare la compliance. (100)

Semaglutide per os è disponibile ai dosaggi di 3 mg, 7 mg e 14 mg. (103)

La terapia viene avviata con 3mg/die per il primo mese dopo il quale può essere raggiunta la dose di mantenimento da 7 mg/die. Un ulteriore aumento di dose a 14 mg/die è possibile, qualora tollerata dal paziente, per migliorare ulteriormente il controllo glicemico.

Semaglutide per os è una compressa per uso orale di forma ovale dal colore bianco - giallo chiaro, da assumere una volta al giorno a stomaco vuoto. La compressa deve essere deglutita intera con un sorso d'acqua, non deve essere suddivisa, frantumata o masticata perché non è noto se questo influisca o meno sull'assorbimento di semaglutide.

L'assorbimento di semaglutide avviene principalmente a livello gastrico quindi i pazienti devono attendere almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o assumere altri medicinali per os in modo da evitare un ridotto assorbimento del farmaco. (105) Anche l'assunzione della compressa con grandi volumi d'acqua riduce la biodisponibilità orale. (103)

Gli effetti del cambio di formulazione da semaglutide sc a semaglutide per os sono difficili da prevedere in quanto la farmacocinetica della formulazione orale è altamente variabile e l'assorbimento può essere minimo, tanto che circa il 2-4% dei pazienti sottoposti a terapia non avrà alcuna esposizione al farmaco (105)

Ad ogni modo si ritiene che l'esposizione a 14mg di semaglutide orale assunta quotidianamente sia paragonabile a 0,5 mg di Semaglutide sc assunti settimanalmente. Non è invece ancora stata stabilito una dose equivalente in formulazione orale per 1 mg di Semaglutide iniettiva. (102) (103)

3.2 Farmacocinetica

La biodisponibilità della forma iniettiva è dell'89%.

La concentrazione massima del farmaco in circolo è raggiunta ad 1-3 giorni dall'iniezione indipendentemente dal sito di iniezione scelto mentre lo stato stazionario è raggiunto in 4-5 settimane dalla prima somministrazione.

Il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 12,5L. (102)

Semaglutide somministrata per via orale ha una bassa biodisponibilità assoluta, stimata all'1% ed è quindi necessaria la somministrazione giornaliera.

La concentrazione massima plasmatica è raggiunta un'ora dopo l'assunzione mentre lo stato stazionario è raggiunto in 4-5 settimane dalla prima somministrazione con una concentrazione allo stato stazionario mediamente di 6,7 nmol/L.

Il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 8 litri. (103)

Nel torrente circolatorio più del 99% di semaglutide è legata all'albumina plasmatica, grazie alle modifiche a carico della Lys 26.

L'emivita è di circa una settimana ma tracce di farmaco sono rilevabili in circolo a cinque settimane dall'ultima assunzione, indipendentemente dalla formulazione.

La clearance di semaglutide in pazienti affetti da DM2 è di circa 0,04 L/h ed approssimativamente il 3% della semaglutide somministrata viene escreta inalterata nelle urine.

Le vie di escrezioni principali sono quella renale ed enterica. (102) (103)

3.3 Effetti farmacologici ed efficacia

Gli effetti attesi in corso di terapia con semaglutide sono:

- Riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale con miglioramento dei profili glucidici dell'individuo e diminuzione dell'emoglobina glicata
- Riduzione della concentrazione postprandiale di glucagone
- Rallentamento dello svuotamento gastrico
- Riduzione della concentrazione ematica di trigliceridi e c-VLDL
- Calo ponderale
- Cardio-protezione
- Nefro-protezione
- Potenzialmente neuroprotezione

Semaglutide sc 1 mg a somministrazione settimanale si è dimostrata essere il farmaco più potente della classe GLP-1 RA per quanto riguarda la riduzione dell'emoglobina glicata e del calo ponderale. (109)

L'efficacia di semaglutide è stata indagata negli studi SUSTAIN (110) e PIONEER (111), trial clinici di fase III che hanno studiato pazienti in diverse fasi della progressione di malattia e con diversi regimi terapeutici, dal solo invito al cambiamento dello stile di vita con esercizio fisico e dieta alla somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti orali ed insulina congiuntamente.

Nello studio SUSTAIN semaglutide ad iniezione sottocutanea settimanale 1.0 mg riduce HbA1c del 1,5–1,8% in 30-56 settimane, risultato superiore rispetto a quello ottenuto con sitagliptin, liraglutide, exenatide o le formulazioni a lento rilascio dulaglutide e canagliflozin. Il calo ponderale ottenuto nello stesso lasso di tempo va da - 2,38 Kg a -4,74 Kg con una diminuzione media di -3,56 Kg. (110)

Nello studio PIONEER la somministrazione di semaglutide orale 14 mg riduce HB1Ac di 1,0-1,4% dopo 26 settimane e riduce il peso corporeo maggiormente rispetto a sitagliptin, empagliflozin o liraglutide. (112)

I benefici di cardio-protezione e nefro-protezione di semaglutide sono stati dimostrati nello studio SUSTAIN 6: in una coorte di pazienti con malattia cardiovascolare e/o renale cronica diagnosticata, la somministrazione di semaglutide sc da 0,5 mg o 1,0 mg si associa ad infarto del miocardio non fatale nel 2,9% dei pazienti contro un 3,9% nei pazienti somministrati con placebo. La mortalità per eventi cardiovascolari è simile nei due gruppi.

Il peggioramento della nefropatia è nettamente inferiore nei soggetti somministrati con semaglutide, con un rallentamento nella riduzione di eGFR statisticamente significativa. (96) (113)

Nello studio SUSTAIN-6 è stato valutato anche l'effetto di neuroprotezione nei confronti del rischio di ictus cerebrale: nel gruppo a cui è stata somministrata semaglutide gli eventi di stroke non fatale sono avvenuti nel 1,6% dei pazienti contro il 2,7% del gruppo assegnato al placebo.

Recenti meta-analisi hanno messo a confronto l'efficacia di farmaci glicosurici ed incretino mimetici: mentre i primi sono risultati superiori per quanto riguarda la nefro-protezione i GLP-1RA sono apparsi più efficaci nel ridurre il rischio di ictus. (114) (115) (116)

Sempre per quanto riguarda l'effetto di semaglutide a livello del sistema nervoso centrale è interessante uno studio effettuato su modelli murini con malattia di Parkinson. Negli animali la somministrazione di semaglutide si è dimostrata in grado di diminuire il deficit motorio indotto da MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina), ridurre i livelli di tirosina idrossilasi, l'accumulo di α -sinucleina, alleviare la risposta infiammatoria cronica cerebrale, ridurre la preossidazione lipidica, inibire l'autofagia mitocondriale ed aumentare l'espressione del fattore di crescita GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) che protegge i neuroni dopaminergici della sostanza nera.

Questo, oltre a porre le basi per lo studio di semaglutide come possibile farmaco nella terapia della malattia di Parkinson, avvalorata ulteriormente l'ipotesi di un effetto centrale di semaglutide con possibili effetti di neuroprotezione attraverso diversi meccanismi d'azione. (117)

3.4 Effetti avversi

Gli effetti avversi associati all'uso di semaglutide riportati nelle linee guida internazionali sono: ipoglicemia, effetto sulla motilità gastrointestinale, rischio di pancreatite o tumore pancreatico, rischio di retinopatia diabetica, rischio di tumore tiroideo, riduzione della motilità colecistica e aumento del rischio di colelitiasi, effetto inotropo positivo, rischio di insufficienza renale acuta e di reazioni allergiche nel sito di iniezione. (118)

I GLP-1 RA agiscono con un meccanismo glucosio-dipendente: lo stimolo alla secrezione insulinica così come l'inibizione al rilascio del glucagone non avvengono per bassi valori di glicemia rendendo il rischio di ipoglicemia molto basso. (119)

Nello studio SUSTAIN-4 episodi di ipoglicemia si sono presentati solo in soggetti che assumevano concomitante terapia con sulfaniluree. (120) Analogamente nello studio SUSTAIN-3 la maggioranza degli episodi di ipoglicemia sono stati osservati in soggetti che, oltre a semaglutide assumevano una sulfanilurea e terapia insulinica. (121)

Nello studio PIONEER 6 eventi di ipoglicemia severa sono documentati per l'1,4% dei pazienti somministrati con semaglutide orale e l'0,8% di quelli somministrati con placebo, con una differenza statisticamente significativa. (122) Dati real world che documentino ipoglicemia invece si limitano ad uno studio osservazionale di coorte condotto in Canada. (123) Ad ogni modo il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di altri farmaci ipoglicemizzanti all'inizio del trattamento con Semaglutide. (102) (103)

Un noto effetto di classe per i farmaci incretino mimetici è l'intolleranza gastroenterica con sintomi quali nausea, vomito e diarrea, Questi possono causare disidratazione, con possibile deterioramento della funzionalità renale. (102) (103) (110) (124) (125) (120) (126)

I farmaci incretino mimetici sono stati correlati negli anni ad un incrementato rischio di pancreatite acuta e potenzialmente di tumore pancreatico. (127) Un possibile confondente è il fatto che molti dei pazienti diabetici a cui vengono prescritti i GLP-1 RA abbiano ab initio fattori di rischio per pancreatite come obesità, diabete di lunga durata e polifarmacia. (118)

I dati presenti in letteratura sono discordanti ma attualmente FDA ed EMA hanno concluso che sulla base dei dati non sia possibile accertare un rapporto causale tra somministrazione di GLP-1 RA e pancreatite o tumore pancreatico. (128) Ad ogni modo la casa farmaceutica produttrice invita ad interrompere il trattamento con semaglutide allo svilupparsi di pancreatite acuta. (102) (103)

Nei pazienti affetti da retinopatia diabetica trattati con insulina e semaglutide è stato osservato un aumento del rischio di sviluppare complicanze oculari. Nello studio SUSTAIN 6 i pazienti affetti da retinopatia diabetica somministrati con semaglutide hanno avuto maggiori complicanze quali emorragie del vitreo, cecità o necessità di interventi con iniezione di agenti a livello intra-vitreale, rispetto a quelli che hanno assunto placebo. (96)

In questi soggetti è necessario un attento monitoraggio durante il trattamento ma sul lungo termine il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico va a diminuire il rischio di retinopatia diabetica. (102) (103)

Semaglutide in entrambe le sue formulazioni è controindicata nei pazienti con storia familiare di carcinoma midollare della tiroide o con la sindrome MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) di tipo 2. (102) (103) Questa controindicazione deriva dai risultati di studi condotti sui roditori e non è limitata alla molecola semaglutide ma è estesa a tutta la classe dei GLP-1 RA. Nei roditori le cellule C della tiroide presentano un'importante espressione di recettori per il GLP-1. La stimolazione di questi provoca una up-regolazione del gene per la calcitonina con conseguente aumento nella produzione di calcitonina, iperplasia delle cellule C e rischio aumentato di sviluppo di carcinoma midollare tiroideo. (129) Studi preliminari hanno sostenuto l'ipotesi che un meccanismo analogo esistesse nelle cellule C umane (130) (131) ma questi studi sono stati poi confutati a causa dell'anticorpo utilizzato per la sperimentazione. Infatti, gli anticorpi anti-GLP-1 Receptor disponibili in commercio all'epoca ed utilizzati in questi studi non erano sufficientemente simili al recettore presente sulle cellule umane in vivo e quindi i risultati ottenuti non sono affidabili. (132)

In diversi studi come SUSTAIN e PIONEER, infatti, non è stato osservato un aumento nell'incidenza di tumori della tiroide nei pazienti in terapia con semaglutide.

Effetti avversi a livello della cistifellea sono stati inizialmente osservati in pazienti trattati con liraglutide somministrata ad alte dosi. (133)

Una recente metanalisi ha riscontrato un aumento del rischio di colelitiasi del 28% come effetto di classe dei GLP-1 RA. (134) Nello studio SUSTAIN il rischio di patologia a carico della cistifellea, principalmente colelitiasi, durante il trattamento è dell'1,4% rispetto all'1,9% dei pazienti trattati con placebo. (124) (125)

Nel programma PIONEER la colelitiasi è invece più comune nel gruppo trattato con semaglutide, 0,6%, rispetto al gruppo trattato con placebo, 0,1%. (126) (118) Possibili meccanismi alla base di un aumentato rischio di colelitiasi sono la perdita di peso (135) (133),

una diminuita motilità colecistica (136) o la riduzione dello svuotamento colecistico indotto da colecistochinina. (137)

I farmaci incretino mimetici si associano ad innalzamento della frequenza cardiaca.

Nello studio SUSTAIN 6 è stato evidenziato un aumento di 2,75 battiti al minuto (bpm) nei pazienti somministrati con semaglutide sc 0,5mg e di 3,2 bpm nei pazienti somministrati con il dosaggio 1,0 mg. (96) Ciò non è stato accompagnato da un incremento nel numero di eventi cardiovascolari. (96) (122) Ad ogni modo l'effetto di cardio-protezione dimostrato da semaglutide ed in generale dalla classe dei GLP-1RA sovrasta nettamente l'effetto avverso sull'aumento della frequenza. (118)

Dati iniziali avevano suggerito che la terapia con GLP-1 RA potesse determinare danno renale acuto. (138) I meccanismi alla base sarebbero la disidratazione causata da nausea, vomito e diarrea, comuni in chi assume questa classe di farmaci (139) ed un effetto sull'omeostasi corporea di aumento dell'escrezione renale di sodio (140). Questi meccanismi, sommandosi in pazienti fragili già in trattamento con farmaci ACE inibitori o con FANS, potrebbero portare a danno renale acuto. (118)

Per contro i GLP-1 RA sono stati associati ad una lieve diminuzione di microalbuminuria. (141)

Nel programma SUSTAIN il danno renale acuto è stato documentato solo nello studio SUSTAIN 6 con un'incidenza paragonabile tra i pazienti trattati con semaglutide e placebo e sempre nello stesso studio la somministrazione di semaglutide era associata a minori eventi di nefropatia indipendentemente dalla pressione sanguigna di partenza. (96) (142) Quindi il collegamento tra la somministrazione di semaglutide e gli eventi di danno renale acuto non sono statisticamente rilevanti mentre ci sono molteplici evidenze rispetto ad un suo effetto di nefro-protezione. (118)

Qualsiasi iniezione sottocutanea può potenzialmente causare una reazione nel sito di iniezione ma durante la terapia con semaglutide non è stato evidenziato un numero maggiore di eventi rispetto al gruppo placebo. (102)

Dato il potenziale immunogenico della somministrazione di un farmaco proteico è importante monitorare le reazioni allergiche in corso di terapia con GLP-1 RA. Reazioni allergiche sono state documentate in quattro pazienti nel corso del programma SUSTAIN, verosimilmente per il concomitante utilizzo di farmaci ACE inibitori o di infezioni in atto, nessuna delle quali è stata considerata severa né tale da dover interrompere la terapia. (96)

Capitolo 4 - Materiali e metodi

4.1. Scopo dello studio

Questo studio si è proposto di valutare tramite un'analisi real-life retrospettiva l'efficacia della somministrazione di semaglutide orale in una popolazione di pazienti affetti da DM2 e rivalutati a successive visite di follow up per quanto riguarda il miglioramento del compenso glicemico, il controllo del peso corporeo, la protezione renale e della salute epatica.

Il controllo glicemico è stato l'endpoint primario e il controllo ponderale è stato l'endpoint secondario.

In aggiunta sono stati valutati in maniera esplorativa l'effetto del trattamento su variabili metaboliche, antropometriche e di funzione epato-renale, ciò in termini assoluti (popolazione intera) ed in relazione alle caratteristiche della popolazione studiata (popolazione stratificata). Inoltre, lo studio ha mirato a identificare, se presenti, i predittori clinico-laboratoristici di controllo glicemico e ponderale in corso di terapia con semaglutide orale.

4.2. Pazienti

Lo studio ha arruolato pazienti affetti da DM2 valutati in visita ambulatoriale presso la SCU di Endocrinologia dell'A.O.U. Maggiore della Carità di Novara tra settembre 2021 e gennaio 2024, a cui è stata prescritto l'utilizzo di semaglutide orale.

I criteri di inclusione sono stati:

- Età >18 anni
- Diagnosi di diabete mellito di tipo 2
- Controllo glicemico non a target (63)
- Pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria
- Pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria con un rischio CV elevato calcolato con lo SCORE2-Diabetes (59)
- Pazienti con eccesso ponderale clinicamente significativo ($BMI \geq 30$ o $BMI > 27$ con comorbidità)
- Disponibilità dei valori di HbA1c (emoglobina glicata) all'avvio del farmaco
- Disponibilità di dati biochimici ed antropometrici al basale e durante le visite di follow-up
- Rivalutazione ad almeno una visita di follow-up dopo la visita di prescrizione del farmaco

4.3. Metodi

I pazienti sono stati valutati nel corso di una visita ambulatoriale diabetologica nel corso della quale le condizioni clinico-metaboliche e i criteri di inclusione hanno portato alla prescrizione di semaglutide orale. I pazienti sono stati seguiti nel corso di follow-up (FU) successivi semestrali per un massimo di 18 mesi.

Nella visita iniziale (T0) semaglutide orale è stato avviato in tre possibili scenari:

- Come primo trattamento, con o senza altri farmaci, in pazienti naïve alla terapia antidiabetica (avvio de novo)
- Addizionato alla terapia in atto in pazienti già in trattamento antidiabetico (farmaco add-on)
- In sostituzione a farmaci presenti nella terapia antidiabetica in atto (farmaco switch)

Successivamente all'arruolamento, le visite di FU si sono tenute a 6 mesi (T1), 12 mesi (T2) e 18 mesi (T3) dall'avvio del trattamento con semaglutide orale.

I dati raccolti sono stati registrati nella cartella informatizzata (Smart Digital Clinic, Meteda Roche Diabetes Care Italy; Roma) del paziente. Il consenso informato è stato ottenuto all'atto dell'inserimento nel registro regionale del diabete.

In prima visita sono stati raccolti dati antropometrici:

- Età
- Sesso
- Altezza
- Etnia

e fattori di rischio:

- Anni di malattia diabetica
- Abitudine al fumo

È stata inoltre valutata la presenza o l'insorgenza di complicanze attribuibili alla malattia diabetica:

- Nefropatia diabetica
- Retinopatia diabetica
- Vasculopatia cerebrale e periferica
- Malattia cardiaca acuta o cronica
- Trombosi venosa
- Neuropatia

Ad ogni visita sono stati registrati i seguenti parametri clinici e laboratoristici:

- Peso e BMI (Kg/m^2)
- Pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD)
- Glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (Hb1Ac)
- Colesterolo totale, c-LDL, c-HDL e trigliceridi
- ALT (Alanina Aminotransferasi), AST (Aspartato Aminotransferasi) e GGT (Gamma Glutamil Transferasi)
- Creatininemia, albuminuria ed eGFR (Tasso di Filtrazione Glomerulare) stimato secondo la formula CKD-EPI.

Tutti i parametri biochimici ottenuti sono stati ricavati dopo un digiuno di almeno 12 ore.

La pressione arteriosa è stata rilevata tramite sfigmomanometro digitale Omron, modello "M2 Intellisense".

I pazienti sono stati stratificati in base a cut-off stabiliti dall'Organizzazione mondiale della sanità in: normopeso (BMI 18.5-24,9 Kg/m^2), sovrappeso (BMI 25-29,9 Kg/m^2) ed obesi (BMI > 30 Kg/m^2).

È stata registrata la terapia in atto al momento della prima visita (t0) e le modifiche effettuate durante le visite di FU (T1, T2, e T3).

Per la terapia diabetologica diversa dai GLP1RA, le classi di farmaci sono state indicate nel modo seguente:

- Metformina (unica biguanide disponibile)
- Glifozine (SGLT2i)
- Gliptine (DPP4-i)
- Sulfaniluree
- Pioglitazone (unico tiazolidinedione disponibile)
- Analoghi insulinici ad azione rapida o lenta

Se presente la prescrizione di GLP1-RA in ingresso o all'abbandono è stata valutata la molecola:

- Dulaglutide
- Semaglutide iniettivo
- Exenatide
- Liraglutide

È stata inoltre, valutata la presenza di terapia antiipertensiva, se ACEi o sartani; e di terapia ipolipemizzante (omega3, statine e/o ezetimibe).

Per i pazienti che non hanno proseguito la terapia con semaglutide orale nel corso del FU, la causa della discontinuazione è stata categorizzata come segue:

- Intolleranza gastroenterica: con manifestazioni variabili da nausea e fastidioso senso di oppressione gastrica, vomito, costipazione e stipsi, diarrea
- Crampi addominali o dolori muscolari
- Malessere generalizzato
- Calo ponderale eccessivo
- Miglioramento tale da permettere la sospensione della terapia farmacologica
- Inefficacia terapeutica
- Scarsa compliance
- Preferenza del paziente per la via iniettiva
- Altro: tra cui rush cutaneo, colelitiasi, elevazione degli enzimi epatici, intervento di sleeves gastrectomy, conflitto con terapia medica prescritta da altro specialista (epatologo, sofosbuvir/ velpatasvir), mancata rimborsabilità del farmaco prescritto insieme a trattamento insulinico con regime basal-bolus

I cut-off utilizzati per definire l'adeguatezza della terapia sono:

- Glicemia a digiuno <130 mg/dL
- HbA1c < 7%
- Pressione arteriosa < 130/80 mmHg (125/85 mmHg se paziente con ridotta funzione renale e/o macro-albuminuria)
- Microalbuminuria < 20 mg/L
- Creatinina: 0.9-1.3 mg/dL; clearance creatinina > 90 ml/min
- Colesterolo LDL < 100, <70 o <55 mg/dL a seconda della classe di rischio (59)
- Trigliceridi < 150 mg/dL
- AST e ALT < 40 U/L
- GGT < 50 U/L

Per la terapia con semaglutide orale è stato annotato il dosaggio se 3mg, 7mg o 14 mg.

La titolazione di semaglutide è stata effettuata seguendo lo schema standard riportato in RCP, iniziando con l'assunzione di compresse da 3 mg/die per le prime 4 settimane, a seguire 7 mg/die fino alla rivalutazione a 6 mesi ed eventuale aumento a 14 mg/die se non raggiunti risultati biochimici (HbA1c) e/o clinici (peso corporeo) soddisfacenti con la dose di 7mg.

Secondo pratica clinica, semaglutide orale è stato prescritto individualmente oppure in associazione ad altri antidiabetici orali o insulina basale.

4.4 Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard, come valore assoluto o percentuale rispetto alla popolazione generale od alla popolazione di riferimento. Per le variabili misurate in follow-up i dati sono espressi come media \pm deviazione standard e con la variazione (delta Δ) assoluta o percentuale del parametro rispetto alla misurazione effettuata al baseline (BL o T0).

La distribuzione per la normalità di tutte le variabili è stata analizzata attraverso il test di Shapiro–Wilk.

Differenze nelle variabili categoriche sono state analizzate con test del χ^2 .

Per valutare le differenze tra variabili continue, è stato utilizzato il test t di Student per dati appaiati, in modo da poter confrontare le medie delle variabili nei diversi tempi in studio confrontando due gruppi alla volta. Per valutare invece la differenza tra variabili continue di più di due gruppi è stato utilizzato il test ANOVA (Analysis of Variance) per confrontare la variabilità interna a questi gruppi e con la variabilità tra i gruppi.

Le analisi di correlazione sono state effettuate mediante test di Pearson.

L'analisi di regressione logistica multinomiale è stata utilizzata per valutare l'associazione tra la risposta in termini di peso o in termini di emoglobina glicata e i parametri antropometrici, biochimici e clinici considerati nello studio. La significatività statistica standard è stata posta al 5% (p value $<0,05$), quando la forza dell'associazione si è rivelata maggiore è stato esplicitato dichiarando quando $p < 0,01$ o $p < 0,001$.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando IBM SPSS (Statistic Data Editor) per Windows versione 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

I grafici sono stati realizzati con GraphPad Prism versione 10.2.0 per Windows (143), gli istogrammi e grafici con linee riportano i valori medi \pm errore standard della media (SEM).

Capitolo 5 – Risultati

Dei pazienti a cui è stata prescritta semaglutide orale nell'arco di tempo di nostro interesse, 480 sono stati rivalutati in visite di follow-up ed hanno presentato dati sufficienti per l'analisi statistica.

Non tutti i pazienti hanno completato l'osservazione dei 18 mesi e la numerosità della popolazione in esame cala nel corso dello studio. Di fatto 199 (41.5%) pazienti sono stati rivalutati solo alla prima visita ambulatoriale di follow-up (FU) effettuata a 6 mesi dall'avvio della terapia, 65 (13.5%) pazienti sono stati rivalutati anche alla seconda visita di FU effettuata a 12 mesi ma non oltre, ed infine 53 (11%) pazienti sono stati rivalutati alla terza visita di FU effettuata a 18 mesi dall'avvio di semaglutide orale. Inoltre, 163 (34%) pazienti hanno sospeso la terapia con l'analogo incretinico.

5.1 T0: valutazione al baseline

Dei 480 pazienti considerati per la valutazione statistica 330 (69%) sono uomini e 150 (31%) sono donne.

Per maggiori dettagli sulla popolazione al baseline si rimanda alla Tabella 1. L'età media all'arruolamento è $63,3 \pm 11,1$ anni con 140 (29%) pazienti di età ≥ 70 anni.

La durata media di malattia di $8,3 \pm 7,5$ anni, in particolare, 76 pazienti (15,8%) presentano una durata di malattia inferiore all'anno e 205 (42,7%) una durata di malattia superiore ai 10 anni.

Per quanto riguarda il metabolismo glucidico Hb1Ac media in ingresso è di $7,5\% \pm 1,3\%$, con dei valori di glicemia a digiuno di $147,5 \pm 44,4$ mg/dL.

Valori di HbA1c $<7\%$ sono presenti in solo 163 (34%) pazienti e valori di Hb1Ac ≥ 10 in 23 (5%) pazienti.

Il peso medio al baseline è di $84 \pm 16,3$ Kg con un BMI di $29,7 \pm 5,1$ Kg/m² In particolare, 205 (47,7%) soggetti risultano sovrappeso e 201 (41,8%) obesi.

In merito alla funzione renale la creatinina ematica all'avvio ha valore medio di $0,9 \pm 0,3$ mg/dL con un eGFR medio di $85,5 \pm 20,1$ mL/min/1,73m². I pazienti classificabili come soggetti a danno d'organo target secondo le LG ESC 2023 con eGFR <59 mL/min/1,73m² sono 56 (11,6%).

Pazienti con microalbuminuria, intesa come una presenza di albumina nelle urine tra 30 e 300 mg/g, sono 73 (15%), quelli con albuminuria conclamata, valori urinari > 300 mg/g, sono 5 (1%).

Il valore medio degli enzimi epatici è per AST $25,2 \pm 11,4$ mg/dL, per ALT $30,4 \pm 21$ mg/dL e per GGT $33,6 \pm 31,9$ mg/dL.

In totale 369 (76,8%) pazienti sono risultati in terapia ipolipemizzante.

All'inizio dello studio 285 (59,3%) pazienti sono risultati ipertesi (PAS > 140). La terapia antiipertensiva è prescritta a 228 pazienti, di cui 162/228 (71%) in terapia con ACE inibitori e 66/228 (28%) in terapia con sartani.

Riguardo all'abitudine al tabagismo 107 (22%) soggetti sono fumatori e 164 (34%) sono ex fumatori.

In merito ai profili lipidici il valore medio di colesterolo totale è $165,1 \pm 44$ mg/dL, quello dei trigliceridi è $144,8 \pm 75,1$ mg/dL, quello di c-LDL è $89,8 \pm 37$ mg/dL e quello di c-HDL $46,8 \pm 13,6$ mg/dL.

Al momento del reclutamento 158 pazienti (32,9%) presentano già complicanze agli organi target. Di questi 64 presentano malattia cardiaca cronica o storia di malattia cardiaca acuta, 58 soffrono di nefropatia diabetica, 27 di retinopatia diabetica, 12 hanno avuto episodi di trombosi venosa, 9 soffrono di neuropatia diabetica e 7 hanno storia clinica di vasculopatia cerebrale e periferica

5.1.1 Terapia in atto prima della prima visita ambulatoriale

La terapia antidiabetica in ingresso prevede in 390 pazienti metformina, in 161 SGLT2i, in 79 DPP4i, in 41 sulfaniluree, in 6 pioglitazione, in 3 repaglinide ed in 77 insulina.

Dei soggetti in terapia con insulina 17/77 (22%) sono in regime basal-bolus e 60/77 (77%) assumono solo l'analogo lento. Il dosaggio medio dell'analogo rapido di insulina prescritto è 19 ± 10 U/L, mentre per l'analogo lento il dosaggio medio è 16 ± 8 U/L.

GLP1-RA sono prescritti a 68/480 (14%) pazienti, di questi 39 assumono semaglutide sottocute, 17 dulaglutide, 8 liraglutide, 3 exenatide ed 1 repaglinide. Tutti gli incretino mimetici sono stati deprescritti all'avvio di semaglutide orale.

5.1.2 Terapia prescritta alla prima visita ambulatoriale

La prima prescrizione di semaglutide orale ha presentato diverse modalità di avvio del farmaco. In 52/480 pazienti (11%) la terapia è stata avviata de novo, ovvero in soggetti naïve a qualsiasi trattamento antidiabetico.

In 428/480 (89%) pazienti è stato avviato in associazione con altri farmaci, in questo caso semaglutide è stato:

- aggiunto alla terapia abituale (add-on) in 240/428 pazienti (56%)
- sostituito ad almeno un elemento della terapia abituale (switch) in 188/428 pazienti (44%)

In particolare, in 24 pazienti (5%) semaglutide orale è stato prescritto in monoterapia.

Le associazioni più frequenti sono con metformina in 265 pazienti (55,8%), metformina e glifozine in 88 pazienti (18%) e metformina con insulina a lento rilascio in 63 pazienti (13%).

Riguardo ai pazienti a cui è prescritta insulina è stata mantenuta solo la prescrizione dell'analogo lenti, ed il dosaggio medio prescritto è di 16 ± 9 U/L.

Per la descrizione completa delle associazioni farmacologiche si rimanda alla Tabella 2.

5.2 Studio di follow-up

I pazienti sono stati rivalutati dopo 6 (N=460), 12 (N=123) e 18 mesi (N=55) dall' inizio del trattamento con semaglutide orale, per il confronto con i dati ottenuti al basale. Per una visione d'insieme si rimanda alla Tabella 1 ed alla Tabella 3.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione studiata al basale ed alle successive visite di follow-up (FU). I valori contrassegnati da una lettera indicano la significatività dei FU confrontati verso il basale come segue: a, $p < 0,05$; b, $p < 0,01$; c, $p < 0,001$.

VARIABILI	T0 (N= 480)	T1 (N= 460)	T2 (N= 123)	T3 (N= 55)	p ANOVA
Peso (Kg)	84.0 ± 0.7	82.1 ± 0.8 ^c	79.2 ± 1.3 ^c	78.9 ± 2.0 ^c	<0.0001
BMI (Kg/m ²)	29.9 ± 0.2	29.0 ± 0.2 ^c	27.7 ± 0.4 ^c	28.3 ± 0.6 ^c	<0.0001
PAS (mmHg)	139.6 ± 0.6	138.2 ± 0.8 ^a	138.9 ± 1.5 ^a	140.2 ± 2.5	<0.05
PAD (mmHg)	80.8 ± 0.4	80.1 ± 0.5	80.7 ± 0.9	81.8 ± 1.6	0.8
HbA1c (%)	7.4 ± 0.1	6.9 ± 0.1 ^c ^c	6.9 ± 0.1 ^c	6.7 ± 0.2 ^b	0.035
Glc (mg/dL)	144.6 ± 1.7	132.2 ± 2.2 ^c	130.2 ± 3.1 ^c	127.1 ± 4.9 ^c	0.006
c-tot (mg/dL)	164.2 ± 1.8	150.9 ± 2.2 ^c	153.9 ± 4.1 ^c	143.2 ± 4.2 ^c	0.013
c- LDL (mg/dL)	89.4 ± 1.5	77.3 ± 1.9 ^c	80.4 ± 3.5 ^c	71.6 ± 3.5 ^c	0.012
c-HDL (mg/dL)	46.7 ± 0.5	47.66 ± 0.8	48.4 ± 1.2	49.0 ± 1.7	0.8
Tg (mg/dL)	143.3 ± 3.2	134.9 ± 3.7 ^a	127.0 ± 5.2 ^c	121.6 ± 7.6 ^a	0.3
AST (U/L)	24.8 ± 0.5	24.0 ± 0.6 ^a	23.4 ± 1.0 ^a	22.3 ± 1.5	0.7
ALT (U/L)	29.5 ± 0.8	28.8 ± 1.1 ^a	27.2 ± 1.8	26.1 ± 2.2	0.5
GGT (U/L)	32.8 ± 1.4	33.1 ± 2.1	27.9 ± 2.3 [*]	40.1 ± 7.3	0.4
Alb (mg/L)	34.3 ± 5.7	35.3 ± 8.5	25.2 ± 5.0	19.8 ± 7.1	0.9
Crs (mg/dL)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.01	0.9 ± 0.03 ^a	0.8 ± 0.03 ^a	0.027
eGFR (mL/min/ 1,73m ²)	85.3 ± 0.8	86.9 ± 1.03	83.5 ± 1.9 ^b	85.0 ± 2.8 ^b	0.005

Abbreviazioni: BMI (Body Mass Index), PAS (Pressione Arteriosa Sistolica), PAD (Pressione Arteriosa Diastolica), Glc (glicemia a digiuno), HbA1c (emoglobina glicata), Crs (creatinina sierica), eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate calcolata secondo CKD-EPI), Alb (albuminuria su urine spot), C-tot (Colesterolo totale), c-HDL (Colesterolo HDL), c-LDL (Colesterolo LDL), Tg (Trigliceridi), AST (aspartato amino transferasi), ALT (alanina transaminasi), GGT (Gamma Glutamil Transferasi).
T0 = basale, T1 = FU 6 mesi, T2 = FU 12 mesi, T3 = FU 18 mesi.

Tabella 2. Terapia ipoglicemizzante della popolazione al basale ed alle successive visite di FU.

TERAPIA	T0 in uscita	T1	T2	T3
Sema monoterapia (%)	5	5,2	7	8
Met (%)	55,8	58,4	49	65
SGLT2i (%)	0,6	0,9	1	0
Met + SGLT2 (%)	18	19,6	29	19
Met + SLT2i + DPP4i (%)	0	0	0	2
Met + SU (%)	2,7	0,9	1	0
Met + Pg (%)	0,2	0,3	1	0
I (%)	2,5	1,5	0	0
Met + I (%)	13	10,5	11	6
Met + SGLT2i + I (%)	1,8	2,4	1	0
SGLT2i + Pg (%)	0,2	0	0	0
SGLT2i + I (%)	0,2	0,3	0	0

Abbreviazioni: Met (metformina), SGLT2i (glifozine), DPP4i (gliptine), SU (sulfaniluree), Pg (pioglitazione), I (insulina), Sema (semaglutide orale).

T0 = basale, T1 = FU 6 mesi, T2 = FU 12 mesi, T3 = FU 18 mesi.

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione studiata al basale e variazioni (delta, Δ) delle stesse rispetto al valore rilevato al basale.

PARAMETRI	Δ T1 – T0	Δ T2 – T0	Δ T3 – T0
Peso (Kg)	-2,4 \pm 4,4	-2,8 \pm 7,6	-3,3 \pm 5,2
Peso (%)	- 2,8 \pm 5,2	-3,3 \pm 9	-3,9 \pm 6,1
BMI (Kg/ m ²)	-2,9 \pm 5,2	-3,9 \pm 5,6	-3,9 \pm 6,3
BMI (%)	-9,7 \pm 17,5	-13,1 \pm 18,8	-13,1 \pm 21,2
PAS (mmHg)	-2,0 \pm 18,7	-5,7 \pm 23,7	-0,6 \pm 19,6
PAD (mmHg)	-0,5 \pm 12,4	-2,1 \pm 14,4	+2,0 \pm 12,8
Glc (mg/dL)	-15,4 \pm 52,7	-22,6 \pm 42,2	-22,7 \pm 48,8
HbA1c (%)	-0,6 \pm 1,6	-0,7 \pm 1,4	-0,7 \pm 1,6
Crs (mg/dL)	-0,0 \pm 0,1	-0,0 \pm 0,2	-0,1 \pm 0,1
eGFR (mL/min/1,73m ²)	-0,2 \pm 10,8	-2,9 \pm 10,2	-4,7 \pm 10,0
Alb (mg/L)	-4,1 \pm 138,2	-7,7 \pm 76,3	-2,8 \pm 48,4
AST (U/L)	-1,4 \pm 11,1	-2,9 \pm 11,0	-3,8 \pm 12,6
ALT (U/L)	-2,3 \pm 17,7	-4,3 \pm 19,6	-4,8 \pm 20,6
GGT (U/L)	+1,3 \pm 27,3	-5,9 \pm 23,3	-4,4 \pm 36,9
Col. Tot. (mg/dL)	-15,2 \pm 47,0	-20,5 \pm 43,6	-32,1 \pm 52,5
HDL (mg/dL)	+0,7 \pm 8,0	+0,6 \pm 9,1	+1,4 \pm 9,0
LDL (mg/dL)	-13,6 \pm 40,8	-17,5 \pm 38,8	-25,6 \pm 44,3
Tg. (mg/dL)	-8,6 \pm 71,3	-18,4 \pm 60,4	-31,6 \pm 81,5

Abbreviazioni: BMI (Body Mass Index), PAS (Pressione Arteriosa Sistolica), PAD (Pressione Arteriosa Diastolica), Glc (glicemia a digiuno), HbA1c (emoglobina glicata), Crs (creatinina sierica), eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate calcolata secondo CKD-EPI), Alb (albuminuria su urine spot), C-tot (Colesterolo totale), c-HDL (Colesterolo HDL), c-LDL (Colesterolo LDL), Tg (Trigliceridi), AST (aspartato amino transferasi), ALT (alanina transaminasi), GGT (Gamma Glutamil Transferasi).
T0 = basale, T1 = FU 6 mesi, T2 = FU 12 mesi, T3 = FU 18 mesi.

5.2.1 T1: follow-up a 6 mesi

Dei 480 pazienti considerati per la valutazione statistica 460 sono stati rivalutati alla prima visita di FU.

Di questi 317 (69%) sono uomini e 143 (31%) sono donne.

Per quanto riguarda il metabolismo glucidico HB1Ac media è di $7,0 \pm 1,3\%$ con una variazione media rispetto a T0 di $-0,6 \pm 1,6\%$. I valori medi di glicemia a digiuno sono $132,2 \pm 43,2$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-15,4 \pm 52,7$ mg/dL.

Valori di HbA1c $<7\%$ sono presenti in 225/460 (49%) pazienti e valori di Hb1Ac ≥ 10 in 12/460 (2,6%) pazienti.

Il target di riduzione di HbA1c $\geq 1\%$ è stato raggiunto nel 24% dei pazienti mentre la riduzione di HbA1c $\geq 2\%$ nel 9,8%. La riduzione individuale maggiore a T1 è $-9,3\%$.

Al contrario, aumenti nel valore di HbA1c sono avvenuti nel 22% dei soggetti, in questo sottogruppo il 34% ha mostrato un aumento maggiore all'1%.

Il peso medio a T1 è di $82,0 \pm 16,2$ Kg con una riduzione di media di $-2,4 \pm 4,4$ Kg corrispondente ad una variazione percentuale di $-2,8 \pm 5,2\%$ del peso corporeo.

Il BMI medio è di $29,0 \pm 5,1$ Kg/m², con una variazione media di $-2,9 \pm 5,2$ Kg/m², corrispondente ad una variazione percentuale di $-9,7 \pm 17,5\%$.

In particolare, 189/460 (41%) pazienti risultano sovrappeso mentre 162/460 (35%) soggetti risultano obesi.

Il target di perdita del 5% del peso è ottenuto nel 29% dei pazienti, la perdita del 10% del peso corporeo nell' 8,7% dei soggetti ed il target di riduzione del 15% nell' 1,9% dei soggetti. Aumenti di peso a T1 sono avvenuti nel 4%, l'aumento è stato $>5\%$ nel 5% di questa popolazione.

In merito alla funzione renale la creatinina ematica a T1 è $0,9 \pm 0,3$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-0,0 \pm 0,1$ mg/dL. Il filtrato glomerulare stimato è $86,9 \pm 19,9$ mL/min/1,73m² con $\Delta T1-T0$ $-0,2 \pm 10,8$ mL/min/1,73m².

I pazienti classificabili come soggetti a danno d'organo target secondo le LG ESC 2023 con eGFR ≤ 59 mL/min/1,73 m² sono 41/460 (8,9%).

Pazienti con microalbuminuria, intesa come una presenza di albumina nelle urine tra 30 e 300 mg/L, sono 43/460 (9,3%), con albuminuria conclamata, valori urinari > 300 mg/L, sono 6/460 (1,3%).

Il valore medio degli enzimi epatici AST è $24,0 \pm 11,6$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-1,4 \pm 11,1$ mg/dL, il valore medio di ALT è $28,8 \pm 19,9$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-2,3 \pm 17,7$ mg/dL. Il valore medio di GTT è $33,1 \pm 36,0$ mg/dL con un aumento medio di $+1,3 \pm 27,3$ mg/dL rispetto al BL.

In merito ai profili lipidici il valore di colesterolo totale è $151,1 \pm 42,4$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-15,2 \pm 47,0$ mg/dL rispetto al baseline, i trigliceridi medi a T1 sono $135,8 \pm 71,6$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-8,6 \pm 71,3$ mg/dL, il valore medio di c-LDL è $77,3 \pm 36,0$ mg/dL con $\Delta T1-T0$ di $-13,6 \pm 40,8$ mg/dL. I valori medi di c-HDL sono $47,7 \pm 15,4$ mg/dL con una variazione in senso maggiorativo di $+0,7 \pm 8,0$ mg/dL.

Circa i valori pressori 217 (47%) pazienti sono risultati ipertesi ($PAS > 140$). La pressione sistolica media è di $138,2 \pm 16,3$ mmHg con $\Delta T1-T0$ di $-2,0 \pm 18,7$ mmHg e la pressione diastolica media è pari a $80,1 \pm 10,0$ mmHg con $\Delta T1-T0$ di $-0,5 \pm 12,4$ mmHg.

Per una visione d'insieme si rimanda alla Tabella 1 ed alla Tabella 3.

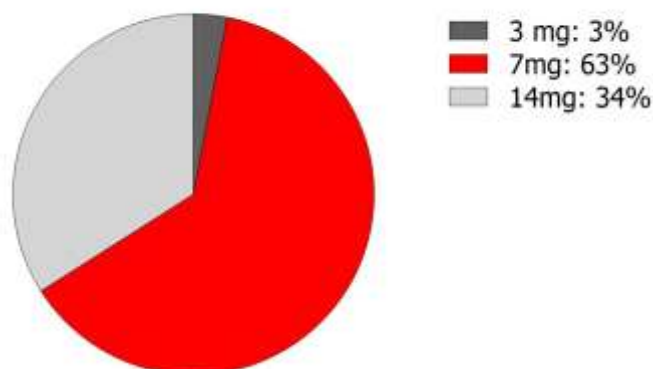
Alla prima visita di FU il 5,2% dei pazienti assume semaglutide orale come unico farmaco relativo alla terapia antidiabetica.

Per chi assume altre classi di farmaci le associazioni rilevate al basale si confermano: quella principale è con metformina nel 54,4% dei pazienti, metformina e glifozine nel 19,6% e con metformina associata ad insulina a lento rilascio nel 10,5% dei pazienti. La dose media di analogo lento di insulina prescritto è di 17 ± 11 U/L con un decremento di -1 ± 3 U/L rispetto a T0 in uscita. Per ulteriori dati circa le associazioni farmacologiche si rimanda alla Tabella 2.

A T1 la dose di avvio di semaglutide orale pari a 3 mg/die è mantenuta nel 3% dei pazienti, la dose di 7 mg/die è assunta dal 63% dei soggetti e nel 34% dei pazienti si è incrementato il dosaggio fino alla dose massima di 14 mg/die (Figura 2).

Figura 2: prescrizione di semaglutide orale a T1

Dose semaglutide orale T1



5.2.2 T2: follow-up a 12 mesi

Alla seconda visita di FU sono stati valutati 123 pazienti. Di questi 89/123 (72%) sono uomini e 34/123 (28%) sono donne.

HbA1c media a T2 è $6,9 \pm 1,1\%$ con una variazione media rispetto a T0 pari a $-0,7 \pm 1,4\%$. I valori medi di glicemia a digiuno sono $130,2 \pm 32,2\text{mg/dL}$ con $\Delta T2-T0$ di $-22,6 \pm 42,2\text{ mg/dL}$. Valori di HbA1c $<7\%$ sono presenti in 63/123 (51%) pazienti mentre in nessun soggetto sono rilevati valori di glicata $\geq 10\%$.

Il target di riduzione di HbA1c $\geq 1\%$ è stato raggiunto nel 30% dei pazienti mentre la riduzione di HbA1c $\geq 2\%$ nell'11%. La riduzione individuale maggiore a T2 è $-6,5\%$.

Aumenti nel valore di HbA1c sono avvenuti nel 24% dei soggetti, in questo sottogruppo il 6,7% ha mostrato un aumento superiore all'1%.

Il peso medio a T2 è $79,2 \pm 14,7\text{ Kg}$ con una riduzione di media di $-2,8 \pm 7,6\text{ Kg}$, corrispondente ad una variazione percentuale di $-3,3 \pm 9\%$ del peso corporeo.

Il BMI medio è di $27,7 \pm 4,7\text{ Kg/m}^2$, con una variazione media di $-3,9 \pm 5,6\text{ Kg/m}^2$, corrispondente ad una variazione percentuale di $-13,1 \pm 18,8\%$.

In particolare, 50/123 (41%) pazienti risultano sovrappeso e 34/123 (27%) soggetti rientrano nel range di obesità.

Il target di perdita del 5% del peso è ottenuto nel 36% dei pazienti, la perdita del 10% del peso corporeo nel 15% dei soggetti ed il target di riduzione del 15% nel 4% dei soggetti.

Il calo ponderale individuale massimo è stato di -28% .

Aumenti di peso a T2 sono avvenuti nel 4%, in riferimento a questa sottopopolazione l'aumento è stato $>5\%$ del peso corporeo per il 15% dei soggetti.

In merito alla funzione renale la creatinina ematica a T2 ha valore medio di $0,9 \pm 0,3\text{ mg/dL}$ con $\Delta T2-T0$ di $-0,0 \pm 0,2\text{ mg/dL}$. Il filtrato glomerulare stimato è $83,5 \pm 19,2\text{ mL/min/1,73m}^2$ con $\Delta T2-T0$ di $-2,9 \pm 10,2\text{ mL/min/1,73m}^2$.

I pazienti classificabili come soggetti a danno d'organo target secondo le LG ESC 2023 con $eGFR \leq 59\text{ mL/min/1,73m}^2$ sono 12/123 (9,7%).

Pazienti con microalbuminuria, intesa come una presenza di albumina nelle urine tra 30 e 300 mg/L, sono 16/123 (13%), con albuminuria conclamata, valori urinari $> 300\text{mg/L}$, sono 1/123 (0,8%).

Il valore medio di AST è $23,4 \pm 9,3$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-2,9 \pm 11,0$ mg/dL, quello di ALT $27,2 \pm 17,2$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-4,3 \pm 19,6$ mg/dL ed il valore di GTT è $27,9 \pm 19,8$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-5,9 \pm 23,3$ mg/dL.

In merito ai profili lipidici il valore di colesterolo totale è $154,0 \pm 41,9$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-20,5 \pm 43,6$ mg/dL, quello dei trigliceridi è $127,0 \pm 53,3$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-18,4 \pm 60,4$ mg/dL, quello di c-LDL è $80,4 \pm 35,5$ mg/dL con $\Delta T2-T0$ di $-17,5 \pm 38,8$ mg/dL.

Il valore medio di c-HDL è $48,4 \pm 12,1$ mg/dL con una variazione di $+0,6 \pm 9,1$ mg/dL.

Circa i valori pressori 65 (53%) pazienti sono risultati ipertesi ($PAS > 140$). La pressione sistolica media è di $138,9 \pm 15,9$ mmHg con una diminuzione media di $-5,7 \pm 23,7$ mmHg e la pressione diastolica media è pari a $80,7 \pm 9,3$ mmHg con $\Delta T2-T0$ di $-2,1 \pm 14,4$ mmHg.

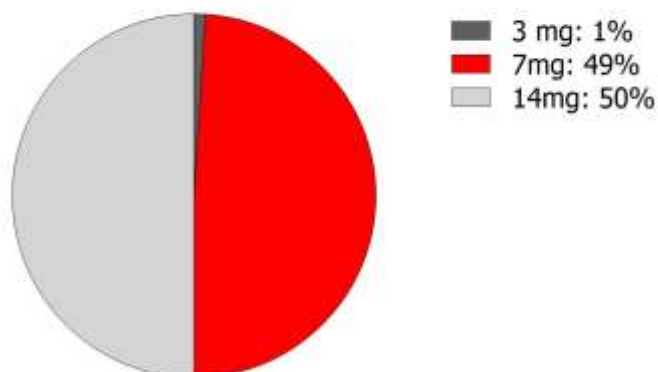
Per una visione d'insieme si rimanda alla Tabella 1 ed alla Tabella 3.

Alla seconda visita di FU 7% dei pazienti assume semaglutide orale come unico farmaco relativo alla terapia antidiabetica. Per chi assume altre classi di farmaci le associazioni rilevate al basale si confermano: quella principale è con metformina nel 49% dei pazienti, metformina e SGLT2i nel 29% e con metformina associata ad insulina a lento rilascio nel 11% dei pazienti. La dose media di analogo lento di insulina prescritto è di 12 ± 6 U/L con un decremento di -4 ± 2 U/L rispetto a T0. Per ulteriori dati circa le associazioni farmacologiche si rimanda alla Tabella 2.

Circa la prescrizione di semaglutide orale a T2 la maggioranza dei pazienti ha tollerato l'incremento del dosaggio e la dose iniziale di semaglutide orale pari a 3 mg/die è mantenuta sono in 1% dei pazienti. La dose di 7 mg/die è assunta dal 49% dei soggetti e la dose massimale di 14 mg/die è prescritta al 50% dei pazienti. (Figura 3)

Figura 3: prescrizione di semaglutide orale a T2

Dose semaglutide orale T2



5.2.3 T3: follow-up a 18 mesi

Alla terza visita di FU sono stati valutati 55 pazienti. Di questi 38/55 (69%) sono uomini e 17/55 (31%) sono donne.

HbA1c media a T3 è $6,8 \pm 1,3\%$ con $\Delta T3-T0 -0,7 \pm 1,6\%$. I valori medi di glicemia a digiuno sono $127,0 \pm 35,8$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -22,7 \pm 48,8$ mg/dL.

Valori di HbA1c $<7\%$ sono presenti in 34/55 (62%) pazienti ed 1/55 (1,8%) ha un valore di glicata \geq a 10%.

Il target di riduzione di HbA1c $\geq 1\%$ è stato raggiunto nel 33% dei pazienti mentre la riduzione di HbA1c $\geq 2\%$ nell'11%. La riduzione individuale maggiore a T3 rispetto al BL è -6,2%.

Aumenti nel valore di HbA1c sono avvenuti nel 22% dei soggetti, in questo sottogruppo il 33% ha mostrato un aumento maggiore all'1%.

Il peso medio a T3 $78,9 \pm 14,6$ Kg con $\Delta T3-T0 -3,3 \pm 5,2$ kg corrispondente ad una variazione percentuale di $-3,9 \pm 6,1\%$ del peso corporeo.

Il BMI medio è di $28,3 \pm 4,4$ Kg/m², con $\Delta T3-T0 -3,9 \pm 6,3$ Kg/m², corrispondente ad una variazione percentuale di $-13,1 \pm 21,2\%$.

In particolare, 25/55 (45%) pazienti risultano sovrappeso e 17/55 (31%) risultano obesi.

Il target di perdita del 5% del peso è ottenuto nel 42% dei pazienti, la perdita del 10% del peso corporeo nel 16% dei soggetti ed il target di riduzione del 15% nel 5,4% dei soggetti.

Aumenti di peso a T3 sono avvenuti nel 14% dei soggetti, in questa sottopopolazione aumenti $>5\%$ del peso corporeo si sono registrati nel 37% dei casi.

In merito alla funzione renale la creatinina ematica a T3 ha valore medio di $0,9 \pm 0,3$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -0,1 \pm 0,1$ mg/dL. Il filtrato glomerulare stimato è $85,0 \pm 20,7$ mL/min/1,73 m² con $\Delta T3-T0 -4,7 \pm 10,0$ mL/min/1,73 m².

I pazienti classificabili come soggetti a danno d'organo target secondo le LG ESC 2023 con eGFR ≤ 59 mL/min/1,73 m² sono 7/55 (12,7%).

Il valore medio di microalbuminuria è $19,9 \pm 49,5$ mg/L con $\Delta T3-T0 -2,8 \pm 48,4$ mg/L.

Pazienti con microalbuminuria, intesa come una presenza di albumina nelle urine tra 30 e 300 mg/L, sono 6/55 (11%), con albuminuria conclamata, valori urinari > 300 mg/L, è 1/55 (1,8%).

Il valore medio degli enzimi epatici AST $22,3 \pm 9,9$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -3,8 \pm 12,6$ mg/dL, ALT $26,1 \pm 15,5$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -4,8 \pm 20,6$ mg/dL e di GTT $40,1 \pm 46,9$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -4,4 \pm 36,9$ mg/dL.

In merito ai profili lipidici il valore di colesterolo totale è $143,2 \pm 29,7$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -32,1 \pm 52,5$ mg/dL, quello dei trigliceridi è $121,6 \pm 53,6$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -31,6 \pm 81,5$ mg/dL, c-LDL $71,6 \pm 24,7$ mg/dL con $\Delta T3-T0 -25,6 \pm 44,3$ mg/dL. Il valore di c-HDL è $49,0 \pm 12,3$ mg/dL con un incremento rispetto al BL di $+1,4 \pm 9,0$ mg/dL,

Circa i valori pressori 31/55 (56%) pazienti sono risultati ipertesi (PAS > 140). La pressione sistolica media è di $140,2 \pm 17,7$ mmHg con una diminuzione media di $-0,6 \pm 19,6$ mmHg mentre la pressione diastolica è pari a $81,8 \pm 11,2$ mmHg con un incremento medio di $+2,0 \pm 12,8$ mmHg rispetto a T0.

Per una visione d'insieme si rimanda alla Tabella 1 ed alla Tabella 3.

Alla terza visita di FU l'8% dei pazienti assume semaglutide orale come unico farmaco relativo alla terapia antidiabetica.

La principale associazione si conferma essere quella con metformina nel 64% pazienti, percentuale che risulta in lieve aumento rispetto ai controlli precedenti.

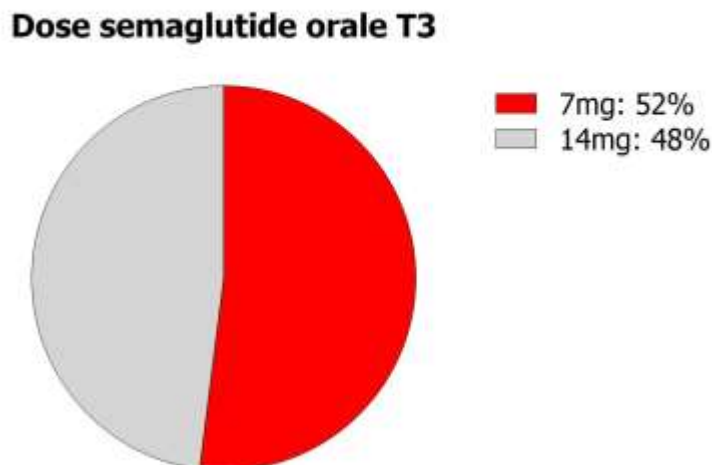
Le associazioni con metformina e glifozina (19%) e con metformina ed insulina a lento rilascio (6%) sono sempre le più comuni ma prescritte ad una minor percentuale di pazienti.

La dose media di analogo lento di insulina prescritto a T3 è di 14 ± 6 U/L con un decremento di -2 ± 2 U/L rispetto a T0 in uscita. Per ulteriori dati circa le associazioni farmacologiche si rimanda alla Tabella 2.

A T3 nessun paziente assume la dose di avvio di semaglutide orale pari a 3mg/die.

Il 52% dei soggetti giornalmente una compressa da 7mg ed il 48% assume quella da 14mg. (Figura 4)

Figura 4: prescrizione di semaglutide orale a T3



5.3.5 Sospensione del trattamento

Dei pazienti a cui è stato prescritto semaglutide orale 163/480 (34%) hanno interrotto il trattamento nel periodo da noi osservato.

La maggioranza 137/163 (82,8%) hanno sospeso il farmaco entro i primi 6 mesi di terapia, 24/163 (16%) lo hanno sospeso entro i 12 mesi e solo 2/163 (1,2%) entro i 18 mesi.

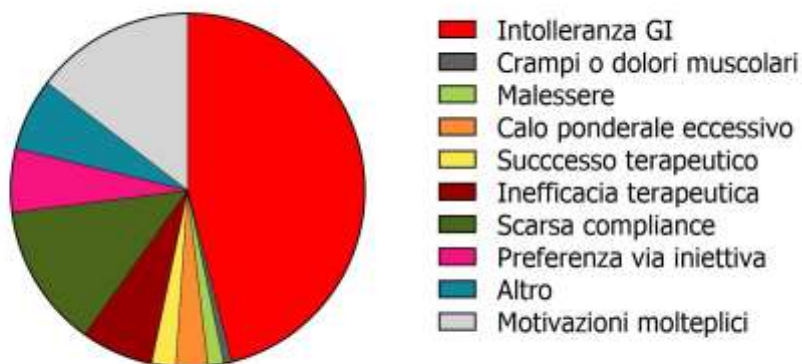
I principali motivi di abbandono sono stati l'intolleranza gastrointestinale (con nausea, vomito e diarrea), l'inefficacia e la scarsa compliance da parte dei pazienti (Tabella 4, Figura 5).

Tabella 4: Cause di sospensione del trattamento. T0 = basale, T1 = FU 6 mesi, T2 = FU 12 mesi, T3 = FU 18 mesi.

	T1	T2	T3
Intolleranza GI	63/137	5/24	1/2
Crampi o dolori muscolari	1	1	0
Malessere generale	2	0	0
Calo ponderale eccessivo	4	1	0
Successo terapeutico	3	1	0
Inefficacia terapeutica	9	3	0
Scarsa compliance	18	6	1
Preferenza via iniettiva	8	1	0
Altro	9	0	0
Più fattori	20	6	0

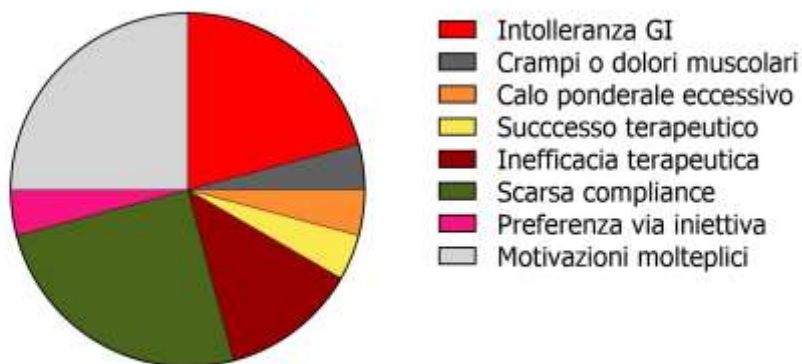
Figura 5: Cause di sospensione del trattamento con semalgutide orale

Cause di sospensione del trattamento T1



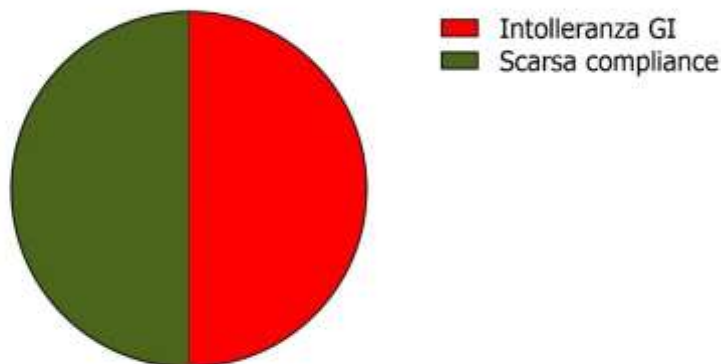
Total=137

Cause di sospensione del trattamento T2



Total=24

Cause di sospensione del trattamento T3



Total=2

5.3 Analisi di correlazione bivariata e multivariata

Sono state condotte analisi di correlazione bivariata ed analisi della correlazione multivariata per passi; fra le oltre 170 variabili incluse nello studio sono state scelte come variabili di interesse per le finalità testistiche le modificazioni del metabolismo glucidico ed il calo ponderale in relazione alle variabili metaboliche.

Riguardo l'analisi bivariata al basale osserviamo, come prevedibile, una correlazione positiva tra Hb1Ac e glicemia ($r= 0,621$; $p<0,0001$), tra BMI e peso ($r= 0,719$; $p<0,0001$) e tra durata di malattia ed età ($r= 0,324$; $p<0,0001$).

La durata di malattia correla inversamente con il BMI ($r= -0,188$; $p<0,0001$) ad indicare che più si accumulano gli anni di malattia minore è il BMI dei soggetti, verosimilmente per la maggior esposizione a terapie antidiabetiche con effetto favorevole sul controllo del peso corporeo.

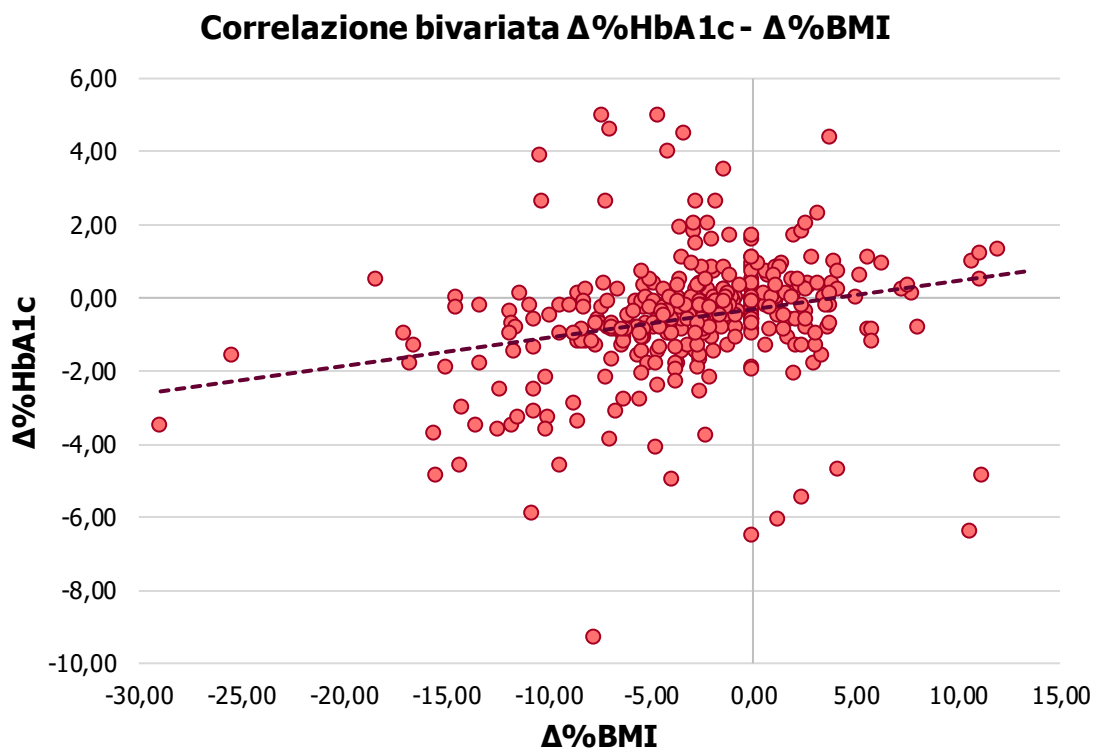
Per le variazioni avvenute a 6 mesi dall'avvio della terapia (T1) il Δ Hb1Ac correla intuitivamente con il valore basale di emoglobina glicata ($r= -0,322$; $p<0,0001$) ma anche con il Δ BMI ($r= 0,252$; $p<0,0001$) ad indicare come i soggetti peggior controllo glucidico ab inizio siano predisposti ad un maggiore riduzione nei valori di emoglobina glicata ma anche ad un maggiore calo ponderale; in oltre Δ Hb1Ac correla anche con la durata di malattia ($r= 0,243$; $p<0,0001$), ad indicare che i soggetti giovani rispondono meglio in termini di riduzione della glicata, verosimilmente per la presenza di una riserva funzionale pancreatica più reattiva agli effetti del farmaco (Figura 6).

A 12 mesi dall'avvio della terapia (T2) il Δ Hb1Ac correla sempre con il valore basale di emoglobina glicata ($r= -0,483$; $p=0,0001$), viene a mancare la correlazione con il Δ BMI ma è presente una debole correlazione inversa con il Δ peso ($r= -0,256$; $p<0,01$) e diretta con la durata di malattia ($r=0,223$; $p<0,5$).

A 18 mesi dall'avvio della terapia (T3) Δ Hb1Ac correla sempre con il valore basale di emoglobina glicata ($r= -0,580$; $p=0,0001$) e debolmente in maniera inversa con il Δ peso ($r= -0,366$; $p<0,01$).

È importante sottolineare come la numerosità del campione in studio vari considerevolmente dal basale ai progressivi tempi di visita passando da 460 soggetti a T1 a 123 soggetti a T2 e 55 soggetti a T3; questo impatta sulla possibilità di analisi statistica ai tempi di visita successivi al primo follow-up.

Figura 6: Correlazione bivariata tra variazione di Hb1Ac e concomitante variazione di BMI



Per l'analisi della regressione multivariata sono state impostate come variabili dipendenti gli endpoint primari dello studio, ovvero la diminuzione di emoglobina glicata e la riduzione di BMI. È stato utilizzato un modello che ponesse come variabili indipendenti età, anni di malattia, sesso, peso iniziale, Hb1Ac iniziale, Δ Hb1Ac, BMI iniziale, Δ BMI e la somministrazione di terapia insulinica.

Circa la diminuzione di Hb1Ac le covariate in grado di influenzare il valore dopo 6 mesi di trattamento si sono dimostrate essere gli anni di malattia, con i pazienti più giovani maggiormente suscettibili alla diminuzione dei valori glicemici ($\beta=0,227$; $p<0,0001$), il valore basale di Hb1Ac ($\beta= -0,598$; $p<0,0001$) e la variazione di BMI ($\beta= 0,140$; $p<0,0001$). Congiuntamente queste associazioni influenzano il calo di emoglobina glicata nella popolazione da noi studiata per il 46% (R-quadrato= 0,461).

Per quanto riguarda la variazione di BMI le covariate capaci di influenzare il valore dopo 6 mesi di trattamento si sono dimostrate essere la variazione di Hb1Ac ($\beta= 0,256$; $p<0,0001$) ed il sesso, con il genere femminile più incline alla perdita di peso ($\beta= -0,187$; $p<0,0001$).

Congiuntamente queste associazioni influenzano il calo di BMI nella popolazione da noi studiata dell'influenza per il 9,2% (R-quadrato= 0,092).

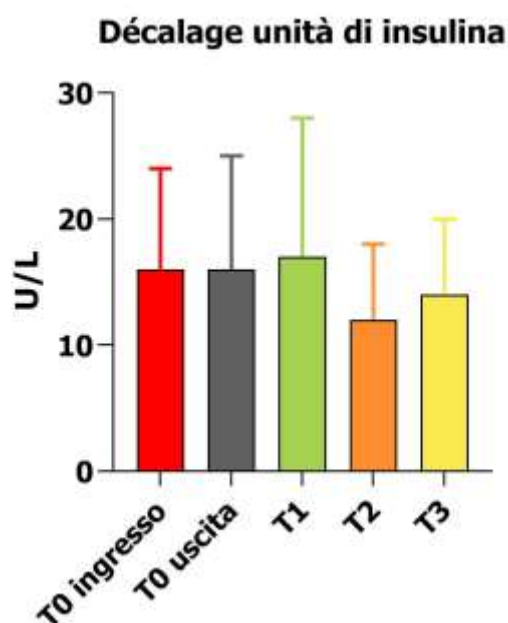
A tutti i livelli dell'analisi statistica emerge la correlazione tra diminuzione di emoglobina glicata e diminuzione di BMI o peso; questo ci suggerisce la possibile presenza di un effetto sinergico

5.4 Sommario degli outcomes ottenuti nel corso dello studio

In questo capitolo vengono presentati i grafici che identificano l'andamento delle variabili osservate nel corso di tutto lo studio ai diversi follow-up e che sono state descritte nel capitolo 5.2.

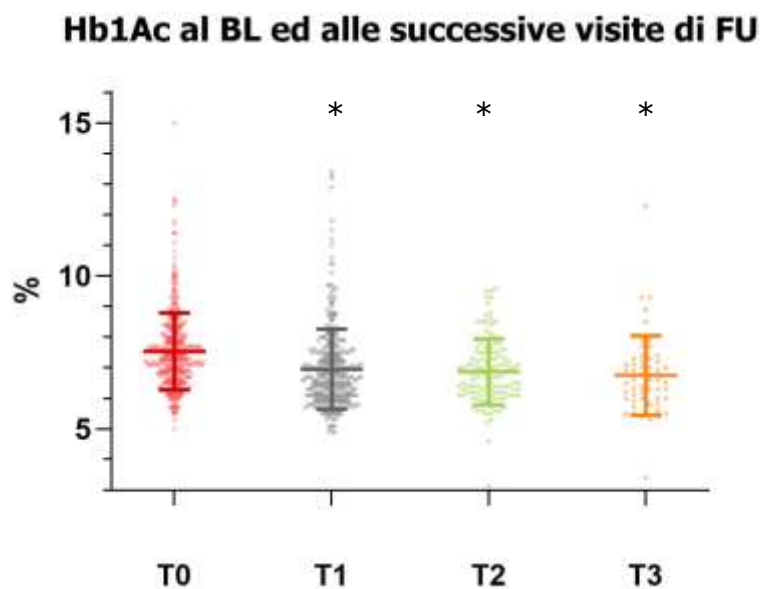
Per tutta la durata dello studio la somministrazione di semaglutide ha consentito una deintensificazione del trattamento insulinico (Figura 7).

Figura 7: Décalage delle unità di analogo insulinico lento prescritte.



Relativamente all'andamento della HbA1c, abbiamo ottenuto una diminuzione significativa a tutti i punti dello studio del compenso glicemico di lungo termine (Figura 8). Dalla figura è anche possibile osservare come l'andamento individuale dei valori di HbA1c, con molti pazienti che al basale presentavano valori oltre il 10%, si sia ridotto al punto da avere la quasi totalità dei pazienti dopo 18 mesi con valori di HbA1c al di sotto della soglia del 10%.

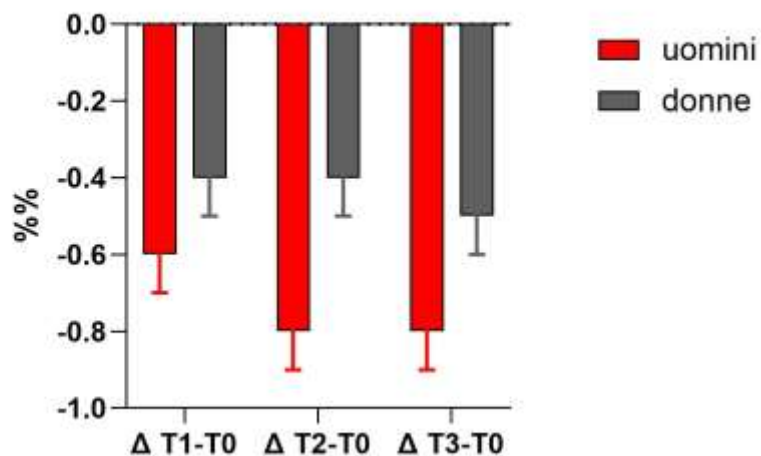
Figura 8: Distribuzione dei valori di Hb1Ac a T0 ed ai successivi tempi di visita. Per significatività: *, $p < 0.05$ vs basale (T0). Per abbreviazione, BL, basale.



Inoltre, abbiamo osservato che il gradiente di diminuzione della emoglobina glicata è risultato statisticamente simile, anche se visualmente diversa, fra i due sessi (Figura 9).

Figura 9: Differenza tra sessi nella variazione di emoglobina glicata ai follow-up.

Variazione di Hb1Ac ai follow-up differenza tra i generi



Relativamente all'andamento del peso, abbiamo ottenuto una diminuzione significativa a tutti i momenti dello studio del peso corporeo, sia espresso in kg che quando espresso come BMI (Figura 10 e Figura 11). Rispetto alla valutazione basale, quando in molti casi si osservavano valori di BMI al di sopra di 35 kg/m², alla fine dello studio il numero residuo di pazienti con BMI alto è risultato nettamente inferiore, come anticipato nel capitolo 5.2.

Figura 10: Distribuzione dei valori di BMI a T0 ed ai successivi tempi di visita. Per significatività: *, $p < 0.05$ vs basale (T0). Per abbreviazione, BL, basale.

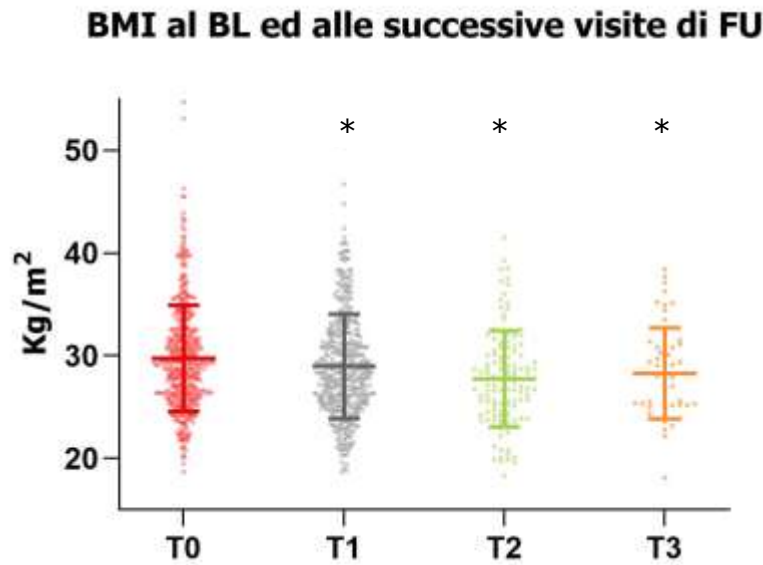
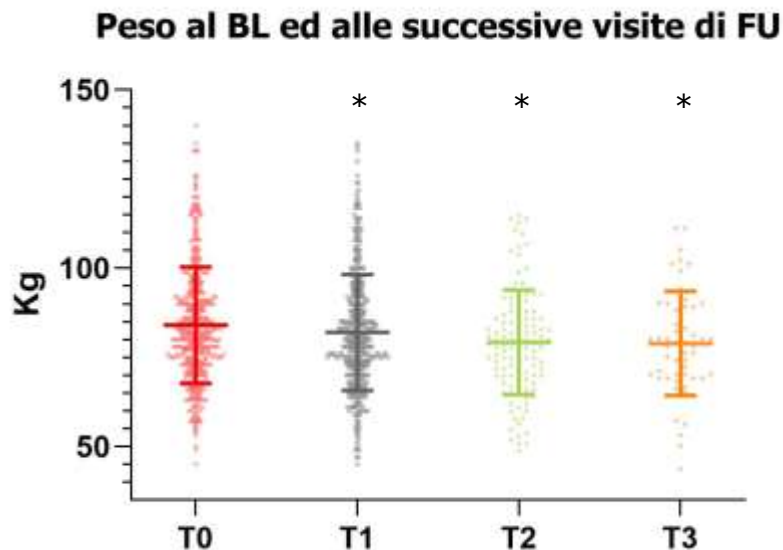


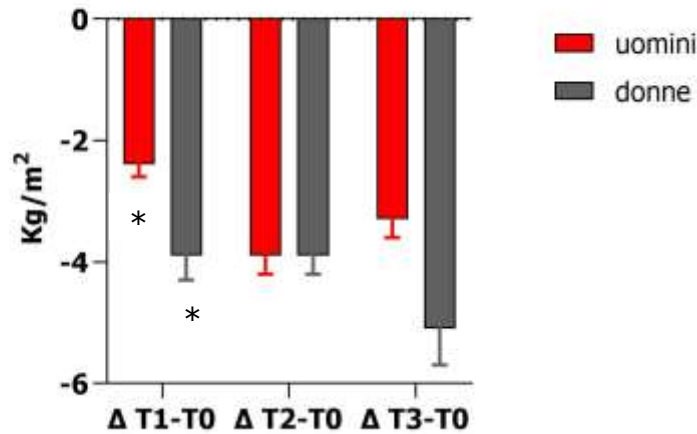
Figura 11: Distribuzione dei valori di peso a T0 ed ai successivi tempi di visita. Per significatività: *, $p < 0.05$ vs basale (T0). Per abbreviazione, BL, basale.



Inoltre, abbiamo osservato che il delta ponderale in BMI è risultato statisticamente diverso fra i due sessi dopo sei mesi di trattamento, mentre la differenza evidente dopo 18 mesi non è risultata significativa a causa di una forte dispersione dei dati intorno alla media, che ha condizionato una elevata deviazione standard (Figura 12).

Figura 12: Differenza tra sessi nella variazione di BMI ai follow-up. Per significatività: *, $p < 0.05$ vs basale (T0).

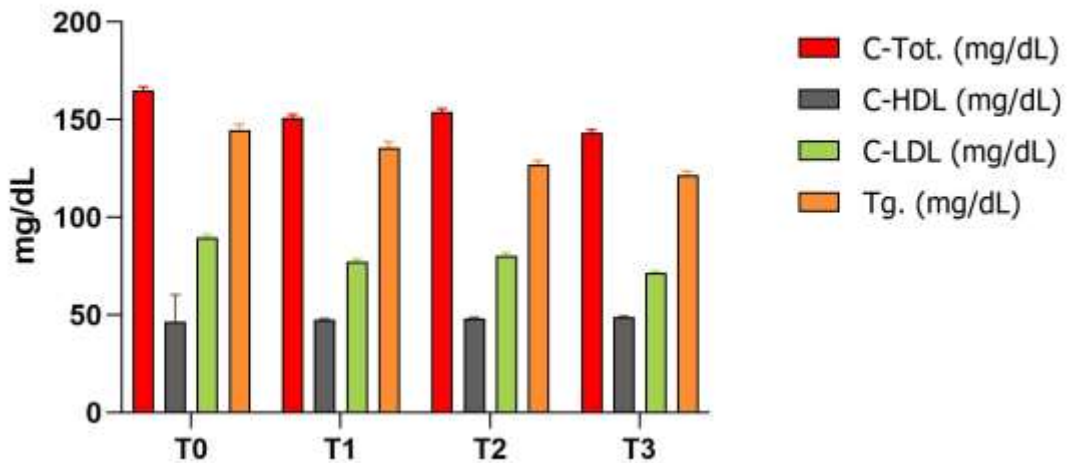
Variazione di BMI ai follow-up differenza tra i generi



Infine, il pannello lipidico non ha posto in evidenza peggioramenti nel corso della terapia e, anzi, si è osservato un generale miglioramento che, comunque non ha raggiunto livelli statisticamente significativi (Figura 13).

Figura 13: Variazione del profilo lipidico a T0 ed ai successivi tempi di visita.

Variazione del profilo lipidico



Capitolo 6 - Discussione

Il nostro studio si concentra sull'utilizzo di semaglutide orale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2).

Il DM2 è una patologia del metabolismo caratterizzata da iperglicemia cronica ed anomalie dell'assetto glico-lipidico secondarie ad alterazione della secrezione di insulina e della risposta dei tessuti periferici all'azione dell'ormone. L'importanza dello studio di questa patologia è dovuta all'elevata incidenza ed all'impatto delle complicanze a breve e lungo termine, tanto che la lotta al diabete è una delle tre emergenze sanitarie identificate dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. (1).

Semaglutide è il primo farmaco appartenente alla famiglia degli incretino mimetici ad essere disponibile in formulazione orale approvato per il trattamento del DM2 (108) (105). La biodisponibilità è aumentata grazie all'associazione con il salcaprozato di sodio (SNAC), un promotore con azione protettiva verso gli enzimi digestivi, permettendo così l'assorbimento di semaglutide orale a livello gastrico. (101)

Ciò consente una maggiore accettabilità da parte dei pazienti rispetto alla terapia iniettiva aumentando la popolazione di malati a cui poter proporre il trattamento con GLP-1RA, una promettente classe di farmaci che si è dimostrata efficace nel controllo della malattia diabetica. In particolare, riguardo a semaglutide sono dimostrati gli effetti di riduzione significativa dei valori di emoglobina glicata (110), di calo ponderale (111) e di cardio-protezione, nefro-protezione e neuroprotezione (96).

In questa sede stiamo presentando i risultati ottenuti grazie ad uno studio di real world evidence (RWE), condotto in maniera osservazionale e retrospettiva.

Lo scopo principale degli studi di RWE è quello di migliorare il processo decisionale nella cura dei pazienti. (144) La limitazione che presentano è la gestione di una popolazione complessa con diversi fattori confondenti, la cui aderenza alla terapia non è assicurata; inoltre, la natura retrospettiva dello studio implica l'impossibilità di influenzare i limiti suddetti.

La natura della popolazione ambulatoriale in oggetto è ciò che dà valore allo studio in quanto rappresentativa del paziente ambulatoriale medio, diversamente da quanto accade in un trial clinico, dove il monitoraggio può essere più puntuale ed intensivo.

Inoltre, l'utilizzo di tre momenti di follow-up ha permesso nel nostro lavoro di valutare la risposta e la tolleranza alle diverse dosi di semaglutide e la persistenza nel tempo dei miglioramenti clinici legati al suo utilizzo.

Il nostro studio ha raccolto dati analizzando le cartelle cliniche dei pazienti valutati in visita ambulatoriale presso la SCU di Endocrinologia dell'A.O.U. Maggiore della Carità di Novara in un arco temporale compreso tra settembre 2021 e gennaio 2024 per una durata di 28 mesi. I dati sono stati riportati in un database clinico e successivamente valutati tramite analisi statistica.

Le caratteristiche cliniche della popolazione analizzata al basale rispecchiano ciò che si rileva quotidianamente nella pratica ambulatoriale: la maggior parte dei pazienti è di sesso maschile (69%), sovrappeso o obesa (89,5%) ed in scarso compenso metabolico (HbA1c $7,5\% \pm 1,3\%$ ma con valori a target $<7\%$ solo nel 34% dei soggetti), con multipli fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione (59,3%) e dislipidemia (76,8%) e danno agli organi target già presente (32,9%); inoltre una quota importante di pazienti ha una durata di malattia superiore a 10 anni (42,7%), come riassunto in Tabella 1.

In merito alle differenze per genere, nella popolazione da noi analizzata le pazienti sesso femminile sono meno numerose rispetto a quelli di sesso maschile ma presentano in media un BMI maggiore così come un profilo lipidico peggiore mentre per quanto riguarda il compenso glicemico non sono presenti differenze significative.

In accordo con quanto riportato dalla letteratura, i pazienti sono prevalentemente anziani con un'età media all'avvio del trattamento di $63,3 \pm 11,1$ anni ed una mediana di 65 anni. I dati dei pazienti con età ≥ 65 anni rispetto a quelli con età <65 anni sono sostanzialmente sovrapponibili riguardo BMI e compenso glicemico mentre notiamo differenze in un migliore profilo lipidico della popolazione anziana ed una peggiore funzionalità renale.

Questa discrepanza è comprensibile se si considera come in pazienti dall'età più avanzata siano presenti maggiori complicanze di malattia e maggior durata della stessa ma siano state impostate terapie farmacologiche da più tempo.

Relativamente al riscontro di un BMI lievemente inferiore nei pazienti più anziani e con maggior durata di malattia, va sottolineato che proprio in questi pazienti è stato fatto più largo uso di SGLT2i i quali, oltre ai benefici cardio-nefro-vascolari, hanno anche effetti favorevoli sul peso; la scelta degli SGLT2i in questo contesto va fatta risalire probabilmente alla maggior incidenza di malattie cardiache e ridotta funzione renale, condizioni nelle quali il loro utilizzo, come quello

dei GLP-1RA, va sempre favorito come farmaci ipoglicemizzanti di prima scelta indipendentemente dal controllo glucidico per il loro effetto di cardio- e nefro-protezione. (59). Nel corso del trattamento possiamo assistere ad una progressiva deprecrizione di farmaci insulino-secretagoghi, prescritti principalmente nei pazienti con lunga durata di malattia; in questi soggetti la sostituzione con semaglutide è giustificata per la maggior protezione dall'ipoglicemia offerta dai farmaci incretino mimetici, essendo l'effetto insulinotropo di GLP-1 glucosio dipendente. (70)

Anche la prescrizione di insulina subisce una riduzione del corso dello studio, nei pazienti in cui il farmaco è mantenuto possiamo assistere ad un progressivo décalage delle unità di ormone nei diversi tempi di visita. (Figura 7) Da notare inoltre come i pazienti insulinizzati siano quelli con un maggiore età, a riflettere la mancanza di alternative terapeutiche efficaci negli anni passati.

L'efficacia clinica del trattamento con semaglutide orale registrata nel corso di questo studio avvalorata la possibilità di considerare la terapia con il GLP1-RA come alternativa non-iniettiva alla terapia insulinica con analogo lento in pazienti con compenso glicemico inadeguato, consentendo un buon controllo metabolico associato a cardio-protezione e calo ponderale, senza i rischi connessi all'ipoglicemia e al possibile aumento del peso derivanti dall'uso dell'insulina.

Nel corso dello studio si assiste ad un generale miglioramento dei parametri clinico-laboratoristici valutati.

Circa il controllo del metabolismo glucidico, il nostro endpoint primario, dopo l'introduzione di semaglutide si assiste ad una riduzione progressiva del valore medio di emoglobina glicata rispetto al basale di $-0,6 \pm 1,6\%$ a T1, $-0,7 \pm 1,4\%$ a T2 e $-0,7 \pm 1,6\%$ a T3, tutti decrementi statisticamente significativi. Anche il valore di glicemia a digiuno diminuisce di $-15,4 \pm 52,7$ mg/dL a T1, $-22,6 \pm 42,2$ mg/dL a T2 e $-22,7 \pm 48,8$ mg/dL a T3.

Questi valori sono in accordo con ciò che riportato da altri studi real world evidence circa l'utilizzo di semaglutide orale condotti in Italia (145) ed in Svizzera (146) che documentano decrementi attorno all'1% anche se in quel caso i pazienti sono stati seguiti per un arco di tempo inferiore, rispettivamente 6 ed 11 mesi, manca quindi il paragone per i risultati ottenuti con il trattamento di durata maggiore.

Gli studi registrativi SUSTAIN hanno documentato una riduzione di HbA1c intorno all'1.5% e il raggiungimento di HbA1c < 7% fino al 79% dei casi, mostrando una superiorità di semaglutide sia verso altre molecole della medesima classe che verso principi attivi differenti. (110) (96)

Nella popolazione seguita da questo studio il target di raggiungimento di HbA1c <7% è stato raggiunto a T1 nel 49% dei pazienti, a T2 nel 51% ed a T3 nel 62% dei soggetti, confermando una tendenza al miglioramento del controllo glucidico capace di mantenersi nel tempo.

Valutando la distribuzione dei valori di Hb1Ac in Figura 8 possiamo apprezzare come vadano a scomparire i valori estremi nella parte superiore del grafico per concentrarsi in un cluster più omogeneo.

Per quanto riguarda la differenza di genere sebbene siano state rilevate differenze nella risposta ipoglicemizzante a lungo termine, esse non sono risultate statisticamente significative (Figura 9).

Il nostro studio ha inoltre evidenziato come la riduzione di emoglobina glicata sia maggiore nella popolazione più giovane: è verosimile che la migliore risposta al trattamento sia giustificata da una maggiore riserva insulinica presente in tale popolazione; infatti i pazienti più anziani e con lunga storia di malattia inclusi del nostro studio hanno ricevuto con maggior frequenza farmaci secretagoghi, che nel tempo riducono la riserva endogena pancreatica, portando ad un peggioramento del controllo glicemico e ad una minor risposta a farmaci diversi dall'insulina. È riportato in letteratura scientifica come l'uso di sulfaniluree migliori il compenso glicemico nei primi 6 mesi di terapia, ma porti ad un suo deterioramento nei mesi successivi. (147) Semaglutide al contrario si è dimostrata capace di preservare la funzionalità della β cellula ed addirittura migliorarne la funzione nel giro di 12 settimane, (148) si conferma quindi come l'uso di semaglutide permetta, preservando la funzione endocrino-pancreatica, di allontanare sempre di più l'avvio della terapia insulinica.

Resta da indagare se sia possibile recuperare anche solo in parte una funzione β cellulare già compromessa dall'uso di secretagoghi in corso di terapia con GLP1-RA.

In letteratura sono presenti diversi studi che evidenziano l'effetto di semaglutide sul peso corporeo, la fisiologia alla base di questo effetto è spiegata dall'azione anoressizzante di semaglutide, che agendo sui centri ipotalamici che regolano l'appetito con effetto inibitorio; semaglutide rallenta in oltre lo svuotamento gastrico della fase immediatamente post-prandiale, inducendo così un senso di sazietà precoce.

Questo effetto è tra i più studiati ed analizzati, per via delle relazioni fisiopatologiche che collegano il sovrappeso, l'insulino-resistenza e l'insorgenza di DM2.

Per quanto riguarda il controllo metabolico nel corso del trattamento si assiste anche in questo caso ad un progressivo miglioramento.

A T0 il 47,7% dei soggetti risulta sovrappeso ed il 41,8% rientra nella classificazione di obesità. Il BMI medio si riduce di $-2,9 \pm 5,2$ Kg/m² a T1, di $-3,9 \pm 5,6$ Kg/m² a T0 e di $-3,9 \pm 6,3$ Kg/m² a T3.

Anche in questo caso valutando la rappresentazione grafica (Figura 10) possiamo apprezzare come i valori dell'estremo superiore del grafico vadano progressivamente a scomparire in favore di valori più concentrati attorno al valore medio.

La riduzione di BMI si è dimostrata maggiore nel sesso femminile ma solo nella prima visita di follow-up questa differenza risulta essere statisticamente significativa (Figura 12).

Circa la perdita di peso la riduzione media è di $-2,4 \pm 4,4$ Kg a T1, $-2,8 \pm 7,6$ Kg a T2 e di $-3,3 \pm 5,2$ Kg a T3, questi valori sono concordi con quanto rilevato dagli studi registrativi PIONEER 1-2-8 (111) (126) che con la formulazione da 14mg somministrata per 6 mesi trovavano una riduzione di $-3,7/ -3,8$ Kg. Nello studio PIONEER 7 con la somministrazione di semaglutide in dose flessibile il calo ponderale registrato a 13 mesi è di $-2,6$ Kg, inferiore a quanto documentato dal nostro studio. (122)

La diminuzione percentuale media del peso corporeo nel nostro studio si attesta da $-2,8 \pm 5,2\%$ a T1, a $-3,3 \pm 9\%$ a T2 fino a $-3,9 \pm 6,1\%$ a T3.

L'obiettivo di calo ponderale $>5\%$ è ottenuto nel 29% dei pazienti a T1, nel 36% dei pazienti a T2 e nel 42% dei pazienti a T3; l'obiettivo di calo ponderale $>10\%$ è ottenuto nell' 8,7% dei pazienti a T1, nel 15% dei pazienti a T2 e nel 16% dei pazienti a T3. Anche il target di perdita del 15% del peso corporeo è ottenuto in una percentuale dei pazienti, precisamente nell'1,9% a T1, nel 4% a T2 e nel 5,4% a T3. Questi sono dati particolarmente positivi soprattutto se si considera che la nostra popolazione presenta questi risultati assumendo i diversi dosaggi dell'analogo incretinico attualmente in commercio e non solo quello con la concentrazione maggiore di principio attivo.

Andando a considerare la rappresentazione grafica (Figura 11) in questo caso la distribuzione dei valori tende a concentrarsi attorno alla media ma in maniera meno marcata rispetto a quando accade per Hb1Ac e BMI.

È interessante notare come una sub-analisi di confronto tra i pazienti in cui sia avvenuta perdita, aumento o mantenimento del peso corporeo non abbia messo in evidenza un ruolo predittivo delle variabili antropometriche e metaboliche all'ingresso o durante lo studio sul calo ponderale indotto da semaglutide orale.

I pazienti che mantengono il peso corporeo (intesi come una variazione di BMI inferiore ad 1 Kg/m² in entrambi i sensi) a T1 sono 59/480 (12,3%), questi sono pazienti in cui il farmaco ha invece mostrato efficacia nel suo effetto di miglioramento del profilo glucidico.

Non si riscontrano particolari motivazioni alla base del dato, ma si potrebbe pensare ad una maggior sensibilità dei centri dell'appetito/sazietà nel SNC all'effetto anoressizzante di semaglutide in alcuni soggetti e non altri, le cui motivazioni andrebbero ancora definite; oppure che la presenza di nausea e vomito, seppur non tale da portare ad interruzione del trattamento, possa aver innescato un meccanismo "protettivo" di ridotto introito alimentare che potrebbe spiegare il calo ponderale.

Potrebbe essere un punto di interesse indagare se la farmacocinetica della formulazione orale di semaglutide sia efficace quanto la controparte iniettiva nell'interagire con centri ipotalamici anoressigeni.

Questi dati confermano l'efficacia clinica di semaglutide nella sua formulazione orale, nel suo effetto di riduzione delle glicemie ma anche sulla riduzione del peso corporeo, dato di per sé sufficiente ad un miglioramento del compenso metabolico ma centrale anche nel miglioramento del profilo lipidico, della pressione arteriosa e, in ultima analisi, della riduzione del rischio cardiovascolare.

Negli studi registrativi SUSTAIN si è documentata una riduzione del colesterolo totale, LDL, VLDL e trigliceridi, la quale è risultata maggiore nei pazienti trattati con 1 mg di semaglutide e superiore rispetto a quella vista con altri trattamenti.

Nel nostro campione il profilo lipidico è mediamente non a target all'avvio del farmaco con c-Totale $165,1 \pm 44,0$ mg/dL, questo valore è peggiore nel sesso femminile ed in maniera forse controintuitiva è migliore nei soggetti con più anni di malattia, verosimilmente per la presenza di una terapia ipolipemizzante già avviata da tempo.

La riduzione di colesterolo totale è di $-15,2 \pm 47,0$ mg/dL a T1, di $-20,5 \pm 43,6$ mg/dL a T2 e di $-32,1 \pm 52,5$ mg/dL a T3.; la riduzione dei trigliceridi di $-8,6 \pm 71,3$ mg/dL a T1, $-18,4 \pm 60,4$ mg/dL a T2 e $-31,6 \pm 81,5$ mg/dL a T3 mentre la riduzione di colesterolo LDL è di $-13,6 \pm 40,8$ mg/dL a T1, di $-17,5 \pm 38,8$ mg/dL a T2 e di $25,6 \pm 44,3$ mg/dL a T3.

I nostri dati mostrano anche un progressivo aumento nei valori di colesterolo HDL ma in questo caso le rilevazioni non sono statisticamente significative. (Figura 13)

Riguardo il benessere epatico riscontriamo nel nostro campione riduzione a tutti i tempi di visita di AST ed ALT, mentre per quanto riguarda GGT registriamo un iniziale aumento dei valori a T1 e poi una riduzione rispetto a T0 nei successivi tempi di visita. Nessuno di questi valori si è dimostrato statisticamente significativo.

Di particolare interesse il caso di un paziente che a T1 presenta un aumento di GGT di 267 mg/dL, con consensuale aumento degli enzimi ALT ed AST. Questa inflessione dei valori è stata tale da giustificare la sospensione del farmaco. Il paziente è peraltro in cattivo controllo glucidico con aumento di Hb1Ac di 2% ed in generale mostra una non risposta alla terapia visibile su più valori.

In questo studio abbiamo valutato la funzionalità renale in termini di variazioni dei valori di creatinina sierica, di eGFR e di albuminuria.

La creatinina sierica si mantiene pressoché invariata ai quattro tempi di visita mentre registriamo una deflessione nei valori di eGFR di $-0,2 \pm 10,8$ mL/min/1,73m² a T1, $-2,9 \pm 10,2$ L/min/1,73m² a T2 e $-4,7 \pm 10,0$ mL/min/1,73m² a T3; queste variazioni sono entrambe statisticamente significative.

Circa la presenza di albuminuria si riscontra una diminuzione dei valori ma non statisticamente significativa.

I nostri dati non evidenziano perciò un decisivo impatto in termini di miglioramento della funzionalità renale. Dagli studi registrativi il peggioramento della nefropatia è nettamente inferiore nei soggetti somministrati con semaglutide, con un rallentamento nella riduzione di eGFR statisticamente significativa (122) quindi lo stato mediamente stazionario della funzionalità renale dalla popolazione in esame potrebbe essere interpretato come una protezione nei confronti di un ulteriore peggioramento di funzione; va ricordato come una quota di pazienti assumesse in concomitanza a semaglutide orale farmaci SGLT2i e questo potrebbe interferire con la nostra osservazione.

Dagli studi registrativi (122) emerge un importante impatto del trattamento con semaglutide per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS). I nostri dati concordano nel registrare riduzione della PAS ai vari tempi di studio con $-2,0 \pm 18,7$ mmHg a T1, $-5,7 \pm 23,7$ mmHg a T2 e $-0,6 \pm 19,6$ mmHg a T3. Contrariamente si evidenzia un

andamento discontinuo con riduzioni ed aumenti della pressione arteriosa diastolica ma tali dati non sono statisticamente significativi.

L'analisi della regressione multivariata ha dimostrato una chiara correlazione tra il miglioramento dei profili glicemici ed il calo ponderale.

Dai nostri dati i principali predittori di diminuzione dell'emoglobina glicata risultano essere il valore iniziale di Hb1Ac, la concomitante riduzione di BMI ed in senso inverso gli anni di malattia. Quindi nei pazienti malati da meno tempo è attesa una risposta migliore in termini di riduzione della glicata, verosimilmente per la presenza di una riserva funzionale pancreatica più reattiva agli effetti del farmaco; così come nei pazienti che rispondono bene alla terapia in termini di calo ponderale è attesa una risposta positiva anche sul metabolismo glucidico.

Per quanto riguarda la riduzione di BMI il principale predittore è la concomitante riduzione di Hb1Ac ma anche l'appartenenza al sesso femminile si associa ad una maggior riduzione di BMI, ciò è in accordo con l'evidenza clinica di come le donne siano più suscettibili al calo ponderale indotto da farmaci, probabilmente per un effetto permissivo degli estrogeni a livello dei centri della fame posti nel sistema nervoso centrale, mentre gli uomini rispondono meglio al calo ponderale indotto dall'utilizzo di una dieta povera di carboidrati e concomitante esercizio fisico. (149) (150) (151)

Spicca quindi la correlazione con la riduzione di Hb1Ac, a suggerire la possibile presenza di una reazione sinergica di semaglutide orale nei suoi effetti anoressizzanti, di riduzione della motilità gastrica e di promozione di un corretto equilibrio insulina-glucagone, rendendolo un farmaco ideale per la gestione del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2.

Capitolo 7 – Conclusioni

Dai dati emersi nel corso del nostro studio, semaglutide orale si conferma essere un farmaco efficace nel controllo della malattia diabetica e delle sue complicanze; grazie ai suoi effetti tra cui la promozione di un corretto equilibrio insulina-glucagone, la riduzione della motilità gastrica e la stimolazione dei centri anoressigeni ipotalamici semaglutide orale è capace non solo di agire sul controllo dei livelli ematici di glucosio ma anche sugli altri meccanismi patogenetici di malattia, con particolare effetto sinergico tra il controllo glicemico ed il calo ponderale.

Ciò avvalorza la possibilità di considerare la somministrazione di semaglutide orale un'alternativa non-iniettiva alla terapia insulinica con analogo lento in pazienti con compenso glicemico inadeguato, consentendo un buon controllo del metabolismo glucidico associato a cardio-nefro-protezione e calo ponderale, senza i rischi connessi all'ipoglicemia e al possibile aumento del peso derivanti dall'uso dell'insulina.

Circa le analisi statistiche condotte, il decremento della numerosità del campione al progredire dell'osservazione condiziona la significatività delle conclusioni ai tempi di visita successivi ai 6 mesi dall'avvio della terapia. Sarebbe pertanto interessante proseguire con la raccolta dati per valutare se si mantenga la tendenza al miglioramento dei parametri clinico-laboratoristici o se si assista ad una stabilizzazione dei valori con effetto plateau.

Un ulteriore futuro studio di interesse sarebbe il confronto tra l'efficacia di semaglutide nella sua formulazione orale con la controparte iniettiva sottocutanea per andare a valutare qualitativamente e quantitativamente la differenza che le diverse modalità di somministrazione possono offrire nella pratica clinica.

In conclusione, semaglutide orale risulta essere un farmaco sicuro e maneggevole, inoltre l'innovativa via di somministrazione per questa classe farmacologica gli permette di essere anche un farmaco altamente accettabile da parte dei pazienti aumentando così la popolazione di malati a cui poter proporre il trattamento con GLP-1RA.

Bibliografia

1. *Classification of diabetes mellitus*. E. Martino, A. Loke, F. Naumann. 2019, World Health Organization.
2. *Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito*. maggio 2022, salute.gov.it.
3. *Diabetes fact sheets*. WHO, World Health Organization International. settembre 2022.
4. (IDF), International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussel, Belgium : s.n., 2021.
5. *Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends*. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, et al. 2020, J Epidemiol Glob Health.
6. *Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021*. Wu H, Patterson CC, Zhang X, et al. 2022, Diabetes Res Clin Pract.
7. *Diabete, aspetti epidemiologici*. C. Giacomozzi, M. Masocco, G. Onder, et al. 2022, EpiCentro - L'Epidemiologia per la sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità.
8. *Diabetes facts & figures*. IDF, International Diabetes Federation. dicembre 2021.
9. *The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach*. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, et al. 2016, Eur J Health Econ.
10. *Biomarkers for type 2 diabetes*. Laakso M. 2019, Mol Metab.
11. *Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging*. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, et al. 2009, Diabetes Care.
12. *Aging and insulin secretion*. Chang AM, Halter JB. 2003, Am J Physiol Endocrinol Metab.
13. *Adaptive beta-cell proliferation is severely restricted with advanced age*. Rankin MM, Kushner JA. 2009, Diabetes.
14. *Diabetes in Older Adults*. MS. Kirkman, V. Jones Briscoe, N. Clark, et al. 2012, Diabetes Care.
15. Team Osservatorio ARNO: E. Rossi, E. Aiello, A. Berti, et al. *Osservatorio ARNO Diabete - il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. s.l. : Maggioli S.p.A, 2019.
16. *Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus*. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. 2016, Endocr Rev.
17. *Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes*. Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, et al. 2018, Nature Genetics.
18. *The value of genetic risk scores in precision medicine*. McCarthy, M.I., Mahajan, A., dicembre 2019, Endocr Rev. .

19. *Identification of core genes and pathways in type 2 diabetes mellitus by bioinformatic analysis.* Ding L, Fan L, Xu X, et al. 2019, Mol Med Rep.
20. *Gene-lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes: A systematic review.* S. Dietrich, S. Jacobs, J. Zheng, et al. 2019, Obes Rev.
21. *New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms.* Schäfer SA, Machicao F, Fritsche A, et al. 2011, Diabetes Res Clin Pract. .
22. C. Rugarli, F.C.Cappio, G. Cappelli, et al. *Rugarli. Medicina interna sistematica.* s.l. : Edra, 2021.
23. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future.* Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. 2014, Lancet.
24. *The pathophysiology of gestational diabetes mellitus.* Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. 2018, Int J Mol Sci.
25. *The thrifty phenotype hypothesis.* Hales CN, Barker DJ. 2001, Br Med Bull.
26. *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Neel, J. V. 1962, Am J Hum Genet.
27. *Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders.* Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. 2022, Immunity.
28. *Comunicato stampa: Il Diabete in Italia.* L. Gargiulo. 2016, Istituto Nazionale di Statistica.
29. *Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake.* Richter EA, Hargreaves M. 2013, Physiol Rev.
30. *Invited review: intracellular signaling in contracting skeletal muscle.* Sakamoto K, Goodyear LJ. 2002, J Appl Physiol.
31. *Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans.* Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA. 2002, J Appl Physiol.
32. *Exercise and GLUT4.* Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. 2020, Exerc Sport Sci Rev.
33. *Exercise and Type 2 Diabetes.* Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, et al. 2020, Exercise and Type 2 Diabetes.
34. *Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers.* ADA, American Diabetes Association. 2022, Clin Diabetes.
35. *Insulin signaling in health and disease.* Saltiel, A.R. 2021, J Clin Invest.
36. *Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies.* Lee SH, Park SY, Choi CS. 2022, Diabetes Metab J.

37. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications.* Zheng Y, Ley SH, Hu FB. 2018, Nat Rev Endocrinol.
38. *Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study.* Perseghin G, Ghosh S, Gerow K et al. 1997, Diabetes.
39. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.* PJ. Randle, Garland PB, Hales CN et al. 1963, Lancet.
40. *Cross-talk between GlcNAcylation and phosphorylation: roles in insulin resistance and glucose toxicity.* Copeland RJ, Bullen JW, Hart GW. 2008, Am J Physiol Endocrinol Metab.
41. *Quantitative analysis of intra- and inter- individual variability of human beta-cell mass.* Olehnik SK, Fowler JL, Avramovich G, et al. 2017, Sci Rep.
42. *Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes.* Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM et al. 2008, Diabetes Obes Metab.
43. *Lilly Lecture: The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM.* DeFronzo R. 1988, Diabetes.
44. *From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* DeFronzo, Ralph. 2009, Diabetes.
45. *Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes.* Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, et al. 2008, Am J Physiol Endocrinol Metab.
46. *Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.* Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. 1986, Diabetologia.
47. *Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes.* Meier JJ, Hücking K, Holst JJ, et al. 2001, Diabetes.
48. *Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects.* Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, et al. 1970, J Clin Invest.
49. *Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics.* Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, et al. 1987, Diabetes.
50. *Hyperglucagonemia and impaired insulin sensitivity are associated with development of prediabetes and type 2 diabetes - A study from South India.* Kumpatla S, Parveen R, Murugan P, et al. 2021, Diabetes Metab Syndr.
51. *Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics.* Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, et al. 1987, Diabetes.

52. *Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals.* Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, et al. 2002, Metabolism.
53. *Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats.* Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. 1997, J Am Soc Nephrol.
54. *Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes.* Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. 2005, Diabetes.
55. *Central Regulation of Energy Homeostasis: The Key Role of Insulin.* Porte, D. 2006, Diabetes.
56. *Central insulin action in energy and glucose homeostasis.* Plum L, Belgardt BF, Brüning JC. 2006, J Clin Invest.
57. *Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans.* Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, et al. 1999, Diabetes.
58. *Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats.* Obici S, Feng Z, Karkanas G, et al. 2002, Nat Neurosci.
59. *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes.* N. Marx, M. Federici, K. Schütt et al. agosto 2023, European Heart Journal.
60. AMD, Associazione Medici diabetologi, SID, Società Italiana di Diabetologia. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito . 2018.
61. *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito.* Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). 2018.
62. *Sindrome metabolica.* Youdim, A. s.l. : MANUALE MSD versione per professionisti, 2021.
63. *SID Società Italiana di Diabetologia: Divulgazione.* SID, Società Italiana di Diabetologia. 2023.
64. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 2015, Diabetes Care.
65. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* ADA-EASD, MJ. Davies, VR. Aroda, BS. Collins, et al. 2023, Diabetes Care.

66. *Rates, determinants and success of implementing deprescribing in people with type 2 diabetes: A scoping review.* Oktorá MP, Kerr KP, Hak E, et al. 2021, *Diabet Med.*
67. *Shared decision making in endocrinology: present and future directions.* Rodríguez-Gutiérrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, et al. 2016, *Lancet Diabetes Endocrinol.*
68. Società Italiana di Diabetologia (SID), Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). *Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida, Roma, 26 luglio 2021, Aggiornamento 23 febbraio 2023.* s.l. : Istituto Superiore di Sanità, 2023.
69. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* ADA, American Diabetes Association. 2020, *Diabetes Care.*
70. Goodman & Gilman : Knollmann, Laurence L. Brunton Randa Hilal-Dandan Björn C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia.* s.l. : Zanichelli editore S.p.A., 2019.
71. *The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men.* Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, et al. 2022, *Diabetologia.*
72. *Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide.* Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. 2015, *J Med Chem.*
73. *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).* Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. 2019, *Mol Metab.*
74. *The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide.* Knudsen LB, Lau J. 2019, *Front Endocrinol (Lausanne).*
75. *Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists.* Müller TD, Clemmensen C, Finan B, et al. 2018, *Pharmacol Rev.*
76. *The biology of incretin hormones.* Drucker, DJ. 2006, *Cell Metab.*
77. *Cardiovascular effects of incretins: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists.* Madsbad S, Holst JJ. 2023, *Cardiovasc Res.*
78. *Efficacy and Cardiovascular Safety of GLP-1 Receptor Analogues.* Iqbal AM, Imamudeen N, Basheer A, et al. 2021, *Curr Drug Saf.*
79. *GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art.* Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. 2021, *Mol Metab.*
80. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action.* DJ., Drucker. 2007, *Diabetes Care.*
81. *Unimolecular Polypharmacy for Treatment of Diabetes and Obesity.* MH. Tschöp, B. Finan , C. Clemmensen, et al. 2016 : s.n., *Cell Metabolism.*

82. *The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes.* Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, et al. 2017, Cell Metabol.
83. *Dual GIP/GLP-1 receptor agonists: New advances for treating type-2 diabetes.* Scheen, André J. 2023, Ann Endocrino.
84. *Edward Albert Schäfer (Sharpey-Schafer) and his contributions to neuroscience: commemorating of the 150th anniversary of his birth.* Sparrow EP, Finger S. 2001, J Hist Neurosci.
85. *Le récepteur de l'insuline a 50 ans – Revue des progrès accomplis [The insulin receptor discovery is 50 years old - A review of achieved progress].* Meyts, P De. 2022, Biol Aujourdhui.
86. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* DCCT group: D M Nathan, S Genuth, J Lachin, et al. 1993, N Engl J Med.
87. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* UKPDS, UK Prospective Diabetes Group. 1998, Lancet. PMID: 9742976..
88. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* UKPDG, UK Prospective Diabetes Group. 1998, Lancet. PMID: 9742977..
89. *Pharmacologic treatment options for non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Tan GH, Nelson RL. 1996, Mayo Clin Proc.
90. *The elderly type II diabetic: a treatment challenge.* TL, Terpstra. 1998, Geriatr Nurs.
91. *The ADVANCE trial: clarifying the role of perindopril/indapamide fixed-dose combination in the reduction of cardiovascular and renal events in patients with diabetes mellitus.* Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. 2009, Am J Cardiovasc Drugs.
92. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods.* Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. 2007, Am J Cardiol.
93. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.* VADT Investigators: duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. 2009, N Engl J Med. PMID: 19092145..
94. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* EMPA-REG OUTCOME Investigators: Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. 2015, N Engl J Med.
95. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* LEADER Trial Investigators: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. 2016, N Engl J Med.

96. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. SUSTAIN-6 Investigators: Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. 2016, N Engl J Med.
97. *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, CANVAS Program*. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. 2017, N Engl J Med.
98. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 2018, Diabetologia.
99. *2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2020, Diabetologia.
100. *Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes*. Nauck MA, Meier JJ. 2019 : s.n., Lancet Diabetes Endocrinol (.
101. Baroni, A. Comunicato stampa: Semaglutide orale arriva in Italia con una formulazione innovativa per il trattamento del diabete tipo 2. *Ufficio stampa Novo Nordisk Italia*. aprile 2022.
102. Novo-Nordisk-Inc. Ozempic® [package insert]. 2022.
103. —. Rybelsus package insert. [Online] 2023. <https://www.novo-pi.com/rybelsus.pdf>.
104. *Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight*. Baggio LL, Drucker DJ. 2014, J Clin Invest.
105. EMA, European Medicines Agency. Rybelsus® Summary of Product Characteristics. [Online] 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_it.pdf.
106. FDA, Food and Drug Administration. Ozempic® Prescribing Information. [Online] 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf.
107. EMA, European Medicines Agency. Ozempic® Summary of Product Characteristics. [Online] 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf.
108. FDA, Food and Drug Administration. Rybelsus® Prescribing Information. [Online] 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf.
109. *GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs*. D. Giugliano, L. Scappaticcio, M. Longo, et al. 2021, Cardiovasc Diabetol.

110. *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial.* SUSTAIN 1 investigators: Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. 2017 : s.n., 2017, Lancet Diabetes Endocrinol.
111. *PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes.* PIONEER 1 Investigators: Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. 2019, Diabetes Care.
112. *Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation.* Meier, JJ. 2021, Front Endocrinol (Lausanne).
113. *Dual GIP/GLP-1 receptor agonists: New advances for treating type-2 diabetes.* AJ., Scheen. 2023, Ann Endocrinol (Paris).
114. *The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials.* Lin DS, Lee JK, Hung CS, et al. 2021, Diabetologia.
115. *Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.* Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. 2021, BMJ.
116. *Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis.* Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. 2020, Ann Intern Med.
117. *Semaglutide is Neuroprotective and Reduces α -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease.* Zhang L, Zhang L, Li L, Hölscher C. 2019, J Parkinsons Dis.
118. *Safety of Semaglutide.* Smits MM, Van Raalte DH. 2021, Front Endocrinol (Lausanne).
119. *Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial.* Korsatko S, Jensen L, Brunner M, et al. 2018, Diabetes Obes Metab.
120. *Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4).* Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. 2017, Lancet Diabetes Endocrinol.

121. *Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study.* Zaki N, Chen LN, Lane R, et al. 2023, Neuropsychopharmacology.
122. *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.* PIONEER 6 Investigators: Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. 2019, N Engl J Med.
123. *Semaglutide once weekly in people with type 2 diabetes: Real-world analysis of the Canadian LMC diabetes registry (SPARE study).* Brown RE, Bech PG, Aronson R. 2020, Diabetes Obes Metab.
124. *Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial.* Rodbard HW, Lingway I, Reed J, et al. 2018, J Clin Endocrinol Metab.
125. *Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial.* Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. 2019, Lancet Diabetes Endocrinol.
126. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial.* PIONEER 8 investigators: Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. 2019 : s.n., Diabetes Care.
127. *Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies.* Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. 2011, Gastroenterology.
128. *Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment.* Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. 2014, N Engl J Med.
129. *Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation.* Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølk AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. 2010, Endocrinology.
130. *Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland.* Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. 2012, J Clin Endocrinol Metab.
131. *GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting.* Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. 2007, J Nucl Med.
132. *The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor—or Not?* C. Pyke, LB Knudsen,. 2013, Endocrinology.

133. *SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management.* Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. 2015, N Engl J Med.
134. *Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials.* Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. 2020, Diabetes Res Clin Pract.
135. *Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial.* Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, et al. 2019, Diabetes Care.
136. *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial.* Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 2017, Lancet.
137. *Effect of Albiglutide on Cholecystokinin-Induced Gallbladder Emptying in Healthy Individuals: A Randomized Crossover Study.* Shaddinger BC, Young MA, Billiard J, et al. 2017, J Clin Pharmacol.
138. *Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers.* López-Ruiz A, Del Peso-Gilsanz C, Meoro-Avilés A, et al. 2010, Pharm World Sc.
139. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers.* Winzeler B, da Conceição I, Refardt J, et al. 2020, Endocrine.
140. *Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes.* Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, et al. 2015, Diabetes Care.
141. *GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes.* Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. 2017, Nat Rev Nephrol.
142. *The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 trials.* Leiter LA, Bain SC, Bhatt DL, et al. 2020, Diabetes Obes Metab.
143. GraphPad Software Inc. *GraphPad Prism version 10.2.0 for Windows.* Boston, Massachusetts, USA : s.n., www.graphpad.com 2024.
144. *Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in*

health care decision making. ML. Berger, H Sox, RJ. Willke, et al. 2017, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*

145. *Clinical Features, Cardiovascular Risk Profile, and Therapeutic Trajectories of Patients with Type 2 Diabetes Candidate for Oral Semaglutide Therapy in the Italian Specialist Care.* L. Morieri, R. Candido, S. Frontoni, et al. 2023, *Diabetes Ther.*

146. *Real-World Use of Oral Semaglutide in Adults with Type 2 Diabetes: The PIONEER REAL Switzerland Multicentre, Prospective, Observational Study.* Kick, A., M'Rabet-Bensalah, K., Acquistapace, F. et al. 2024, *Diabetes Ther.*

147. *Glycemic Control Continues to Deteriorate After.* Cook M.N, Girman C.J, Stein P.P, et al. 2005, *Diabetes Care.*

148. *Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-control trial.* Kapitzka C, Dahl K, Jacobsen JB, et al. 2017, *Diabetologia.*

149. *Effectiveness of weight loss interventions – is there a difference between men and women: a systematic review.* R. L. Williams, L. G. Wood, C. E. Collins, et al. 2015, *Obes Rev.*

150. *Differences in weight loss outcomes for males and females on a low-carbohydrate diet: A systematic review.* Susanto A, Burk J, Hocking S, et al. 2022, *Obes Res Clin Pract.*

151. *Women Tend to Lose More Weight Than Men With Weight-Loss Drugs.* Busko, M. 2022, <https://www.medscape.com>.

152. *Prevalence, Clinical Correlates, and Use of Glucose-Lowering Drugs among Older Patients with Type 2 Diabetes Living in Long-Term Facilities.* Bo M, Gallo S, Zancocchi M, Maina P, Balcet L, Bonetto M, Marchese L, Mastrapasqua A, Aimonino Riccauda N. 2015, *J Diabetes Res.*

153. *Genetics Insights in the Relationship Between Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease.* Goodarzi MO, Rotter JI. 2020, *Circ Res.*

154. *Real-world evaluation of weekly subcutaneous treatment with semaglutide in a cohort of Italian diabetic patients.* Marzullo P, Daffara T, Mele C, Zavattaro M, Ferrero A, Caputo M, Prodham F, Aimaretti G. 2022, *J Endocrinol Invest.*

155. *Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial.* PIONEER 4 investigators, Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ. 2019, *Lancet.*

156. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.* PJ. Randle, PB: Garland, CN. Hales, EA Newsholme. 1963, Lancet.
157. AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 100. [Online] 2022. <https://www.aifa.gov.it/nota-100>.
158. *Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?* Tak YJ, Lee SY. 2021, Curr Obes Rep.