

UNIVERSITÀ DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Ozempic® e Wegovy®: innovazione farmacologica e
impatto clinico ed economico di una nuova frontiera
terapeutica

RELATORE: Prof.ssa Rossella Dorati

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Matteo **PERUCCHINI**

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

PREMESSA	1
CAPITOLO 1 INTRODUZIONE ALLE PATOLOGIE	3
1.1 DIABETE DI TIPO 2	3
1.1.1 <i>Quadro di riferimento</i>	3
1.1.2 <i>Epidemiologia</i>	3
1.1.3 <i>Fattori di rischio</i>	4
1.1.3.1 <i>Obesità</i>	4
1.1.4 <i>Fisiopatologia</i>	5
1.1.4.1 <i>Disfunzione delle cellule β pancreatiche</i>	6
1.1.4.2 <i>Insulino resistenza</i>	8
1.1.4.3 <i>Meccanismi cellulari</i>	9
1.1.4.4 <i>Fosforilazione e defosforilazione delle proteine IRS</i>	9
1.1.4.5 <i>Ruolo dei prodotti degli adipociti e dell'infiammazione</i>	10
1.1.5 <i>Terapia farmacologica</i>	11
1.1.5.1 <i>Tiazolidinedioni</i>	11
1.1.5.2 <i>Metformina</i>	11
1.1.5.3 <i>Gli inibitori della α-glucosidasi</i>	12
1.1.5.4 <i>Derivati delle sulfoniluree</i>	12
1.1.5.5 <i>L'insulina esogena</i>	12
1.1.5.6 <i>Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)</i>	13
1.2 OBESITÀ	15
1.2.1 <i>Quadro di riferimento</i>	15
1.2.2 <i>Epidemiologia</i>	16
1.2.3 <i>Patogenesi</i>	17
1.2.3.1 <i>Assunzione di cibo ed equilibrio energetico</i>	17
1.2.3.2 <i>Familiarità e stile di vita</i>	18
1.2.3.3 <i>Microbiota intestinale</i>	19
1.2.4 <i>Terapia non farmacologica dell'obesità</i>	20
1.2.4.1 <i>Modificazioni dello stile di vita</i>	20

1.2.4.2 Chirurgia bariatrica _____	20
1.2.5 <i>Terapie farmacologiche dell'obesità</i> _____	21
CAPITOLO 2 AGONISTI DEI RECETTORI GLP-1 _____	23
2.1 INTRODUZIONE E RAZIONALE FARMACOLOGICO _____	23
2.2 STORIA DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 _____	24
2.2.1 <i>Le basi biologiche dell'approccio incretinico</i> _____	24
2.2.2 <i>Scoperta e caratterizzazione biologica del GLP-1</i> _____	24
2.2.3 <i>La nascita degli agonisti del recettore del GLP-1</i> _____	25
2.2.4 <i>Evoluzione delle formulazioni a lunga durata d'azione degli agonisti del</i> <i>recettore del GLP-1</i> _____	26
2.3 MECCANISMO D'AZIONE DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 _____	28
2.3.1 <i>Il peptide GLP-1: origine e ruolo fisiologico</i> _____	28
2.3.2 <i>Il recettore del GLP-1 (GLP-1R): struttura e distribuzione tissutale</i> _____	28
2.3.3 <i>Attivazione del recettore GLP-1R e vie di segnalazione intracellulare</i> _____	29
2.3.4 <i>Effetti fisiologici del sistema GLP-1</i> _____	30
2.3.4.1 <i>Effetti pancreatici</i> _____	30
2.3.4.2 <i>Effetti gastrointestinali</i> _____	30
2.3.4.3 <i>Effetti sul sistema nervoso centrale</i> _____	31
2.3.4.4 <i>Effetti metabolici sistemici</i> _____	32
2.4 SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 _____	33
CAPITOLO 3 SEMAGLUTIDE _____	34
3.1 RAZIONALE TECNOLOGICO E STRUTTURA _____	34
3.2 MECCANISMO D'AZIONE _____	35
3.3 FARMACOCINETICA _____	36
3.3.1 <i>Assorbimento e biodisponibilità</i> _____	37
3.3.2 <i>Distribuzione</i> _____	37
3.3.3 <i>Metabolismo</i> _____	38
3.3.4 <i>Escrezione</i> _____	39
3.4 RUOLO TERAPEUTICO DELLA SEMAGLUTIDE _____	39
3.4.1 <i>Ruolo della semaglutide nell'insulino resistenza e nel controllo glicemico</i>	41
3.4.2 <i>Ruolo della semaglutide nell'obesità</i> _____	43
3.4.2.1 <i>Il ruolo della semaglutide nella regolazione dell'appetito</i> _____	43

3.4.2.2	Funzioni del tessuto adiposo _____	44
3.4.2.3	Il fenomeno di browning e il ruolo della semaglutide _____	45
3.5	PROFILO DI SICUREZZA ED EFFETTI AVVERSI DELLA SEMAGLUTIDE _____	46
3.5.1	<i>Ipoglicemia</i> _____	47
3.5.2	<i>Effetti avversi gastrointestinali</i> _____	47
3.5.3	<i>Eventi avversi pancreatici: pancreatite e tumore pancreatico</i> _____	48
3.5.4	<i>Carcinoma tiroideo</i> _____	49
3.5.5	<i>Eventi avversi a carico della colecisti</i> _____	49
3.5.6	<i>Danno renale acuto</i> _____	50
3.5.7	<i>Danno cardiovascolare</i> _____	50
3.5.8	<i>Retinopatia diabetica</i> _____	50
CAPITOLO 4	OZEMPIC® VS WEGOVY® _____	52
4.1	INTRODUZIONE A NOVO NORDISK _____	52
4.2	OZEMPIC® _____	53
4.2.1	<i>Inquadramento regolatorio e regime di rimborsabilità di Ozempic®</i> <i>(semaglutide)</i> _____	53
4.2.1.1	Autorizzazione all'immissione in commercio Europea _____	53
4.2.1.2	Autorizzazione all'immissione in commercio italiana _____	53
4.2.1.3	Classificazione ai fini della rimborsabilità e regime prescrittivo _____	53
4.2.1.4	Regime di dispensazione _____	54
4.2.1.5	Accordi negoziali e condizioni economiche _____	55
4.2.1.6	Nota AIFA 100 _____	56
4.2.2	<i>Caratteristiche del prodotto</i> _____	56
4.2.2.1	Nome del medicinale e composizione quali-quantitativa _____	56
4.2.3	<i>Informazioni cliniche</i> _____	58
4.2.3.1	Indicazioni terapeutiche _____	58
4.2.3.2	Posologia _____	58
4.2.3.3	Modalità di somministrazione del medicinale _____	59
4.2.3.4	Avvertenze e precauzioni d'impiego _____	59
4.2.3.5	Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione _____	60
4.2.3.6	Fertilità, gravidanza e allattamento _____	60
4.2.3.7	Effetti indesiderati _____	61
4.2.3.8	Dati preclinici di sicurezza _____	63

4.2.4	<i>Informazioni farmaceutiche</i>	63
4.2.4.1	Elenco eccipienti	63
4.2.4.2	Periodo di validità	63
4.2.4.3	Precauzioni particolari per la conservazione	64
4.2.4.4	Natura e contenuto del contenitore	64
4.2.5	<i>Istruzioni pratiche per l'utilizzo del medicinale</i>	64
4.2.5.1	Preparazione della penna	65
4.2.5.2	Controllo del flusso (solo al primo utilizzo di ogni dispositivo)	65
4.2.5.3	Preparazione della dose	65
4.2.5.4	Somministrazione	65
4.2.5.5	Dopo l'iniezione	66
4.3	WEGOVY®	66
4.3.1	<i>Inquadramento regolatorio e regime di rimborsabilità di Wegovy® (semaglutide)</i>	66
4.3.1.1	Autorizzazione all'immissione in commercio	66
4.3.1.2	Classificazione ai fini della rimborsabilità, regime prescrittivo e dispensazione	67
4.3.1.3	Accordi negoziali e condizioni economiche	67
4.3.2	<i>Caratteristiche del prodotto</i>	68
4.3.2.1	Nome del medicinale e composizione quali-quantitativa	68
4.3.3	<i>Informazioni cliniche</i>	70
4.3.3.1	Indicazioni terapeutiche	70
4.3.3.2	Posologia	70
4.3.3.3	Modalità di somministrazione del medicinale	71
4.3.3.4	Avvertenze e precauzioni d'impiego	72
4.3.3.5	Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione	72
4.3.3.6	Fertilità, gravidanza e allattamento	72
4.3.3.7	Effetti indesiderati	72
4.3.3.8	Dati preclinici di sicurezza	73
4.3.4	<i>Informazioni farmaceutiche</i>	74
4.3.4.1	Elenco eccipienti	74
4.3.4.2	Periodo di validità	74
4.3.4.3	Precauzioni particolari per la conservazione	74

4.3.4.4 Natura e contenuto del contenitore _____	74
4.3.5 Istruzioni pratiche per l'utilizzo del medicinale _____	75
4.3.5.1 Preparazione della penna _____	75
4.3.5.2 Somministrazione _____	76
4.3.5.3 Dopo l'iniezione _____	76
CAPITOLO 5 IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DI OZEMPIC® E WEGOVY® _____	77
5.1 INDICAZIONI CLINICHE _____	77
5.1.1 Diabete mellito di tipo 2 _____	77
5.1.2 Obesità _____	78
5.2 IMPATTO MEDIATICO DEL MEDICINALE _____	79
5.2.1 Ruolo dell'informazione, dei media digitali e costruzione della percezione pubblica _____	80
5.2.2 Conseguenze dell'impatto mediatico sull'uso del farmaco _____	80
5.3 IMPATTO SUL MERCATO FARMACEUTICO, PROBLEMI DI APPROVVIGIONAMENTO E CARENZA DEL FARMACO _____	81
5.3.1 Crescita delle prescrizioni ed espansione del mercato _____	81
5.3.2 Impatto economico e sostenibilità nei sistemi sanitari _____	82
5.3.3 Disuguaglianze di accesso e criticità dei sistemi sanitari _____	82
5.4 CONTRAFFAZIONE E NASCITA DI MERCATI PARALLELI _____	83
5.4.1 Origine e sviluppo dei mercati secondari non regolamentati _____	83
5.4.2 Diffusione del fenomeno e modalità di contraffazione _____	83
5.4.3 Implicazioni per la sicurezza e rischio per la salute pubblica _____	84
5.5 INTERVENTO DELLE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E NAZIONALI NEL CONTESTO DEL FENOMENO ASSOCIATO A OZEMPIC® E WEGOVY® _____	85
5.5.1 Inquadramento regolatorio di semaglutide e distinzione delle indicazioni terapeutiche _____	85
5.5.2 Gestione delle carenze e strategie di approvvigionamento _____	86
5.5.3 Contraffazione e tutela della catena di distribuzione _____	87
CAPITOLO 6 ASPETTI ETICI DI OZEMPIC® E WEGOVY® _____	88
6.1 IMPATTO ETICO DEI MEDICINALI A BASE DI SEMAGLUTIDE _____	88
6.1.1 Percezione del farmaco da parte della società _____	88
6.1.2 Principali dibattiti etici e implicazioni regolatorie e sanitarie _____	88

6.1.3 Dimensione etico-sociale dell'obesità e uso dei farmaci per la perdita di peso _____	89
6.2 BENEFICI E RAZIONALE CLINICO DELL'USO DELLA SEMAGLUTIDE NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ _____	90
6.2.1 Efficacia della semaglutide oltre la perdita di peso _____	90
6.2.2 Semaglutide come alternativa terapeutica alla chirurgia bariatrica: confronto rischio-beneficio _____	91
6.3 CRITICITÀ E LIMITI DELL'USO DELLA SEMAGLUTIDE NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ _____	93
6.3.1 Carenza di semaglutide per il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità con comorbidità _____	93
6.3.2 Bias e percezioni distorte sull'uso della semaglutide nel trattamento dell'obesità _____	94
CONCLUSIONE _____	96
BIBLIOGRAFIA _____	97

PREMESSA

Il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità rappresentano patologie di rilevanza globale e in continuo aumento, caratterizzate da un significativo impatto sulla salute pubblica e associate a elevata morbilità e mortalità. Nel corso degli anni, la ricerca farmacologica si è concentrata sullo sviluppo di terapie in grado di migliorare le condizioni dei pazienti, sia in associazione a modifiche dello stile di vita sia in contesti in cui queste non risultano sufficienti. Tuttavia, numerosi farmaci proposti in passato si sono dimostrati limitati sia in termini di efficacia terapeutica sia di sicurezza, rendendo il loro utilizzo a lungo termine poco giustificabile rispetto alle terapie già disponibili.

Negli ultimi anni, particolare attenzione è stata rivolta al ruolo delle incretine, da cui è derivata la messa a punto di diverse molecole innovative, tra cui gli agonisti del recettore per il GLP-1. Tra questi, la semaglutide ha rappresentato un vero e proprio punto di svolta nella gestione del diabete tipo 2, favorendo un aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente, la riduzione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico e la modulazione dell'appetito.

Il primo farmaco commerciale a base di semaglutide, Ozempic[®], inizialmente impiegato nella terapia del diabete mellito di tipo 2, ha successivamente trovato applicazioni off-label per la gestione del peso corporeo, dimostrandosi efficace e con un profilo di sicurezza favorevole rispetto ad altre opzioni terapeutiche e chirurgiche. Questo utilizzo ha determinato una rapida crescita della notorietà del farmaco, in particolare negli Stati Uniti, dove la pubblicità diretta al consumatore tramite canali ufficiali è concessa e anche attraverso i social media dove molte persone non qualificate, hanno raccontato la loro esperienza e hanno consigliato l'utilizzo del farmaco. Entrambi i fattori hanno contribuito a incrementare la domanda da parte dei pazienti obesi.

L'aumento della richiesta ha generato difficoltà di approvvigionamento, con conseguente carenza di Ozempic[®] per i pazienti diabetici di tipo 2. In risposta a

questa situazione, a partire dal 2023, l'EMA e successivamente l'AIFA hanno dichiarato lo stato di carenza del farmaco. Per far fronte alla disponibilità limitata in Italia nelle regioni con maggiore richiesta, la semaglutide è stata inserita nella Distribuzione per Conto (DPC), un sistema che consente la dispensazione tramite farmacie ospedaliere o territoriali, gestita da distributori autorizzati dall'azienda farmaceutica, con restrizioni sulla quantità prescrivibile per ricetta.

Nella seconda metà del 2024, in Italia è stato introdotto Wegovy[®], sempre a base di semaglutide, con indicazione specifica per la gestione dell'obesità. Questo nuovo prodotto ha permesso un miglioramento della gestione dell'approvvigionamento, pur mantenendo le limitazioni previste in precedenza.

La presente tesi si propone dunque di analizzare, attraverso una revisione della letteratura, le patologie correlate, i principali farmaci coinvolti, le strategie adottate dagli enti regolatori per fronteggiare la carenza e, infine, l'impatto etico e sociale dell'utilizzo di questi farmaci.

Capitolo 1

INTRODUZIONE ALLE PATOLOGIE

1.1 Diabete di tipo 2

1.1.1 Quadro di riferimento

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il diabete di tipo 2 un disturbo metabolico cronico caratterizzato da iperglicemia persistente, che nel lungo periodo può determinare danni sistemici all'organismo, coinvolgendo particolarmente il sistema cardiovascolare, la funzione visiva, renale e delle terminazioni nervose¹. Il 90% dei casi di diabete mellito è di tipo 2 e la condizione che si sviluppa è dovuta alla combinazione di due fattori: il deficit nella produzione di insulina da parte delle cellule β del pancreas e la resistenza dei tessuti nel rispondere agli stimoli apportati dall'insulina². Il rilascio di insulina e la sua azione devono essere finemente regolate per raggiungere la richiesta metabolica, nel momento in cui i meccanismi coinvolti in questo controllo vengono meno oppure il loro funzionamento viene perturbato si genera uno sbilanciamento metabolico che porta alla patogenesi del diabete di tipo 2¹.

La progressione del diabete di tipo 2 alimenta ulteriormente il deficit di produzione insulinica e l'insulino resistenza, accentuando lo squilibrio metabolico e peggiorando il quadro clinico del paziente. Studi clinici su larga scala hanno sottolineato il concetto di memoria metabolica, che descrive la persistenza delle complicanze associate dal diabete mellito di tipo 2 anche dopo il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico adeguato mediante interventi farmacologici³.

1.1.2 Epidemiologia

Secondo l'*International Diabetes Federation*, nel 2024 circa 589 milioni di adulti (11,1% della popolazione 20–79 anni) convivono con il diabete a livello globale; oltre il 90% dei casi è rappresentato dal diabete mellito di tipo 2, corrispondente a oltre 500 milioni di individui⁴.

Tradizionalmente viene considerato come un disturbo che colpisce principalmente adulti di mezza età ed anziani; tuttavia, l'esordio in età precoce è sempre più frequente. come riportato da uno studio condotto negli Stati Uniti d'America, l'incidenza tra gli adolescenti di 10-19 anni è aumentata in media del 4,8% annuo tra il 2002/03 e il 2011/12⁵.

Negli anni, il numero di individui affetti dalla patologia è continuato a crescere rapidamente; nel 2021 si stimano circa 537 milioni di adulti compresi nella fascia d'età tra i 20 e i 79 anni con diabete di tipo 2⁶. Parallelamente, il numero di decessi annuali attribuibili alla malattia colloca il diabete come la decima principale causa di morte a livello globale⁷

1.1.3 Fattori di rischio

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato da una serie di fattori di rischio di natura multifattoriale, tra cui componenti genetiche, metaboliche e ambientali che, interagendo tra loro, contribuiscono in modo determinante allo sviluppo della patologia. Sebbene i fattori di rischio non modificabili quali predisposizione genetica, storia familiare ed etnia siano caratteristiche innate e contribuiscano in modo significativo alla suscettibilità al diabete di tipo 2, numerose evidenze epidemiologiche hanno dimostrato che un intervento mirato sui principali fattori di rischio modificabili, quali obesità, scarsa attività fisica e dieta non salutare, può prevenire un'ampia proporzione dei casi di malattia^{8,9}.

1.1.3.1 *Obesità*

L'obesità (body-mass index [BMI] $\geq 30 \frac{Kg}{m^2}$) rappresenta il principale fattore di rischio per il diabete di tipo 2 e favorisce lo sviluppo di anomalie metaboliche associate alla resistenza insulinica. I meccanismi attraverso i quali l'obesità promuove l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 non sono ancora del tutto chiariti; tuttavia, si riconosce l'importanza del tessuto adiposo bruno, che genera calore tramite il disaccoppiamento della catena respiratoria, consentendo una rapida produzione di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa. Questo processo favorisce la rimozione dei trigliceridi plasmatici e previene l'accumulo di grasso in

eccesso in altre aree dell'organismo¹⁰, risultando fondamentale per migliorare la tolleranza al glucosio, la sensibilità insulinica e ridurre l'obesità¹¹.

Lo stile di vita sedentario costituisce un ulteriore importante fattore di rischio, diversi studi hanno evidenziato come i partecipanti in camminate per 2-3 ore a settimana oppure per almeno 40 minuti settimanali hanno ridotto del 34% e del 56% le probabilità di sviluppare il diabete mellito di tipo 2^{1,12}. Alla base di questi risultati si individuano tre principali benefici dell'attività fisica:

1. La contrazione delle cellule muscolari scheletriche aumenta il flusso sanguigno nei muscoli, potenziando l'assorbimento di glucosio dal plasma¹³.
2. L'attività fisica riduce il grasso intra-addominale, noto fattore di rischio per la resistenza insulinica¹⁴.
3. L'esercizio di intensità moderata migliora l'assorbimento del glucosio fino al 40%¹⁵.

In conclusione, l'attività fisica non solo migliora l'assorbimento di glucosio e la sensibilità insulinica, ma contribuisce anche a ridurre o persino ripristinare i processi di infiammazione e stress ossidativo, entrambi fattori predisponenti al diabete mellito di tipo 2¹³.

1.1.4 Fisiopatologia

Il diabete di tipo 2 si caratterizza fisiopatologicamente per un'alterazione dei meccanismi di feedback che regolano l'azione e la secrezione di insulina, determinando livelli di glucosio plasmatico anormalmente elevati. Alla base di questo squilibrio vi è la disfunzione delle cellule β pancreatiche. In condizioni fisiologiche, una riduzione dell'efficacia dell'insulina induce le cellule β a potenziare la secrezione insulinica per compensare il deficit e viceversa. Tuttavia, il prolungato aumento della richiesta funzionale può determinare un sovraccarico delle cellule β , compromettendone la capacità di risposta e portando progressivamente a disfunzione. Ne deriva una secrezione insulinica quantitativamente e qualitativamente inadeguata a garantire il mantenimento della glicemia entro valori fisiologici¹⁶. Parallelamente, l'insulino resistenza contribuisce

all'aumento della produzione epatica di glucosio e alla riduzione del suo utilizzo da parte di muscolo, fegato e tessuto adiposo. Sebbene la disfunzione β -cellulare rappresenti l'elemento piú severo di questo meccanismo patologico, la concomitanza di entrambi i fenomeni determina un'intensificazione dell'iperglicemia, accelerando la progressione del diabete mellito di tipo 2^{17,18}.

1.1.4.1 *Disfunzione delle cellule β pancreatiche*

Nei pazienti con diabete di tipo 2 si osservano diverse anomalie nella secrezione insulinica. In particolare, i livelli basali di insulina possono risultare significativamente elevati, fino a raddoppiare i valori considerati normali, verosimilmente come meccanismo compensatorio dell'organismo per contrastare l'iperglicemia¹⁶.

La secrezione fisiologica d'insulina prevede che il glucosio venga rapidamente captato dalle cellule β attraverso il trasportatore di glucosio 2 (GLUT2), dove viene fosforilato dalle glucokinasi, che rappresenta il passaggio limitante del metabolismo glucidico nelle cellule β . La successiva degradazione del glucosio porta alla formazione di piruvato, il quale, una volta trasportato nei mitocondri, prosegue il suo metabolismo favorendo la sintesi di ATP. L'ATP è essenziale sia per fornire l'energia necessaria al rilascio di insulina, sia per partecipare alla depolarizzazione della membrana cellulare. Il rapporto ADP/ATP attiva la proteina sulfonilurea receptor 1 (SUR1), che induce la chiusura del canale del potassio adiacente (K^+ inward rectifier [KIR] 6.2). La chiusura di questi canali modifica il potenziale di membrana e determina l'apertura dei canali del calcio, innescando così l'esocitosi dei granuli contenenti insulina preformata¹⁶.

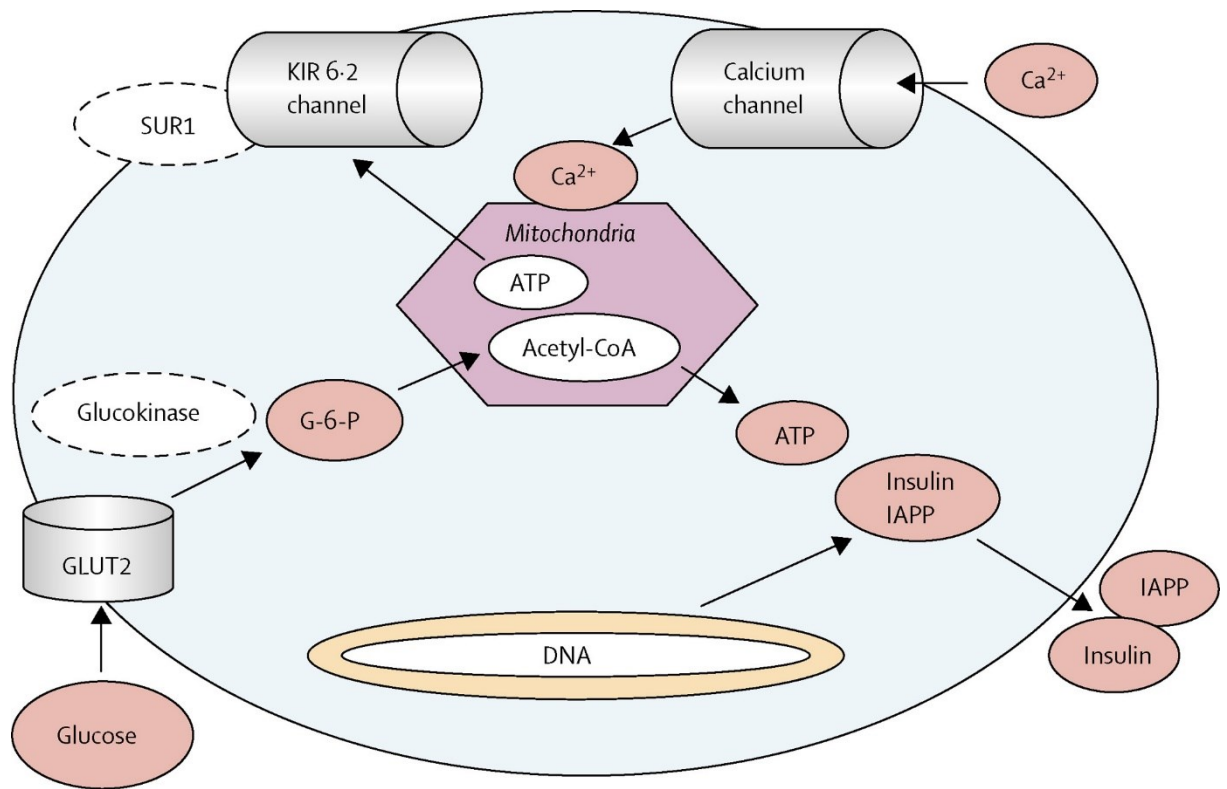


Figura 1. Rappresentazione schematica della secrezione insulinica indotta dal glucosio in condizioni fisiologiche¹⁶.

IAPP = polipeptide amiloide delle isole pancreatiche. G-6-P = glucosio-6-fosfato. CoA = coenzima A. GLUT2 = trasportatore di glucosio 2.

Il fenomeno per cui l'iperglicemia può compromettere la secrezione di insulina ha portato al concetto di tossicità da glucosio, secondo cui l'esposizione prolungata a livelli elevati di glucosio provoca danni irreversibili agli elementi cellulari coinvolti nella produzione insulinica^{19,20}. Nella maggior parte dei pazienti, questo meccanismo è responsabile del progressivo deterioramento della secrezione di insulina nel corso della malattia.

Nelle cellule β , il metabolismo ossidativo del glucosio genera naturalmente specie reattive dell'ossigeno (ROS), che in condizioni fisiologiche vengono neutralizzate da enzimi come catalasi e superossido dismutasi. Tuttavia, le cellule β presentano quantità limitate di glutazione perossidasi e degli altri sistemi proteici

che regolano il bilancio redox. Per questo motivo, l'iperglicemia è considerata un fattore chiave nell'aumentata produzione di ROS nelle cellule β , con conseguente danno alle componenti cellulari²⁰.

La perdita di pancreas *duodenum homeobox 1* (PDX-1), fattore di trascrizione critico dell'attività del promotore dell'insulina, è stata individuata come meccanismo fondamentale nello sviluppo della disfunzione β -cellulare. In aggiunta è stato identificato che le specie ROS sono in grado di aumentare l'attività del fattore di trascrizione NF- κ B, che può indurre l'apoptosi delle cellule β ¹⁶.

Negli ultimi anni è stato introdotto il concetto di lipotossicità, relativo alle cellule β . In pazienti obesi, indipendentemente dalla presenza di diabete, le concentrazioni di acidi grassi liberi non esterificati (FFA) risultano elevate a causa di un incremento della lipolisi negli adipociti. Studi acuti hanno evidenziato che gli acidi grassi possono stimolare temporaneamente la secrezione di insulina; tuttavia, dopo 24 ore essi ne inibiscono effettivamente il rilascio. Inoltre, in presenza di glucosio, l'ossidazione degli acidi grassi nelle cellule β viene inibita, determinando l'accumulo di acil-coenzima A a catena lunga²¹.

L'acil-coenzima A, a catena lunga può ridurre la secrezione insulinica aprendo i canali del potassio nelle cellule β . Un ulteriore meccanismo riguarda l'incremento dell'espressione della proteina disaccoppiante 2 (UCP-2), che provoca una ridotta sintesi di ATP e, di conseguenza, una diminuzione del rilascio di insulina. Infine, un altro processo rilevante sembra essere l'apoptosi delle cellule β , probabilmente mediata dalla sintesi di ceramidi indotta da acidi grassi o trigliceridi, oppure dalla produzione di ossido nitrico¹⁶.

1.1.4.2 ***Insulino resistenza***

La resistenza insulinica è definita come una condizione in cui la risposta biologica all'azione dell'insulina risulta ridotta, sia riguardo alla capacità del muscolo scheletrico di utilizzare il glucosio, sia rispetto al controllo della produzione endogena di glucosio, che avviene prevalentemente nel fegato. Nei soggetti con diabete di tipo 2 o con glicemia a digiuno alterata, la produzione endogena di glucosio risulta significativamente aumentata^{22,23}. Poiché tale

incremento si manifesta in presenza di iperinsulinemia, caratteristica soprattutto delle fasi iniziali e intermedie della patologia, emerge chiaramente che la resistenza epatica all'insulina costituisce il principale fattore responsabile dello sviluppo dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2¹⁶.

L'obesità e la sedentarietà rappresentano due fattori fortemente correlati con lo sviluppo della resistenza insulinica. Numerosi ormoni, citochine e substrati metabolici, tra cui gli acidi grassi liberi non esterificati (FFA) prodotti dagli adipociti, modulano l'azione dell'insulina, influenzando anche la funzionalità delle cellule β . Di particolare rilevanza è l'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo viscerale o sottocutaneo profondo, che determina la formazione di adipociti di grandi dimensioni, caratterizzati da una ridotta capacità dell'insulina di sopprimere la lipolisi. Tale condizione comporta un aumento del rilascio e della concentrazione circolante di FFA e glicerolo, fattori che contribuiscono a peggiorare la resistenza insulinica sia a livello muscolare che epatico²⁴.

1.1.4.3 *Meccanismi cellulari*

L'insulina esercita i suoi effetti metabolici pleiotropici legandosi a un recettore specifico sulla membrana cellulare. Il recettore, attraverso le proteine insulin receptor substrate (IRS) dotate di attività tirosin-chinasica, subisce fosforilazione, avviando così la cascata di segnalazione intracellulare a valle²⁵. Questo processo consente all'insulina di attivare numerose chinasi proteiche e lipidiche, promuovendo la traslocazione dei trasportatori del glucosio sulla membrana, la sintesi di glicogeno, proteine, mRNA e DNA nucleare, con effetti diretti sulla sopravvivenza e la proliferazione delle cellule.

1.1.4.4 *Fosforilazione e defosforilazione delle proteine IRS*

Nei casi di resistenza insulinica, uno o più meccanismi molecolari possono ostacolare la segnalazione insulinica. La fosforilazione delle tirosine sul recettore e sulle proteine IRS promuove normalmente risposte cellulari a valle, mentre la loro defosforilazione da parte delle protein-tirosina fosfatasi e la fosforilazione su

residui serina e treonina, spesso concomitante, ne riducono l'efficacia, contrastando così gli effetti positivi della fosforilazione tirosinica²⁶.

1.1.4.5 *Ruolo dei prodotti degli adipociti e dell'infiammazione*

L'espansione del tessuto adiposo viscerale compromette la cascata di segnalazione dell'insulina, in quanto determina un aumento del rilascio e dell'accumulo di acidi grassi liberi non esterificati (FFA) e di citochine infiammatorie, tra cui tumor necrosis factor α (TNF α) e interleuchina 6 (IL-6)^{27,28}. Gli FFA interferiscono con il metabolismo del glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo scheletrico e promuovono la gluconeogenesi epatica²⁹. Inoltre, essi attivano diverse chinasi cellulari, comprese isoforme atipiche della protein kinase C, incrementando i livelli intracellulari di diacilglicerolo, che a sua volta può stimolare le chinasi infiammatorie IKK e JNK, aumentando la fosforilazione su residui serina/treonina di IRS1 e compromettendo così la segnalazione a valle di IRS1 come descritto in precedenza³⁰⁻³². Inoltre, il TNF α potenzia la lipolisi negli adipociti, favorendo ulteriormente l'accumulo di FFA, ed esercita effetti negativi diretti sui percorsi di segnalazione dell'insulina³³.

Negli ultimi anni è stata messa in luce una stretta relazione tra le vie infiammatorie classiche e la resistenza insulinica. Il Nuclear factor κ B (NF- κ B) rimane normalmente inattivo legandosi al suo inibitore I κ B³⁴; quando I κ B viene fosforilato dalla chinasi IKK, NF- κ B viene rilasciato, trasloca nel nucleo e regola la trascrizione di numerosi geni coinvolti nella risposta infiammatoria. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'inibizione di IKK migliora iperglicemia e resistenza insulinica in modelli di diabete e obesità^{35,36}. Inoltre, la disattivazione genetica di IKK ha evidenziato come la resistenza insulinica nel muscolo scheletrico indotta da FFA possa essere normalizzata, con un incremento della fosforilazione tirosinica di IRS1 e il ripristino della cascata di segnalazione a valle³⁷. Questi dati suggeriscono che IKK rappresenti un potenziale target terapeutico per lo sviluppo di nuove strategie volte a contrastare la resistenza insulinica¹⁶.

1.1.5 Terapia farmacologica

I bersagli terapeutici dell'iperglicemia sono numerosi e ciascuna classe farmacologica interviene su specifici meccanismi d'azione con l'obiettivo di ottenere un miglior controllo del diabete di tipo 2. Un elemento centrale dell'approccio terapeutico consiste nella riduzione della resistenza insulinica che, oltre a generare effetti negativi immediati, contribuisce progressivamente al peggioramento del quadro clinico del paziente diabetico¹⁶.

1.1.5.1 *Tiazolidinedioni*

Questa classe di farmaci migliora la sensibilità all'insulina, contribuendo principalmente alla riduzione dei livelli glicemici, ma esercita effetti benefici anche sulla funzione vascolare, mitigando sia la dislipidemia sia i fenomeni infiammatori tipici del diabete di tipo 2³⁸. I tiazolidinedioni esercitano la loro azione principalmente sul tessuto adiposo attraverso l'attivazione dei recettori PPAR γ , influenzando sia il metabolismo sia la distribuzione del tessuto stesso. La ridistribuzione dei trigliceridi verso compartimenti sottocutanei meno attivi nella lipolisi contribuisce a ridurre i livelli circolanti di FFA³⁹. Inoltre, questi farmaci migliorano la sensibilità all'insulina modulando le concentrazioni di citochine pro-infiammatorie, come TNF α e interleuchina 6, e incrementando contemporaneamente i livelli di adiponectina, proteina con effetti insulin-sensibilizzanti e anti-infiammatori¹⁶. Un effetto collaterale di entità moderata associato all'uso dei tiazolidinedioni è l'incremento ponderale, probabilmente correlato alla stimolazione della differenziazione degli adipociti e all'accumulo di trigliceridi. Inoltre, l'attività agonista sui recettori PPAR γ può favorire la ritenzione di liquidi, con conseguente comparsa di edema periferico e lievi fenomeni di emodiluizione in alcuni pazienti⁴⁰.

1.1.5.2 *Metformina*

La metformina è considerata un farmaco antidiabetico ad alta efficacia, il cui effetto è indipendente dall'attività pancreatica e non interferisce quindi con l'insulina. Il suo principale bersaglio è il fegato, dove agisce riducendo la

produzione epatica di glucosio, contribuendo anche a migliorare gli esiti cardiovascolari⁴¹⁻⁴³. Pur avendo un effetto meno pronunciato rispetto ai tiazolidinedioni sulla resistenza insulinica e sui marcatori infiammatori, la metformina presenta il vantaggio significativo di limitare in parte l'aumento di peso comunemente osservato con terapie che stimolano la secrezione insulinica¹⁶.

1.1.5.3 *Gli inibitori della α -glucosidasi*

Gli inibitori della α -glucosidasi si sono rivelati efficaci nel moderare le fluttuazioni della glicemia e nel ridurre il rischio di insorgenza del diabete e delle patologie cardiovascolari ad esso associate⁴⁴.

1.1.5.4 *Derivati delle sulfoniluree*

Il bersaglio principale di questa classe farmacologica sono le cellule β pancreatiche, e il loro scopo è il controllo della glicemia mediante la modulazione della secrezione insulinica. Questi farmaci agiscono direttamente sui canali del potassio delle cellule β , favorendo un incremento nella produzione e nel rilascio di insulina¹⁶. Poiché il loro meccanismo d'azione consente l'attivazione anche a bassi livelli di glucosio plasmatico, il sistema non dispone di un'autoregolazione adeguata, esponendo così i pazienti al rischio di ipoglicemia, condizione potenzialmente grave quanto l'iperglicemia⁴⁵. Recentemente è stata introdotta la classe dei meglitinidi, comprendente farmaci come la nateglinide, che si lega al sito del recettore delle sulfoniluree 1 (SUR1), e la repaglinide, che si lega a un sito adiacente; entrambi favoriscono il rilascio di insulina. Tuttavia, questi farmaci non aumentano ulteriormente la secrezione insulinica nei pazienti già trattati con dosi massime di sulfoniluree. Grazie alla loro breve durata d'azione, presentano un rischio ridotto di ipoglicemia e risultano particolarmente indicati nei pazienti con funzionalità renale compromessa⁴⁵.

1.1.5.5 *L'insulina esogena*

L'impiego di insulina esogena riveste un ruolo cruciale nel potenziare gli effetti clinici di metformina e tiazolidinedioni, che altrimenti risulterebbero inefficaci in assenza di un'adeguata disponibilità di insulina⁴⁶. Pertanto, la terapia insulinica è

essenziale per il raggiungimento dei target glicemici nei pazienti con diabete di tipo 2. Come già evidenziato, l'insulina può essere somministrata da sola oppure in combinazione con farmaci orali insulin-sensitizzanti; tuttavia, l'associazione con questi ultimi può comportare eventi avversi significativi, rendendo necessario un attento monitoraggio specialistico durante il trattamento¹⁶.

1.1.5.6 *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)*

È stato concepito un nuovo approccio farmacologico volto a stimolare la secrezione insulinica, basato sul glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Questo ormone incretinico esercita effetti insulintropici dipendenti dai livelli di glucosio, favorisce la sopravvivenza e la funzionalità delle cellule β , rallenta la motilità intestinale e, più recentemente, è stato osservato un effetto positivo sul controllo del peso nei soggetti obesi, contribuendo complessivamente alla riduzione della glicemia. Tuttavia, il GLP-1 endogeno viene rapidamente inattivato dalla dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV), rendendo poco praticabile il suo impiego diretto a scopo terapeutico. Per ovviare a questo problema sono stati sviluppati analoghi resistenti alla DPP-IV e inibitori selettivi dell'enzima, attualmente nelle fasi finali di approvazione. Tra i principali analoghi si distinguono gli agonisti del GLP-1, una classe di farmaci che negli ultimi anni ha trasformato profondamente l'approccio terapeutico nel trattamento del diabete di tipo 2⁴⁷.

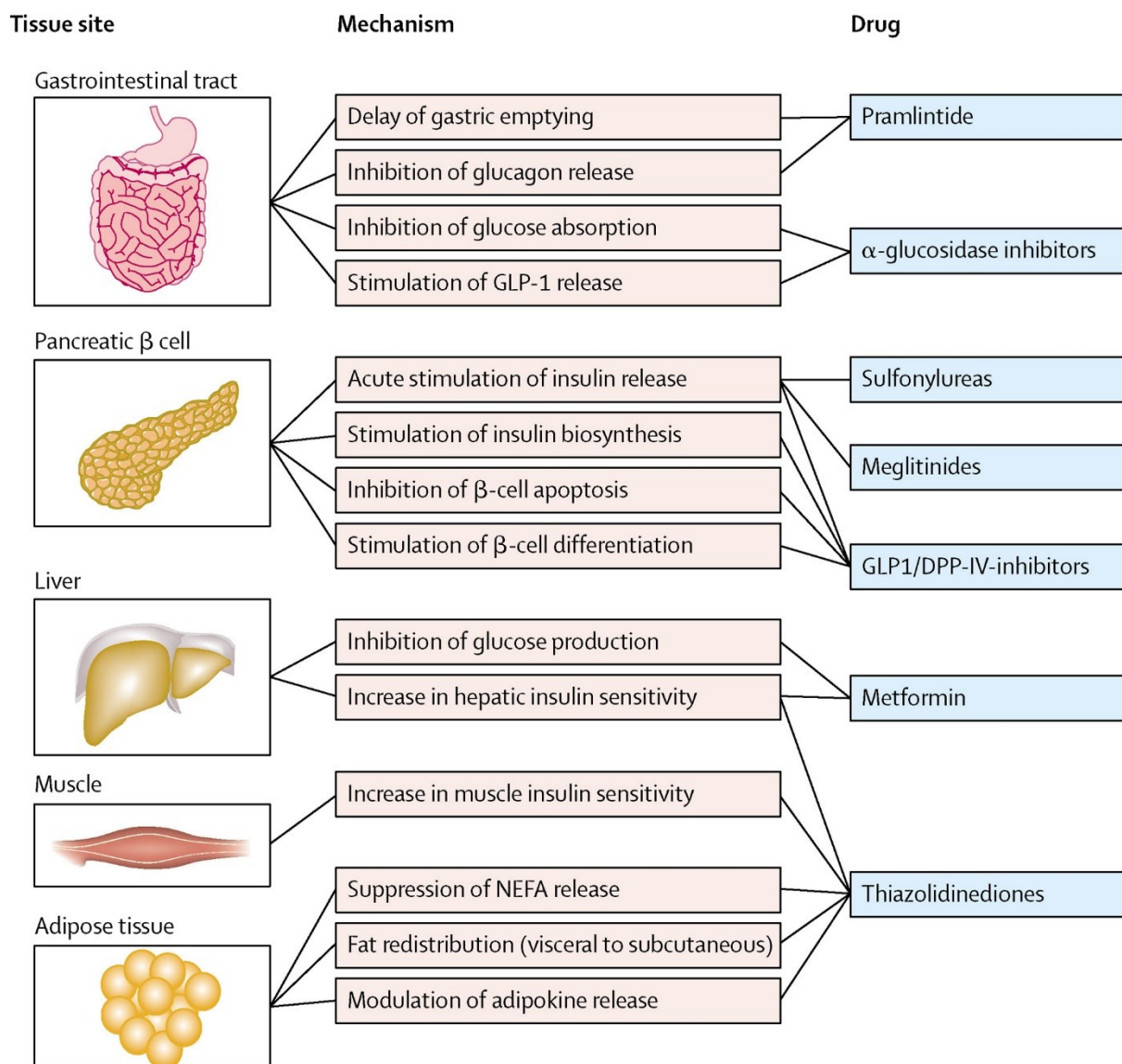


Figura 2. Trattamento farmacologico dell'iperglicemia in base al sito d'azione¹⁶.

1.2 Obesità

L'obesità è una condizione complessa e multifattoriale, caratterizzata da un accumulo eccessivo di grasso corporeo e da un andamento cronico e recidivante, che comporta effetti negativi sulla salute. La sua diffusione continua a crescere rapidamente, configurandosi come un'epidemia senza segnali concreti di rallentamento nel prossimo futuro. Un incremento dell'indice di massa corporea (BMI) costituisce un importante fattore di rischio per numerose patologie non trasmissibili, tra cui diabete, malattie cardiovascolari e disturbi muscoloscheletrici, determinando una riduzione significativa della qualità e dell'aspettativa di vita. La causa principale dell'obesità risiede in un persistente squilibrio energetico tra le calorie introdotte con l'alimentazione e quelle bruciate dall'organismo⁴⁸.

1.2.1 Quadro di riferimento

Negli ultimi cinquant'anni si è registrato un aumento globale significativo dei livelli di obesità. Una persona viene considerata obesa quando il suo indice di massa corporea (BMI, calcolato come il peso in kg diviso per il quadrato dell'altezza in m²) è pari o superiore a 30, mentre il sovrappeso corrisponde a valori di BMI compresi tra 25,0 e 29,9⁴⁸. Attualmente, sovrappeso e obesità sono più diffusi rispetto al sottopeso e sono associati a un maggior numero di decessi. Questo fenomeno coinvolge quasi tutte le regioni del mondo, fatta eccezione per alcune zone dell'Asia subsahariana e dell'Africa⁴⁹.

L'obesità aumenta il rischio di sviluppare numerose patologie associate a una maggiore mortalità, tra cui il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari, la sindrome metabolica, la malattia renale cronica, le dislipidemie, l'ipertensione, la steatosi epatica non alcolica, alcune forme di cancro, l'apnea ostruttiva del sonno, l'osteoartrite e la depressione⁵⁰. Oltre al suo impatto sulla salute pubblica, l'obesità rappresenta un notevole onere economico per i sistemi sanitari, con stime che indicano costi sanitari superiori del 30% rispetto a quelli sostenuti da individui con BMI nella norma⁵¹.

I processi che conducono all'obesità sono molteplici. Tradizionalmente, si riteneva che la causa principale fosse un accumulo di energia superiore a quella spesa dall'organismo, con l'eccesso calorico immagazzinato negli adipociti e l'ingrossamento di queste cellule come fattore determinante per lo sviluppo dell'obesità⁵². Tuttavia, studi più recenti hanno evidenziato che, oltre alla quantità di energia introdotta, rivestono un ruolo cruciale anche la qualità degli alimenti e la composizione dei nutrienti, influenzando sia il controllo del peso corporeo sia la prevenzione di malattie⁵³. Questo evidenzia l'importanza di preferire alimenti minimamente processati, ricchi di nutrienti essenziali, con un contenuto ridotto di zuccheri aggiunti e sale, un apporto bilanciato di grassi e privi di eccessivi additivi e conservanti.

Più recentemente sono emerse nuove evidenze eziologiche sui meccanismi responsabili dell'obesità, che includono le interazioni tra fattori genetici, epigenetici, ambientali e microambientali. Si sta progressivamente chiarendo come i circuiti cerebrali che regolano fame e sazietà siano influenzati dagli ormoni intestinali, dal tessuto adiposo e dal microbiota intestinale, oltre al contributo della disbiosi intestinale nello sviluppo dell'obesità e agli effetti della disfunzione del metabolismo di glucosio e lipidi sulla salute secondaria⁵⁴.

1.2.2 Epidemiologia

L'indice di massa corporea (BMI) è il criterio di riferimento indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per identificare e diagnosticare l'obesità⁵⁵. Questa condizione è riconosciuta quando il BMI risulta superiore a 30 e viene ulteriormente classificata in tre livelli di gravità: classe I (BMI 30,0–34,9), classe II (BMI 35,0–39,9) e classe III (BMI \geq 40)⁵⁶.

Tabella 1. Classificazione dell'obesità basata sull'indice di massa corporea e sulla circonferenza vita⁵⁷.

Condizione	BMI ($\frac{Kg}{m^2}$)	Rischio di malattia rispetto al peso e alla circonferenza vita normali; Uomini \leq 40 pollici (\leq 102 cm) Donne \leq 35 pollici (\leq 88 cm)
Normale	18,5 – 24,9	Normale
Sovrappeso	25,0 – 29,9	Aumentato
Obeso	30,0 – 34,9 (Classe 1)	Alto
	35,0 – 39,9 (Classe 2)	Molto alto
Estremamente obeso	\geq 40	Estremamente alto

Negli ultimi 45 anni la prevalenza globale di sovrappeso e obesità è raddoppiata e si stima che un terzo della popolazione mondiale presenti un eccesso ponderali. L'aumento dei tassi d'obesità considera entrambi i sessi e tutte le fasce d'età. La tendenza è a livello globale, ma numeri più attendibili risultano da studi in funzioni dell'area geografia, etnia e livello socioeconomico. Negli ultimi anni rispetto ai primi anni 2000, l'incremento del BMI ha registrato un leggero rallentamento, senza però essere in grado di invertire la tendenza⁵⁸.

1.2.3 Patogenesi

L'insorgenza dell'obesità è il risultato di molteplici fattori, tra cui i meccanismi che regolano il consumo energetico, il senso di fame e l'attività fisica. A questi si aggiungono ulteriori elementi complessi, come l'accesso ai servizi sanitari, le condizioni socioeconomiche e l'influenza combinata di predisposizioni genetiche e fattori ambientali.

1.2.3.1 Assunzione di cibo ed equilibrio energetico

Le attuali linee guida per la gestione dell'obesità si basano sul principio fisiologico secondo cui l'accumulo di grasso corporeo deriva da uno squilibrio tra le calorie ingerite e quelle bruciate. L'aumento della disponibilità di cibi altamente

calorici e gratificanti ha contribuito in modo significativo alla diffusione dell'epidemia di obesità⁵⁹. In uno studio di follow-up di 13 anni condotto su 3.000 giovani, è emerso che chi consumava regolarmente “fast-food”, quindi alimenti molto calorici e processati, pesava in media circa 6 kg in più e presentava circonferenze vita maggiori rispetto a chi ne consumava poco o per nulla. Questi individui mostravano inoltre una maggiore incidenza di problemi di salute legati al peso, come valori lipidici elevati e un rischio raddoppiato di sviluppare la sindrome metabolica⁶⁰.

Questi problemi possono essere ulteriormente accentuati in individui geneticamente predisposti all'accumulo di grasso, a causa di interazioni rilevanti tra i meccanismi omeostatici dell'organismo e i circuiti cerebrali della ricompensa⁶¹. Si è evidenziato che l'esposizione costante e il consumo regolare di alimenti e bevande ricchi di zuccheri e grassi possono alterare il comportamento umano, attivando i centri cerebrali della ricompensa e promuovendo un effetto con potenziale carattere di dipendenza⁶². Sebbene i circuiti cerebrali della ricompensa rappresentino un meccanismo plausibile, essi non spiegano il fenomeno in tutti gli individui. In ambito clinico, è quindi essenziale valutare in maniera sistematica tutti i fattori che influenzano l'assunzione di energia, il metabolismo e il dispendio energetico. Tuttavia, cercare di gestire l'obesità limitandosi a intervenire solo su questi aspetti comportamentali si rivela spesso inefficace, indicando che la comprensione dei meccanismi di regolazione energetica e delle interazioni tra apporto calorico, metabolismo e spesa energetica non è ancora completa⁶³.

1.2.3.2 *Familiarità e stile di vita*

La predisposizione all'obesità può essere influenzata da fattori genetici, ambientali e psicologici, con un ruolo centrale svolto dalla genetica familiare (propensione all'accumulo di grasso) e dallo stile di vita (abitudini alimentari scorrette o insufficiente attività fisica)^{64,65}. Uno studio osservazionale trasversale su 260 bambini, di età compresa tra 2,5 e 17,5 anni, ha evidenziato come la presenza di malattie cardiometaboliche e obesità nella famiglia costituisca un fattore di rischio significativo per lo sviluppo dell'obesità durante l'infanzia. In

particolare, un bambino con un genitore obeso ha tre volte più probabilità di diventare obeso da adulto, mentre se entrambi i genitori sono obesi, il rischio aumenta di dieci volte⁶⁶. Ulteriori studi prospettici hanno identificato vari fattori di rischio per l'obesità, tra cui fare spuntini tra i pasti, in particolare dopo cena, dormire meno di otto ore al giorno e consumare quotidianamente succhi, bevande gassate, dolci e alimenti ricchi di zuccheri⁶⁷.

Tuttavia, i genitori non sono gli unici responsabili dell'obesità infantile. È possibile intervenire su altri aspetti per promuovere l'adozione di sani stili di vita fin dall'adolescenza. Diventa quindi fondamentale valorizzare l'educazione fisica nei curricula scolastici e assicurare momenti dedicati a esercizio fisico e attività sportive⁶⁸. Un ostacolo a ciò è rappresentato dalle nuove tecnologie, come videogiochi e smartphone, che possono ridurre il tempo disponibile per il movimento e le attività all'aperto⁶⁹.

1.2.3.3 *Microbiota intestinale*

Le recenti ricerche sul microbiota intestinale hanno ampliato in modo significativo la comprensione del suo ruolo e delle sue interazioni con numerose condizioni patologiche, tra cui disturbi neurologici, malattie infiammatorie intestinali, malnutrizione, diabete, obesità e alcuni tipi di cancro. In condizioni di equilibrio, la comunità microbica dell'intestino garantisce una vera e propria "ridondanza funzionale", ovvero la capacità di diversi microrganismi di svolgere funzioni utili all'organismo ospite⁷⁰. Tra queste rientrano la regolazione del metabolismo di carboidrati e lipidi, la sintesi di vitamine e amminoacidi, la proliferazione delle cellule epiteliali, la modulazione ormonale, la degradazione di sostanze non digeribili; come gli oligosaccaridi del latte materno e i polisaccaridi vegetali, e la difesa contro i patogeni⁷¹. Quando questo equilibrio si altera, si verifica la cosiddetta disbiosi, una condizione che può contribuire allo sviluppo di processi dannosi per l'organismo; per questo motivo è essenziale preservare la salute della flora intestinale per ridurre il rischio di malattie più gravi.

Nel contesto dell'obesità, è noto che la fermentazione delle fibre e degli amidi nel tratto gastrointestinale inferiore, mediata dal microbiota, porta alla produzione

di acidi grassi a corta catena. Questi composti influenzano il rilascio di diversi ormoni e peptidi intestinali, tra cui GLP-1, GLP-2 e il peptide inibitore gastrico prodotto dalle cellule K. Nei soggetti obesi si osserva una riduzione degli enzimi coinvolti nelle vie di segnalazione del glucosio. Ciò suggerisce che modificazioni nella composizione microbica possano contribuire alle alterazioni enzimatiche riscontrate⁷².

1.2.4 Terapia non farmacologica dell'obesità

1.2.4.1 *Modificazioni dello stile di vita*

La prevenzione e il trattamento dell'obesità si fondano principalmente su uno stile di vita sano e un'alimentazione equilibrata⁵¹. Per le persone con obesità, si raccomanda una combinazione di dieta, attività fisica e interventi comportamentali per favorire la riduzione del peso corporeo⁷³. Nel breve periodo, si possono ottenere risultati significativi seguendo diete controllate nelle qualità e quantità degli alimenti⁷⁴, mentre per mantenere il peso nel lungo termine è necessario un adeguato livello di attività fisica e un costante supporto da parte di specialisti⁷⁵.

Poiché le scelte alimentari degli individui sono fortemente influenzate dall'ambiente circostante, è essenziale che le politiche pubbliche promuovano il consumo di cibi salutari, ne facilitino l'accessibilità e riducano la disponibilità di alimenti ad alto contenuto di zuccheri, grassi e sale. Un'attenzione particolare deve essere rivolta all'alimentazione dei bambini, garantendo un controllo sull'assunzione di cibi obesogeni, che possono sin dai primi anni di vita condizionare le loro condizioni di salute⁷⁶.

1.2.4.2 *Chirurgia bariatrica*

La chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione efficace per i soggetti con BMI \geq 40, oppure \geq 35 in presenza di comorbidità, che non riescono a perdere peso attraverso modifiche dello stile di vita o trattamenti farmacologici⁷⁷. Tra le principali procedure standard troviamo la diversione bilio-pancreatica, la gastrectomia a manica, il *bypass* gastrico a Y di Roux e il bendaggio gastrico regolabile, che offrono

benefici variabili sul profilo metabolico dei pazienti⁷⁸. Questi interventi hanno l'obiettivo di modificare il tratto digestivo per limitare l'assunzione calorica e ridurre la massa grassa. Uno studio del 2024 su 58 pazienti ha evidenziato una diminuzione del grasso viscerale di quasi il 60% dopo *bypass* gastrico a Y e gastrectomia a manica nell'arco di circa tre anni⁷⁹. Oltre alla perdita di peso, tali procedure apportano benefici significativi, tra cui la riduzione dell'infiammazione cronica legata all'obesità, la modulazione dei biomarcatori, effetti sul microbiota intestinale e la possibilità di remissione duratura del diabete di tipo 2^{80,81}. Tuttavia, l'intervento chirurgico comporta rischi ed effetti collaterali piuttosto frequenti, tra cui carenze nutrizionali (che possono portare ad anemia, osteoporosi, neuropatie, calcoli renali da ossalato di calcio e infertilità), emorragie, infezioni, aderenze intestinali, perdite anastomotiche, *dumping syndrome* (svuotamento rapido dello stomaco con conseguente nausea, diarrea, crampi addominali e ipoglicemia), reflusso biliare, ulcere gastriche e calcoli biliari⁸²; in rari casi, possono verificarsi complicanze fatali⁸³. Per questi motivi, la chirurgia bariatrica è indicata solo in pazienti selezionati nei quali i trattamenti meno invasivi non hanno dato risultati clinicamente soddisfacenti.

1.2.5 Terapie farmacologiche dell'obesità

La farmacoterapia è indicata per individui con un BMI ≥ 30 , o ≥ 27 se presenti comorbidità, che non riescono a ottenere una riduzione di peso significativa solo tramite modifiche dello stile di vita⁷⁷. L'obesità è stata oggetto di ricerca farmacologica per decenni, con farmaci inizialmente promettenti ma spesso ritirati a causa di problemi di sicurezza. Tra le classi più impiegate in passato troviamo amfetamine, ormoni tiroidei, dinitrofenolo e combinazioni di farmaci note come "Rainbow pill"⁸⁴. Altri trattamenti studiati includono disaccoppianti mitocondriali, agonisti serotoninergici, inibitori della lipasi, antagonisti dei recettori dei cannabinoidi e una crescente famiglia di peptidi gastrointestinali ottimizzati per uso farmacologico⁸⁵. Tuttavia, la maggior parte di questi farmaci non garantisce, a lungo termine e a dosi tollerabili, una perdita di peso media superiore al 10%

rispetto al placebo; inoltre, perdite di peso più marcate sono spesso associate a maggior rischio di effetti avversi acuti o cronici⁸⁴.

I farmaci anti-obesità agiscono principalmente su vie periferiche o centrali che regolano il bilancio energetico, raramente entrambe contemporaneamente. Per esempio, gli inibitori della lipasi come l'Orlistat[®] riducono l'assorbimento dei grassi alimentari, mentre i farmaci centrali aumentano la sazietà modulando i sistemi serotoninergico, noradrenergico o dopaminergico, bloccando il riassorbimento delle catecolamine o stimolando direttamente i recettori della sazietà nell'ipotalamo e nel sistema limbico. Altri farmaci aumentano la spesa energetica tramite termogenesi o lipolisi, favorendo così un deficit calorico che, se mantenuto, può portare a una significativa perdita di peso⁸⁴.

Nonostante i numerosi fallimenti storici, negli ultimi anni sono stati approvati farmaci più sicuri da utilizzare in combinazione con interventi comportamentali, migliorando i risultati di perdita di peso in molti pazienti. Negli Stati Uniti e in Europa sono approvati Orlistat[®] (inibitore della lipasi pancreatica), Naltrexone/Bupropione (antagonista dei recettori oppioidi/inibitore del riassorbimento di dopamina e noradrenalina), Liraglutide 3 mg e, più recentemente, Semaglutide 2,4 mg (agonisti del recettore GLP-1); negli USA è disponibile anche Fentermina[®]/Topiramato[®] (simpaticomimetico/anticonvulsivante) per uso a lungo termine⁸⁶. Tra questi, Semaglutide 2,4 mg rappresenta un caso significativo: in studi clinici di fase III ha portato a una riduzione media del peso corporeo del 14,9% dopo 68 settimane nei soggetti obesi o sovrappeso senza diabete, rispetto al 2,4% nel gruppo placebo, risultando generalmente ben tollerato, sebbene gli effetti collaterali tipici dei GLP-1, soprattutto gastrointestinali, possano comunque presentarsi⁸⁷.

Capitolo 2

AGONISTI DEI RECETTORI GLP-1

2.1 Introduzione e razionale farmacologico

Storicamente, la gestione del diabete mellito di tipo 2 è stata principalmente orientata al controllo della glicemia. Tuttavia, è ormai ampiamente riconosciuta l'importanza e la necessità di un approccio terapeutico più ampio, che comprenda non solo la riduzione dell'iperglicemia, ma anche il trattamento delle condizioni frequentemente associate, quali obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e altri fattori di rischio cardiovascolare. Di conseguenza, l'adozione di strategie terapeutiche multifattoriali risulta fondamentale per una gestione complessiva e integrata del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2⁸⁸. Nonostante le numerose opzioni terapeutiche proposte, il raggiungimento e il mantenimento di un adeguato controllo glicemico rappresentano ancora una sfida nella pratica clinica, anche a causa del rischio di effetti avversi, tra cui episodi di ipoglicemia e aumento ponderale.

Gli agonisti per il recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) si sono affermati come una classe farmacologica innovativa e di primaria rilevanza nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità. Tali molecole, strutturalmente e funzionalmente derivate dall'ormone incretinico GLP-1, ne riproducono gli effetti fisiologici attraverso l'attivazione selettiva del relativo recettore⁸⁹. In particolare, migliorano il controllo glicemico mediante l'aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente, l'inibizione della secrezione di glucagone e la riduzione della gluconeogenesi epatica⁹⁰. Inoltre, determinano una diminuzione dell'introito energetico attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'appetito⁹¹. La capacità di ridurre i livelli di HbA1c (emoglobina glicata) e, contemporaneamente, il peso corporeo, con un basso rischio di ipoglicemia, conferisce a questa classe farmacologica un ruolo centrale nella terapia moderna del diabete mellito di tipo 2. Tali evidenze indicano come questi farmaci non possano più essere considerati esclusivamente come terapia

ipoglicemizzante a carattere sintomatico, ma piuttosto come interventi terapeutici in grado di influenzare il decorso della malattia^{92,93}.

2.2 Storia degli agonisti del recettore del GLP-1

2.2.1 Le basi biologiche dell'approccio incretinico

La scoperta che pose le basi per gli studi che, anni più tardi, avrebbero condotto allo sviluppo farmacologico degli agonisti del recettore del GLP-1 risale al 1902, con l'identificazione della secretina, seguita successivamente da quella di altri ormoni gastrointestinali⁹⁴. Fu dimostrato che il chimo acido, una volta giunto nel duodeno, induceva il rilascio di un fattore circolante capace di stimolare la secrezione pancreatica, introducendo il concetto di regolazione ormonale tra intestino e pancreas.

Per diversi decenni tale fenomeno fu oggetto di studio, senza che ne venisse pienamente compreso il potenziale fisiopatologico e terapeutico. La svolta si verificò nel 1964, quando venne dimostrato che la somministrazione orale di glucosio determinava una risposta insulinica significativamente maggiore rispetto alla somministrazione endovenosa, a parità di concentrazione glicemica⁹⁵. Questa osservazione rese possibili l'identificazione dei cosiddetti ormoni incretinici glucosio-dipendenti, aprendo la strada alla comprensione del cosiddetto "effetto incretinico".

Nei primi anni '70 si registrò un ulteriore significativo avanzamento nel campo delle incretine, con l'identificazione del GIP mediante processi di purificazione e caratterizzazione molecolare. Questo peptide di 42 amminoacidi dimostrò la fondamentale proprietà di stimolare la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, confermandone il ruolo centrale nella regolazione della risposta metabolica al glucosio.

2.2.2 Scoperta e caratterizzazione biologica del GLP-1

Nel 1985, presso i laboratori di Novo Nordisk, venne identificato il GLP-1 come potente ormone incretinico⁹⁶. I ricercatori dimostrarono inoltre che tale ormone

esercitava molteplici effetti metabolici complementari, tra cui la soppressione della secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente, il rallentamento dello svuotamento gastrico e la promozione del senso di sazietà⁹⁷.

Tuttavia, negli anni successivi alla sua identificazione, il potenziale terapeutico del GLP-1 risultò fortemente limitato dalla scoperta della sua emivita estremamente breve⁹⁸. Fu infatti identificata la dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) come l'enzima responsabile della sua rapida inattivazione. Dal punto di vista strutturale, la presenza di un residuo di alanina in posizione 2 rendeva il peptide un substrato ideale per questo enzima ubiquitario, determinando un'emivita plasmatica di soli 5–10 minuti⁹⁹.

2.2.3 La nascita degli agonisti del recettore del GLP-1

La svolta che diede origine allo sviluppo dei farmaci appartenenti alla classe degli agonisti del recettore del GLP-1 derivò da una scoperta fortuita avvenuta nel 1992. Durante lo studio di peptidi bioattivi presenti nel veleno del mostro di Gila (*Heloderma suspectum*), venne identificato l'exendin-4, un peptide costituito da 39 amminoacidi dotato di proprietà biologiche analoghe al GLP-1¹⁰⁰. A differenza di quest'ultimo, l'exendin-4 è privo del residuo di alanina in posizione 2, elemento strutturale che nel GLP-1 rappresenta il sito di clivaggio per la dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Tale differenza strutturale conferì al peptide una maggiore resistenza alla degradazione enzimatica, determinando un'emivita più prolungata e rendendone possibile l'impiego terapeutico⁹⁷.

Riconosciutone il potenziale terapeutico, venne sviluppata la forma sintetica dell'exendin-4, successivamente denominata exenatide¹⁰¹. Gli studi preclinici e il successivo sviluppo clinico condussero all'approvazione del principio attivo da parte della Food and Drug Administration (FDA). Il 28 aprile 2005, con il nome commerciale Byetta[®], exenatide divenne il primo agonista del recettore del GLP-1 autorizzato per l'impiego clinico¹⁰². Tale risultato sancì in modo definitivo la validità dell'approccio incretinico nella gestione del controllo glicemico, ponendo le basi

per la successiva espansione e ottimizzazione di ulteriori molecole appartenenti alla medesima classe terapeutica.

2.2.4 Evoluzione delle formulazioni a lunga durata d'azione degli agonisti del recettore del GLP-1

A partire dal 2007, due importanti aziende farmaceutiche intrapresero percorsi distinti nello sviluppo di analoghi del GLP-1 a lunga durata d'azione, adottando strategie innovative di progettazione molecolare.

Novo Nordisk optò per un approccio basato sull'ingegneria proteica razionale, con l'obiettivo di ottenere analoghi umani del GLP-1 caratterizzati da proprietà farmacocinetiche migliorate. Liraglutide rappresentò il primo principio attivo sviluppato mediante tale strategia: la molecola fu progettata attraverso la sostituzione dell'arginina con lisina in posizione 34 e l'introduzione di una catena laterale di acido grasso C16. Questa modifica strutturale favorì il legame reversibile con l'albumina plasmatica, riducendo la clearance sistemica e determinando un prolungamento dell'emivita fino a circa 13 ore. L'approvazione da parte della FDA nel gennaio 2010 sancì liraglutide come il primo agonista del recettore del GLP-1 a somministrazione giornaliera¹⁰³.

Nel periodo compreso tra il 2012 e il 2014, Eli Lilly sviluppò dulaglutide adottando una strategia alternativa, basata sul legame covalente di due molecole modificate di GLP-1 alla porzione Fc dell'immunoglobulina G4 umana. La molecola risultante si configurò come una proteina di fusione di grandi dimensioni, caratterizzata da un'emivita di eliminazione di circa 90 ore, che rese possibile la monosomministrazione settimanale. Con l'approvazione regolatoria nel settembre 2014, la somministrazione settimanale degli agonisti del recettore del GLP-1 venne formalmente riconosciuta come nuovo standard terapeutico¹⁰⁴.

Nel 2015, Novo Nordisk sviluppò semaglutide introducendo ulteriori ottimizzazioni strutturali, tra cui la sostituzione dell'acido grasso C16 con un acido grasso C18, al fine di incrementare l'affinità di legame con l'albumina plasmatica. Tali modifiche consentirono di estendere l'emivita fino a circa 7 giorni. Gli studi clinici condotti sulla molecola evidenziarono risultati superiori sia in termini di

riduzione dell'emoglobina glicata sia di efficacia complessiva rispetto ai farmaci comparatori. Con l'approvazione della FDA nel dicembre 2017, vennero definiti nuovi parametri di riferimento in termini di efficacia per la classe degli agonisti del recettore del GLP-1¹⁰⁵.

Un ulteriore e significativo avanzamento si verificò nel 2019, quando Novo Nordisk sviluppò il primo analogo peptidico del GLP-1 per somministrazione orale, mediante la co-formulazione di semaglutide con sodio N-(8-[2-idrossibenzoil]ammino) caprilato (SNAC), un promotore dell'assorbimento in grado di facilitarne il passaggio a livello gastrointestinale¹⁰⁶. Tale innovazione rese possibile l'immissione in commercio della prima opzione orale efficace appartenente alla classe degli agonisti del recettore del GLP-1.

Oltre alla loro iniziale indicazione nel trattamento del diabete, gli agonisti del recettore GLP-1 hanno profondamente trasformato l'approccio terapeutico all'obesità, dimostrando al contempo rilevanti effetti di protezione cardiovascolare e renale e mostrando promettenti prospettive anche nell'ambito delle patologie neurodegenerative. Nonostante tali progressi, permangono tuttavia importanti criticità. Tra queste, assumono particolare rilievo la necessità di garantire un accesso equo e sostenibile a queste terapie, la riduzione dei costi attraverso lo sviluppo di strategie farmacologiche innovative e l'implementazione di programmi di sorveglianza a lungo termine volti a monitorarne attentamente il profilo di sicurezza, soprattutto alla luce della progressiva estensione del loro impiego a popolazioni sempre più ampie⁹⁷.

2.3 Meccanismo d'azione degli agonisti del recettore del GLP-1

2.3.1 Il peptide GLP-1: origine e ruolo fisiologico

Il GLP-1 è un ormone peptidico derivato dalla scissione enzimatica del proglucagone, a sua volta ottenuto dalla maturazione proteolitica del suo precursore, il preproglucagone. La sua sintesi avviene principalmente nelle cellule L localizzate nella mucosa intestinale del digiuno distale, dell'ileo e del colon; inoltre, è prodotto anche nelle cellule α delle isole pancreatiche e in specifici neuroni presenti nel nucleo del tratto solitario¹⁰⁷. L'ormone appartiene alla classe delle incretine ed è secreto in risposta all'assunzione di nutrienti e a stimoli di natura neuroendocrina.

Il GLP-1 svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della glicemia nell'uomo, contribuendo in maniera significativa al mantenimento dell'omeostasi glucidica. Tuttavia, la durata della sua azione biologica è estremamente breve, con un'emivita di circa 1–2 minuti¹⁰⁸, a causa della rapida degradazione operata dall'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), che ne determina la perdita dell'attività biologica¹⁰⁹.

2.3.2 Il recettore del GLP-1 (GLP-1R): struttura e distribuzione tissutale

Il recettore del GLP-1 (GLP-1R), appartenente alla famiglia dei recettori accoppiati a proteina G (GPCR), presenta un'elevata affinità e specificità per il GLP-1. Esso è localizzato prevalentemente sulla membrana cellulare di numerosi tipi cellulari presenti in diversi organi e tessuti dell'organismo¹¹⁰. Tra i distretti caratterizzati da una maggiore espressione di questo recettore si annoverano il pancreas, dove regola la secrezione di insulina e glucagone contribuendo al mantenimento dell'omeostasi glucidica; il sistema nervoso centrale, dove è implicato nel controllo centrale dell'appetito; il tratto gastrointestinale, in cui svolge un ruolo nella modulazione della motilità; e il sistema cardiovascolare. In quantità minori, il GLP-1R è espresso anche nei reni, nei polmoni e in altri tessuti periferici¹¹¹.

L'ampia distribuzione di tale recettore, unitamente al suo coinvolgimento in numerosi processi fisiologici, evidenzia il suo ruolo rilevante non solo nella regolazione del metabolismo glucidico, ma anche in molteplici funzioni metaboliche e sistemiche¹¹².

2.3.3 Attivazione del recettore GLP-1R e vie di segnalazione intracellulare

Come discusso in precedenza, la classe farmacologica degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) mima l'attività biologica del GLP-1 endogeno, svolgendo efficacemente le stesse funzioni fisiologiche dell'ormone e attivando il medesimo recettore attraverso analoghe vie di segnalazione intracellulari¹¹³.

Il GLP-1 avvia la propria cascata di segnalazione attraverso il legame con il recettore del GLP-1 (GLP-1R). In seguito al legame con il recettore, si verifica l'attivazione delle proteine G, che determina un aumento dei livelli intracellulari del secondo messaggero cAMP (adenosina monofosfato ciclico)¹¹⁴. L'incremento della concentrazione di cAMP induce l'attivazione della protein chinasi A (PKA), la quale promuove la sintesi e la secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche e, contemporaneamente, inibisce il rilascio di glucagone da parte delle cellule α pancreatiche¹¹⁵. Inoltre, il GLP-1 attiva anche la via di segnalazione fosfatidilinositolo-3-chinasi/protein chinasi B (PI3K/Akt), fondamentale per il mantenimento della sopravvivenza e della funzionalità delle cellule β pancreatiche. L'attivazione di questa via contribuisce infatti alla protezione delle cellule β dall'apoptosi, al miglioramento della trasduzione del segnale insulinico e all'aumento della sensibilità dei tessuti periferici all'insulina¹¹¹.

L'effetto sui tessuti periferici è mediato dall'attivazione della protein chinasi B (Akt), la quale promuove l'espressione e la traslocazione del trasportatore del glucosio GLUT4 verso la membrana cellulare, determinando un aumento dell'assorbimento cellulare di glucosio¹¹¹.

Inoltre, il GLP-1 potrebbe offrire potenziali benefici terapeutici anche in altri ambiti, tra cui la protezione cardiovascolare e neuronale¹¹⁶. Esso è infatti in grado di aumentare l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio nei tessuti muscolari e adiposi

e, a livello del sistema nervoso centrale, di ridurre l'appetito attraverso l'azione sui neuroni ipotalamici, influenzando così la regolazione della spesa energetica¹¹⁷.

2.3.4 Effetti fisiologici del sistema GLP-1

2.3.4.1 *Effetti pancreatici*

Il pancreas rappresenta il principale organo bersaglio dell'azione degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) nel trattamento del diabete. I recettori del GLP-1 (GLP-1R) sono localizzati prevalentemente sulle cellule β pancreatiche produttrici di insulina e nelle cellule α che secernono glucagone, mentre mostrano un'espressione significativamente più bassa nelle cellule acinose del pancreas esocrino¹¹².

Gli effetti funzionali a livello pancreatico comprendono sia la regolazione dell'omeostasi insulinica sia di quella glucagonica. In particolare, viene stimolata la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente, insieme a un'aumentata biosintesi di insulina, della glucochinasi e dei trasportatori del glucosio. Al contempo, gli agonisti del recettore del GLP-1 inducono anche una riduzione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone, determinando una conseguente diminuzione della produzione epatica di glucosio¹⁰³.

2.3.4.2 *Effetti gastrointestinali*

A livello gastrointestinale, l'espressione del recettore del GLP-1 (GLP-1R) è stata tradizionalmente attribuita ai neuroni del plesso mioenterico distribuiti lungo l'intestino. Tuttavia, evidenze scientifiche più recenti hanno dimostrato che i livelli più elevati di espressione del GLP-1R nell'intestino si osservano nelle ghiandole di Brunner, localizzate nel duodeno prossimale, e nei linfociti intraepiteliali intestinali^{118,119}.

Le ghiandole di Brunner sono note per la loro funzione di secrezione di muco, contribuendo alla lubrificazione e alla protezione della mucosa intestinale, mentre i linfociti intraepiteliali intestinali sono coinvolti nella regolazione della funzione di barriera dell'epitelio intestinale.

Si ritiene che molti degli effetti fisiologici mediati dall'attivazione del GLP-1R siano strettamente correlati all'attivazione dei neuroni del plesso mioenterico, attraverso i quali il GLP-1 esercita uno dei suoi principali effetti fisiologici, ossia la regolazione della motilità gastrointestinale. Inoltre, poiché il GLP-1 è stato suggerito come potenziale regolatore positivo della barriera intestinale, è possibile che esso eserciti la propria azione anche sulle ghiandole di Brunner e i linfociti intraepiteliali intestinali, stimolando la secrezione di muco e contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, con conseguente riduzione dei processi infiammatori e protezione nei confronti del danno intestinale^{119,120}.

2.3.4.3 *Effetti sul sistema nervoso centrale*

A livello del sistema nervoso centrale, il GLP-1 è sintetizzato principalmente da specifiche popolazioni neuronali che esprimono il suo precursore, il preproglucagone (PPG), localizzate nel nucleo del tratto solitario (NTS) del rombencefalo¹²¹. Da questa regione, i neuroni PPG proiettano verso numerose aree cerebrali caratterizzate dall'espressione del recettore del GLP-1 (GLP-1R). Tra le strutture che presentano una maggiore densità recettoriale si annoverano l'ipotalamo, il tronco encefalico e il nucleo del setto, regioni coinvolte nella regolazione dell'equilibrio energetico e dei comportamenti alimentari¹⁰³.

Alla luce della sua distribuzione e delle sue funzioni, il GLP-1 può essere considerato un vero e proprio neuropeptide, capace di modulare processi fisiologici rilevanti quali l'assunzione di cibo e la regolazione del peso corporeo¹²². Negli ultimi anni, numerose evidenze sperimentali hanno inoltre suggerito un possibile ruolo del GLP-1 come neuromodulatore con potenziali effetti neuroprotettivi. In questo contesto, l'attivazione del sistema GLP-1 è stata studiata in relazione a diverse condizioni neuropatologiche, tra cui malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, oltre che in contesti quali trauma cranico, ictus e alcuni disturbi psichiatrici, tra cui depressione, ansia e dipendenze^{123,124}.

2.3.4.4 *Effetti metabolici sistemici*

Nel complesso, l'integrazione degli effetti pancreatici, gastrointestinali e centrali mediati dal sistema GLP-1 si traduce in importanti conseguenze metaboliche sistemiche.

Gli effetti metabolici più rilevanti associati alla terapia con agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) riguardano il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione del peso corporeo¹²⁵. L'efficacia ipoglicemizzante di questi farmaci è comunemente valutata attraverso la diminuzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c); nei diversi studi clinici, la riduzione dell'HbA1c osservata varia generalmente tra circa 0,8% e 1,8%.

Oltre al miglioramento del profilo glicemico, i GLP-1RAs esercitano anche un significativo effetto sul peso corporeo. Tuttavia, la risposta al trattamento mostra una marcata variabilità interindividuale: in alcuni casi possono verificarsi aumenti ponderali modesti, mentre in altri soggetti si osservano riduzioni anche superiori al 15% del peso corporeo¹²⁶. Nella maggior parte dei pazienti, la perdita di peso indotta dal trattamento si manifesta nei primi 3–6 mesi di terapia e tende a mantenersi nel tempo qualora il trattamento venga continuato; al contrario, la sospensione della terapia è spesso associata a un recupero parziale del peso perso¹²⁷.

Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2D), la riduzione ponderale media osservata con i GLP-1RAs varia generalmente tra 0,3 e 6,3 kg, con effetti più pronunciati riportati per molecole come dulaglutide¹²⁸ e semaglutide¹²⁹.

Il meccanismo alla base della riduzione del peso corporeo è principalmente riconducibile alla diminuzione dell'introito calorico¹³⁰. I GLP-1RAs somministrati per via periferica possono infatti modulare i circuiti centrali della sazietà attraverso l'attivazione dei recettori GLP-1 presenti sulle terminazioni afferenti del nervo vago. I segnali generati vengono trasmessi verso strutture cerebrali coinvolte nella regolazione dell'equilibrio energetico, come l'ipotalamo e il tronco encefalico, contribuendo alla riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo¹³¹.

2.4 Sicurezza e tollerabilità degli agonisti del recettore del GLP-1

Gli effetti indesiderati più comunemente associati alla terapia con agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) interessano principalmente il tratto gastrointestinale e includono sintomi quali nausea, vomito, diarrea e stipsi. L'incidenza di questi eventi avversi tende a essere maggiore in alcune categorie di pazienti, tra cui soggetti anziani, individui con basso peso corporeo o con compromissione della funzione renale, nonché nei pazienti con abitudine tabagica attuale o pregressa¹²⁷.

Nella maggior parte dei casi, le manifestazioni gastrointestinali sono di entità lieve o moderata, mostrano una relazione con il dosaggio del farmaco e tendono a ridursi progressivamente con la prosecuzione del trattamento, senza compromettere l'efficacia del controllo glicemico.

Nel corso degli anni è stata inoltre ipotizzata una possibile associazione tra l'impiego dei GLP-1RAs e un aumento del rischio di pancreatite acuta o di neoplasie pancreatiche. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili, incluse diverse meta-analisi, non confermano in modo convincente tale relazione causale^{132,133}. Durante il trattamento può comunque essere osservato un incremento dei livelli sierici di enzimi pancreatici, come amilasi e lipasi. Per questo motivo, nei pazienti con fattori predisponenti alla pancreatite quali ipertrigliceridemia, consumo eccessivo di alcol o anamnesi positiva per pancreatite è generalmente raccomandato un uso prudente di questa classe di farmaci.

Un ulteriore aspetto di sicurezza riguarda la possibile comparsa di eventi avversi a carico della colecisti. Alcuni studi hanno infatti evidenziato una maggiore incidenza di condizioni come colelitiasi e colecistite nei pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1⁸⁷. Tale fenomeno potrebbe essere correlato all'effetto dei GLP-1RAs sulla motilità della colecisti, che può determinare un rallentamento dello svuotamento e un prolungamento del tempo di riempimento della stessa, favorendo così la formazione di calcoli biliari¹³⁴.

Capitolo 3

SEMAGLUTIDE

3.1 Razionale tecnologico e struttura

Lo sviluppo della semaglutide è stato guidato dall'esigenza di ottenere un analogo del GLP-1 capace di mantenere un profilo di attività farmacodinamica sovrapponibile a quello dell'ormone endogeno, superandone tuttavia le limitazioni farmacocinetiche. Il GLP-1 nativo, infatti, presenta un'emivita plasmatica estremamente breve, dovuta principalmente alla rapida degradazione enzimatica da parte della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) e alla veloce clearance renale, fattori che ne limitano fortemente l'impiego terapeutico. In questo contesto, la progettazione della semaglutide è stata orientata all'introduzione di specifiche modificazioni strutturali volte ad aumentare la stabilità metabolica della molecola e a prolungarne la permanenza in circolo. Tali strategie consentono di estendere significativamente l'emivita plasmatica del composto e di ridurre la frequenza di somministrazione, migliorando al contempo l'aderenza terapeutica del paziente.

La semaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$; PM 4113,58 g/mol) è un peptide costituito da 31 amminoacidi e presenta un'omologia di sequenza pari al 94% rispetto al GLP-1 endogeno, caratteristica che contribuisce a ridurre il potenziale immunogenico¹³⁵. Una delle principali modifiche strutturali che conferiscono al peptide una maggiore stabilità metabolica è rappresentata dalla sostituzione del residuo di alanina in posizione 8 con Aib (acido 2-aminoisobutirrico), che rende la molecola resistente alla degradazione enzimatica mediata dalla dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)¹³⁶.

Inoltre, il residuo di lisina in posizione 26 è stato acilato per consentire il legame con un diacido grasso C18 mediante un linker idrofilo costituito da γ Glu-2xOEG. Questa modifica strutturale consente di prolungare l'emivita sistemica della molecola, grazie all'aumentata affinità per l'albumina plasmatica e alla conseguente riduzione della clearance renale¹⁰³.

Analogamente a quanto osservato per altre molecole appartenenti alla classe degli agonisti del recettore del GLP-1, anche nella semaglutide il residuo di lisina in

posizione 34 del GLP-1 nativo è stato sostituito con un residuo di arginina. Tale modifica non determina variazioni significative sull'attività biologica o sull'efficacia del peptide; essa risulta invece funzionale all'ottimizzazione del processo di produzione della molecola, che avviene mediante una strategia di semi-sintesi a partire da un peptide ottenuto per via ricombinante¹³⁷.

3.2 Meccanismo d'azione

Come discusso nel capitolo precedente relativo agli agonisti del recettore del GLP-1, la semaglutide condivide il medesimo meccanismo d'azione caratteristico della classe farmacologica. Essa agisce infatti come agonista del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1R), mimando l'azione dell'ormone incretinico endogeno e promuovendo, in maniera glucosio-dipendente, la secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche, con contestuale riduzione della secrezione di glucagone e rallentamento dello svuotamento gastrico. Tali effetti contribuiscono complessivamente al miglioramento del controllo glicemico e alla riduzione dell'introito calorico.

Pur condividendo questo meccanismo generale con gli altri agonisti del recettore GLP-1, la semaglutide presenta alcune caratteristiche strutturali peculiari, descritte nel paragrafo precedente, che ne influenzano significativamente il profilo farmacocinetico. In particolare, le modifiche introdotte nella sequenza peptidica e la presenza della catena lipidica favoriscono il legame reversibile con l'albumina plasmatica e contribuiscono a prolungarne la permanenza in circolo.

Queste caratteristiche si traducono in una prolungata durata d'azione, una ridotta clearance renale e nella possibilità di una somministrazione meno frequente, generalmente settimanale nelle formulazioni sottocutanee. Tali proprietà farmacocinetiche, insieme alla buona stabilità della molecola e alla relativa facilità di sintesi, hanno contribuito a rendere la semaglutide uno degli agonisti del recettore GLP-1 di più recente sviluppo e di maggiore interesse clinico nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità.

3.3 Farmacocinetica

La farmacocinetica della semaglutide è caratterizzata da un assorbimento relativamente lento, un'elevata affinità per le proteine plasmatiche e una lunga emivita di eliminazione. Tuttavia, tali parametri farmacocinetici risultano fortemente influenzati dalla forma farmaceutica e dalla via di somministrazione adottata. In particolare, le diverse strategie formulative sviluppate per la somministrazione della semaglutide hanno lo scopo di superare le limitazioni intrinseche associate alla somministrazione dei peptidi terapeutici, quali la degradazione enzimatica nel tratto gastrointestinale e la scarsa permeabilità attraverso le membrane biologiche.

Attualmente la semaglutide è disponibile in formulazioni iniettabili per via sottocutanea a somministrazione settimanale e in una formulazione orale a somministrazione giornaliera, la cui realizzazione ha rappresentato un importante avanzamento tecnologico nel campo dei farmaci peptidici. In particolare, la formulazione orale utilizza un promotore di assorbimento, il Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC), che facilita il passaggio della molecola attraverso la mucosa gastrica proteggendola al contempo dalla degradazione enzimatica locale⁸⁸.

Le differenze tra queste formulazioni determinano variazioni rilevanti nei parametri farmacocinetici, tra cui la biodisponibilità, il tempo al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (Tmax), la variabilità interindividuale e le modalità di distribuzione sistemica del farmaco. Pertanto, l'analisi della farmacocinetica della semaglutide deve necessariamente considerare l'influenza delle diverse forme farmaceutiche, poiché le tecnologie di formulazione e la via di somministrazione rappresentano fattori determinanti nel modulare il comportamento farmacocinetico del principio attivo e, di conseguenza, il suo profilo di efficacia e sicurezza clinica¹³⁸.

Alla luce di tali considerazioni, nel presente elaborato l'attenzione sarà rivolta esclusivamente alla formulazione di semaglutide per somministrazione sottocutanea. Pertanto, le evidenze scientifiche e i dati clinici discussi nei capitoli

successivi faranno riferimento a studi condotti utilizzando tale via di somministrazione, al fine di garantire maggiore coerenza nell'analisi dei parametri farmacocinetici, dell'efficacia terapeutica e del profilo di sicurezza del farmaco.

3.3.1 Assorbimento e biodisponibilità

Sulla base di studi condotti su soggetti adulti sani, la somministrazione sottocutanea di una singola dose di semaglutide pari a 0,5 mg determina il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) entro un intervallo temporale compreso tra 24 e 56 ore¹³⁹.

Ulteriori studi di farmacocinetica, condotti secondo protocolli di titolazione progressiva della dose e concepiti per riprodurre fedelmente lo schema terapeutico adottato nella pratica clinica, prevedono la somministrazione settimanale di semaglutide secondo il seguente regime: 0,25 mg per le prime quattro somministrazioni, seguiti da 0,5 mg per ulteriori quattro settimane e successivamente da 1,0 mg per cinque somministrazioni consecutive¹⁴⁰. Nell'ambito di tali studi è stato osservato un tempo al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (T_{max}) sovrapponibile a quello riscontrato negli studi con dose singola, con valori compresi tra 33 e 36 ore dopo l'ultima somministrazione da 1,0 mg¹⁴¹.

Inoltre, i valori di C_{max} e dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) risultano sostanzialmente comparabili sia dopo la somministrazione di una singola dose di 0,5 mg sia dopo l'ultima dose di 1,0 mg nell'ambito dello schema di titolazione progressiva, suggerendo un profilo di esposizione sistemica coerente tra i differenti regimi di somministrazione¹⁴².

Infine, la biodisponibilità della semaglutide dopo somministrazione sottocutanea è stata stimata intorno al 94%, rappresentando la più elevata tra gli agonisti del recettore del GLP-1 attualmente disponibili¹⁴³.

3.3.2 Distribuzione

La semaglutide presenta un profilo farmacocinetico particolarmente favorevole, caratterizzato da un'elevata affinità di legame con l'albumina plasmatica. Questa

proprietà contribuisce in modo determinante alla prolungata permanenza della molecola in circolo e rappresenta uno degli elementi che distinguono la semaglutide all'interno della classe degli agonisti del recettore del GLP-1. Proprio il forte legame con l'albumina consente infatti di ottenere un'emivita prolungata e rende possibile la somministrazione del farmaco con un regime di dosaggio settimanale.

Studi in vivo condotti su modelli suini hanno dimostrato che, dopo somministrazione endovenosa, la semaglutide presenta un'emivita pari a circa 46,1 ore, un volume di distribuzione di 0,102 L/kg e una clearance corporea di 0,0016 L/h/kg. Tali parametri farmacocinetici risultano fortemente influenzati dal solido legame con l'albumina plasmatica, che contribuisce a ridurre la clearance della molecola e a prolungarne la permanenza nell'organismo¹⁴².

In seguito a somministrazione sottocutanea, il tempo medio di permanenza della semaglutide è pari a circa 63,6 ore¹⁴². Inoltre, negli studi preclinici non sono stati osservati effetti tossici correlati alla maggiore esposizione sistemica o al prolungato tempo di permanenza della molecola rispetto ad altri agonisti del recettore GLP-1.¹⁴⁴.

3.3.3 Metabolismo

Il metabolismo della semaglutide è stato investigato mediante uno studio di assorbimento, metabolismo ed escrezione (AME) condotto su sette volontari maschi sani, ai quali è stata somministrata una singola dose sottocutanea di semaglutide radiomarcata (³H]-semaglutide)¹³⁵.

L'analisi dei prodotti di biotrasformazione ha permesso di identificare sei principali metaboliti, denominati P1–P3 e P5–P7. Il composto indicato come P4 corrisponde invece alla molecola originaria radiomarcata (³H]-semaglutide), che rappresentava il costituente predominante nel plasma, con una quota pari all'82,6% del totale dei composti rilevati.

Dal punto di vista metabolico, la semaglutide viene degradata principalmente attraverso processi di scissione proteolitica dello scheletro peptidico, associati a reazioni di β -ossidazione che interessano la catena laterale dell'acido grasso. Nel

tempo si osserva una progressiva riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei metaboliti; infatti, a distanza di 28 giorni dalla somministrazione, nel plasma risultava rilevabile esclusivamente il composto parentale¹³⁵.

Nonostante l'identificazione di diversi prodotti di degradazione, il contributo specifico dei metaboliti della semaglutide all'efficacia terapeutica complessiva o all'eventuale comparsa di effetti avversi non è stato ancora completamente chiarito.

3.3.4 Escrezione

Nello stesso studio di assorbimento, metabolismo ed escrezione (AME) è stata inoltre valutata la via di eliminazione della semaglutide radiomarcata (³H]-semaglutide). L'analisi dei campioni biologici raccolti fino a 64 giorni dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 0,5 mg ha permesso di recuperare complessivamente il 75,1% della dose somministrata. Di questa quota, il 53% è stato rilevato nelle urine, il 18,6% nelle feci e il 3,2% nell'aria espirata.

L'analisi delle urine ha evidenziato la presenza della semaglutide immodificata insieme a 21 metaboliti differenti. Tuttavia, soltanto una piccola frazione della dose somministrata, pari al 3,1%, è stata identificata come farmaco immodificato (³H]-semaglutide). Tra i metaboliti individuati, P6 e P7 rappresentavano ciascuno circa il 14% della dose somministrata, mentre tutti gli altri erano presenti in quantità minori, non superiori all'1,8%¹³⁵.

La limitata quantità di farmaco immodificato eliminato per via urinaria suggerisce che la funzione renale abbia un ruolo marginale nella clearance della semaglutide e indica che, nella maggior parte dei casi, non sia necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale. Inoltre, l'analisi delle feci non ha evidenziato la presenza del farmaco immodificato.

3.4 Ruolo terapeutico della semaglutide

Il recettore del GLP-1 è coinvolto nella regolazione di numerosi processi metabolici fondamentali, tra cui il mantenimento dell'omeostasi energetica, il

controllo dell'appetito e del senso di sazietà, la modulazione della termogenesi, nonché la regolazione delle risposte infiammatorie e dello stress ossidativo¹⁴⁵. Gli effetti terapeutici della semaglutide sono in larga parte riconducibili alla capacità della molecola di attivare questo sistema di segnalazione e di modulare tali funzioni fisiologiche.

L'indicazione principale della semaglutide riguarda il trattamento del diabete mellito di tipo 2, in cui il farmaco contribuisce al miglioramento del controllo glicemico attraverso diversi meccanismi: stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente da parte delle cellule β pancreatiche, riduzione della secrezione di glucagone, rallentamento dello svuotamento gastrico e diminuzione dell'assunzione di cibo¹⁴⁰. Inoltre, le principali linee guida raccomandano l'impiego della semaglutide come terapia di prima scelta nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata o in presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), quali infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare¹⁴⁶. In questo contesto, i risultati dello studio SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*) hanno dimostrato una riduzione del 20% del rischio di MACE in adulti sovrappeso o obesi con ASCVD preesistente, anche in assenza di diabete¹⁴⁷.

Oltre al trattamento del diabete, la semaglutide ha acquisito un ruolo rilevante anche nella gestione dell'obesità. La formulazione iniettabile alla dose di 2,4 mg è infatti indicata per il trattamento cronico del peso corporeo nei soggetti obesi o sovrappeso, sia con diabete di tipo 2 sia in assenza della patologia⁸⁷. Nei pazienti con obesità, la somministrazione settimanale di semaglutide a tale dosaggio è associata a una riduzione media del peso corporeo di circa il 15%, accompagnata da miglioramenti dei principali parametri cardiometabolici e della funzionalità fisica¹⁴⁸.

Accanto agli effetti metabolici più noti, studi recenti hanno evidenziato ulteriori azioni biologiche della semaglutide. In particolare, il farmaco è in grado di migliorare la sensibilità insulinica inducendo l'espressione del trasportatore del

glucosio GLUT4 nei tessuti periferici sensibili all'insulina, come il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo. Sono stati inoltre descritti effetti antinfiammatori e una modulazione della biogenesi mitocondriale, con conseguente riduzione dello stress ossidativo^{149,150}. Ulteriori evidenze suggeriscono un ruolo nella regolazione dell'autofagia, un processo cellulare essenziale per la rimozione di componenti cellulari danneggiati e per il mantenimento dell'omeostasi cellulare, che può contribuire al fenomeno del *browning* del tessuto adiposo e ai processi di invecchiamento muscolare e sarcopenia frequentemente associati all'obesità¹⁵¹.

Nonostante queste evidenze, i meccanismi molecolari attraverso cui la semaglutide esercita i suoi effetti pleiotropici sulle diverse vie metaboliche coinvolte nelle complicanze dell'obesità e del diabete non sono ancora completamente chiariti. Molte delle conoscenze attualmente disponibili derivano infatti da studi preclinici, mentre le prove ottenute nell'uomo risultano ancora limitate.

3.4.1 Ruolo della semaglutide nell'insulino resistenza e nel controllo glicemico

Il sistema di segnalazione del GLP-1 presenta numerosi punti di interazione con le vie molecolari attivate dall'insulina. In condizioni fisiologiche, il legame dell'insulina al proprio recettore (IR) determina l'attivazione di una cascata intracellulare che coinvolge la fosforilazione dei substrati del recettore insulinico IRS-1 e IRS-2 sui residui di tirosina. Questo evento avvia una serie di segnali intracellulari che comprendono l'attivazione di diverse chinasi, tra cui la fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), la protein-chinasi A (PKA), la protein-chinasi C (PKC) e il *mammalian target of rapamycin* (mTOR). L'attivazione coordinata di queste vie favorisce la traslocazione del trasportatore del glucosio GLUT4 verso la membrana plasmatica, permettendo l'ingresso del glucosio nelle cellule e contribuendo alla riduzione della glicemia¹⁵².

Nei soggetti affetti da obesità tale sistema di regolazione può risultare compromesso a causa dell'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie, tra cui interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-1 β (IL-1 β) e fattore di necrosi tumorale α (TNF- α). Questi mediatori infiammatori attivano specifiche vie di segnalazione,

tra cui c-Jun N-terminal kinase (JNK) ed extracellular signal-regulated kinase (ERK), che interferiscono con la trasduzione del segnale insulinico^{150,153}. In particolare, l'attivazione di JNK favorisce l'insorgenza di resistenza insulinica, compromettendo la funzionalità della via IRS-1 e riducendo l'espressione del trasportatore GLUT4^{154,155}.

Gli effetti metabolici del GLP-1 e dei suoi agonisti recettoriali derivano dall'interazione con il recettore GLP-1R, un recettore accoppiato a proteina G espresso principalmente nelle cellule β pancreatiche. Il legame con il recettore determina l'attivazione dell'adenilato ciclasi e il conseguente aumento dei livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP), che a sua volta stimola l'attività della protein-chinasi A (PKA) e del fattore di scambio nucleotidico guanidinico regolato dal cAMP (EPAC2). Attraverso questi meccanismi, la semaglutide è in grado di potenziare la biosintesi e la secrezione insulinica glucosio-dipendente. Tale effetto coinvolge in particolare due importanti vie di segnalazione dell'insulina: la via PI3K/PKA/mTOR nelle cellule β pancreatiche e la via PI3K/AKT associata all'asse AMPK/SIRT1 nei tessuti periferici¹⁵⁶.

L'attivazione della via PI3K/PKA/mTOR determina a sua volta l'induzione del fattore inducibile dall'ipossia-1 (HIF-1), un regolatore trascrizionale che favorisce la secrezione insulinica glucosio-dipendente. Questo processo comporta una serie di eventi intracellulari che portano a un aumento della produzione di ATP. L'incremento della concentrazione di ATP provoca la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti, determinando la depolarizzazione della membrana cellulare, l'ingresso di ioni calcio e, infine, l'esocitosi delle vescicole contenenti insulina nelle cellule β pancreatiche¹⁵⁷. Inoltre, l'attivazione di HIF-1 mediata da mTOR, indotta dalla semaglutide, sembra contribuire a contrastare la degradazione del GLP-1 da parte della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), prolungando così la durata del segnale recettoriale e favorendo il mantenimento della secrezione insulinica¹⁴⁹.

Parallelamente, la via PI3K/AKT promuove la traslocazione del trasportatore GLUT4 alla membrana plasmatica delle cellule muscolari e degli adipociti,

umentando l'assorbimento di glucosio e contribuendo al miglioramento dell'omeostasi glicemica, anche attraverso meccanismi parzialmente indipendenti dall'insulina¹⁵⁸. L'attivazione di questa via è inoltre associata alla stimolazione della proliferazione delle cellule β pancreatiche, alla riduzione dei fenomeni apoptotici e al potenziamento della secrezione insulinica.

Infine, un ulteriore effetto metabolico rilevante della semaglutide consiste nella capacità di inibire la secrezione di glucagone da parte delle cellule α pancreatiche. Questa azione comporta una riduzione della gluconeogenesi epatica e contribuisce al mantenimento della stabilità dei livelli glicemici, in particolare nel periodo postprandiale¹⁵⁸.

3.4.2 Ruolo della semaglutide nell'obesità

Nel trattamento dell'obesità, oltre al ben noto effetto di riduzione dell'appetito e del conseguente introito calorico, la semaglutide sembra esercitare ulteriori effetti metabolici. Evidenze provenienti da studi clinici suggeriscono infatti un possibile coinvolgimento della molecola nei processi di differenziazione del tessuto adiposo, favorendo la formazione di tessuto adiposo bruno (*brown adipose tissue*, BAT) e promuovendo il fenomeno del *browning* ovvero la formazione del tessuto adiposo beige (beige adipocytes tissue, BeAT) dovuto alla conversione del tessuto adiposo bianco (*white adipose tissue*, WAT)¹⁵⁹.

3.4.2.1 Il ruolo della semaglutide nella regolazione dell'appetito

I recettori del GLP-1, ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale, svolgono un ruolo cruciale nella regolazione del senso di fame, della sazietà e del comportamento alimentare, contribuendo alla riduzione dell'introito energetico¹⁶⁰.

La semaglutide esercita un marcato effetto di riduzione del peso corporeo, mediato dalla stimolazione diretta dei neuroni anoressigeni, mediata da proopiomelanocortina (POMC) e *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART), induttori di sazietà; e dall'inibizione indiretta dei neuroni oressigeni, mediata da neuropeptide Y (NPY) e *agouti-related peptide* (AgRP), stimolatori dell'appetito; localizzati nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, struttura chiave nella

regolazione dell'appetito e dell'omeostasi energetica ^{161,162}. Tali popolazioni neuronali sono funzionalmente connesse al nucleo del tratto solitario, che trasmette all'ipotalamo i segnali periferici derivanti da variazioni nei livelli di nutrienti, ormoni e neuropeptidi ¹⁶³. Un mediatore fondamentale nella riduzione della sensazione di fame è rappresentato dalla leptina che, in interazione con il GLP-1, modula i circuiti di ricompensa e di avversione strettamente correlati alla regolazione della sazietà sopprimendo i neuroni oressigeni e stimolando i neuroni anoressigeni ¹⁶⁴.

È stato evidenziato come la leptina possa rappresentare un segnale biologico cruciale per il GLP-1, agendo in sinergia per ridurre l'assunzione di cibo e il peso corporeo e per aumentare il dispendio energetico ¹⁶⁵. In condizioni di incremento della massa adiposa, la leptina (prodotta prevalentemente dal tessuto adiposo sottocutaneo) si lega ai propri recettori (Lep-R) localizzati sui neuroni dell'ipotalamo e sui neuroni pre-proglucagone nel nucleo del tratto solitario, integrando il segnale del GLP-1 ed esercitando effetti anoressigeni, con soppressione dell'appetito, aumento della sazietà, incremento della termogenesi e del dispendio energetico, favorendo così la perdita di peso ¹⁶⁶. Mentre nei principali tessuti metabolici, la leptina svolge un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi glicemica, migliorando l'assorbimento del glucosio, la sintesi di glicogeno e l'ossidazione di glucosio e acidi grassi ¹⁶⁷.

Nel complesso la leptina modula l'azione insulinica andando ad aumentare la sensibilità insulina in particolare modo nel muscolo scheletrico e nel BAT, mentre nel WAT tali effetti risultano attenuati. Nei soggetti con obesità e diabete mellito di tipo 2 si osservano elevati livelli circolanti di leptina associati a leptino-resistenza, con marcata riduzione della trasduzione del segnale nei neuroni anoressigeni e della loro attività nel nucleo arcuato ¹⁶⁸.

3.4.2.2 *Funzioni del tessuto adiposo*

Il tessuto adiposo si distingue in due principali tipologie: il tessuto adiposo bruno (BAT), caratterizzato da funzione termogenica, e il tessuto adiposo bianco (WAT), deputato prevalentemente all'accumulo energetico ^{169,170}. È stato inoltre

descritto un terzo tipo di tessuto adiposo, noto come tessuto adiposo beige (BeAT), caratterizzato da proprietà intermedie tra quelle degli adipociti bruni e degli adipociti bianchi¹⁷¹.

Nel soggetto adulto, il BAT è presente in quantità limitata; tuttavia, pur rappresentando una piccola frazione del tessuto adiposo totale, svolge un ruolo metabolico rilevante, promuovendo la termogenesi attraverso l'ossidazione degli acidi grassi derivati dai trigliceridi. Studi condotti su modelli murini suggeriscono che il GLP-1 possa potenziare la funzione del BAT modulando l'attività del sistema nervoso simpatico mediante il legame con il recettore GLP-1R nel sistema nervoso centrale. In tal modo, il BAT potrebbe contribuire alla riduzione dell'insulino-resistenza e all'incremento del dispendio energetico¹⁷².

Il tessuto adiposo bianco (WAT) è ampiamente distribuito nell'organismo e svolge principalmente una funzione di deposito dell'energia in eccesso sotto forma di trigliceridi. Esso si distingue in due compartimenti principali: il tessuto adiposo viscerale (*visceral adipose tissue*, VAT) e il tessuto adiposo sottocutaneo (*subcutaneous adipose tissue*, SAT), localizzato al di sotto della cute¹⁷³.

Il SAT riveste un ruolo metabolico protettivo, in quanto consente l'accumulo dell'eccesso lipidico prevenendo il deposito di grasso a livello viscerale. È caratterizzato da adipociti di dimensioni inferiori e più numerosi rispetto a quelli del VAT, nonché da una maggiore sensibilità insulinica. L'incapacità del SAT di espandersi adeguatamente per lo stoccaggio dell'eccesso di lipidi rappresenta un fattore che favorisce la crescita ipertrofica e la disfunzione del WAT caratterizzata da infiltrazione macrofagica, fibrosi estesa, ridotta angiogenesi e ipossia cronica¹⁷⁴. Il VAT, al contrario, è strettamente associato allo sviluppo di insulino-resistenza e ai processi infiammatori del tessuto adiposo mediati da citochine quali TNF- α e IL-6¹⁷⁵.

3.4.2.3 Il fenomeno di *browning* e il ruolo della semaglutide

Il segnale indotto dalla semaglutide esercita un'azione regolatoria sul tessuto adiposo, modulando la differenziazione dei preadipociti verso il tessuto adiposo bruno (BAT) rispetto al bianco (WAT) e promuovendo attraverso il processo di

browning la conversione del WAT in adipociti beige (BeAT), caratterizzati da proprietà funzionali più simili a quelle del BAT¹⁷⁶.

L'integrazione di tali meccanismi determina un incremento della biogenesi mitocondriale e della capacità di ossidazione degli acidi grassi, con conseguente accelerazione del metabolismo e limitazione dell'aumento ponderale¹⁷².

Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili derivano prevalentemente da modelli preclinici ancora limitati, e le specifiche vie molecolari coinvolte necessitano di ulteriori approfondimenti.

Nell'obesità si osservano profonde alterazioni biologiche, caratterizzate da una compromissione della differenziazione dei precursori adipocitari e da un'espansione patologica del tessuto adiposo bianco (WAT), che va incontro a rimodellamento e sviluppo anomalo. Tali modificazioni contribuiscono alla disfunzione del tessuto adiposo, con comparsa di infiammazione e stress ossidativo, aumento della secrezione di adipochine e rilascio massivo di citochine pro-infiammatorie, instaurando un circolo vizioso che sostiene uno stato sistemico di insulino-resistenza¹⁵⁴. Inoltre, l'ambiente infiammatorio può favorire un'alterazione del processo di maturazione dei preadipociti, orientandoli verso un fenotipo simil-macrofagico. In questo contesto, l'impiego della semaglutide determina una significativa riduzione dell'attività macrofagica nel tessuto adiposo e una diminuzione dei livelli di mediatori infiammatori¹⁷⁷. Essa esercita inoltre un'azione antinfiammatoria diretta, probabilmente mediata dall'inibizione dell'espressione di fattori chiave coinvolti nei processi infiammatori del WAT¹⁷⁸.

3.5 Profilo di sicurezza ed effetti avversi della semaglutide

Molti degli effetti indesiderati rappresentano fenomeni di classe e risultano quindi condivisi tra i diversi agonisti del recettore del GLP-1. Gli effetti cosiddetti on-target degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) sono quelli direttamente correlati al loro meccanismo d'azione farmacologico e responsabili della riduzione dei livelli di glucosio nel sangue. Altri effetti osservati durante il trattamento possono invece essere considerati pleiotropici o off-target, oppure,

quando determinano manifestazioni cliniche indesiderate, configurarsi come eventi avversi¹⁷⁹.

3.5.1 Ipoglicemia

Poiché l'obiettivo principale della terapia con agonisti del recettore del GLP-1 è la riduzione dei livelli di glucosio nel sangue, si potrebbe ipotizzare un aumento del rischio di ipoglicemia. Tuttavia, questo evento si verifica relativamente raramente. Ciò è dovuto al fatto che questa classe di farmaci stimola la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, riducendo il rischio di un'eccessiva diminuzione della glicemia, rispetto l'insulina endogena¹⁸⁰.

Diversi studi clinici hanno confermato questa osservazione. Nello studio SUSTAIN-6, ad esempio, la frequenza di episodi di ipoglicemia severa o confermata da bassi livelli plasmatici di glucosio è risultata simile tra i pazienti trattati con semaglutide e quelli trattati con placebo¹⁸¹. Analogamente, nello studio SUSTAIN-4, gli episodi di ipoglicemia severa sono stati osservati solo nel 4–6% dei pazienti trattati con semaglutide e si sono verificati prevalentemente nei soggetti che assumevano contemporaneamente sulfoniluree¹⁸².

Nel complesso, il rischio di ipoglicemia associato alla semaglutide, risulta basso quando il farmaco viene utilizzato in monoterapia, mentre aumenta quando viene somministrato in associazione con insulina o sulfoniluree. Per questo motivo è generalmente raccomandata una riduzione della dose di tali farmaci prima o durante il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1¹⁸³.

3.5.2 Effetti avversi gastrointestinali

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati durante il trattamento con semaglutide, sono rappresentati da disturbi gastrointestinali, in particolare nausea, vomito e diarrea. In genere tali sintomi compaiono nelle prime 8–12 settimane di trattamento, in particolare durante la fase di titolazione della dose, e tendono a ridursi progressivamente nel tempo¹⁸⁴. Nella maggior parte dei casi si presentano con intensità lieve o moderata e risultano autolimitanti.

Negli studi clinici, l'incidenza di tali eventi nei pazienti trattati con semaglutide sottocutanea è risultata pari a circa 11,4–20% per la nausea, 4–11% per il vomito e 4,5–11,3% per la diarrea^{185–187}.

Nonostante tali disturbi siano generalmente di lieve entità, rappresentano la principale causa di interruzione della terapia negli studi clinici di fase 3, con percentuali che possono raggiungere circa il 12% dei pazienti. Dati simili sono stati osservati anche nella pratica clinica reale¹⁷⁹.

Le strategie di prevenzione e gestione di questi sintomi sono ancora limitate. È comunque raccomandata una titolazione graduale della dose, poiché dosaggi più elevati risultano associati a una maggiore frequenza di eventi gastrointestinali¹⁸⁸. Ai pazienti può inoltre essere consigliato di mangiare lentamente, ridurre le porzioni, interrompere l'assunzione di cibo al comparire del senso di sazietà ed evitare alimenti particolarmente ricchi di grassi¹⁸⁹.

3.5.3 Eventi avversi pancreatici: pancreatite e tumore pancreatico

Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono stati associati alla possibile insorgenza di pancreatite acuta e a un potenziale aumento del rischio di carcinoma pancreatico¹⁹⁰. Per questo motivo sono stati condotti numerosi studi di farmacovigilanza basati su database sanitari, che tuttavia hanno fornito risultati contrastanti.

Tali risultati possono essere influenzati dalla natura osservazionale di molti di questi studi e dalla presenza di fattori confondenti, poiché i pazienti candidati alla terapia presentano frequentemente fattori di rischio concomitanti per pancreatite, come obesità, lunga durata del diabete e trattamenti farmacologici concomitanti.

I trial cardiovascolari a lungo termine (CVOT) hanno fornito informazioni importanti sulla sicurezza della semaglutide. Nei programmi di studi clinici PIONEER e SUSTAIN, la pancreatite è risultata un evento relativamente raro e con frequenza simile tra i gruppi trattati con semaglutide e i gruppi di confronto^{181,191}.

Alla luce dei dati disponibili, sia la *Food and Drug Administration* (FDA) sia l'*European Medicines Agency* (EMA) hanno concluso che l'esistenza di

un'associazione causale tra farmaci incretinici e pancreatite o carcinoma pancreatico non è supportata dalle evidenze attualmente disponibili¹⁹².

3.5.4 Carcinoma tiroideo

Negli Stati Uniti, entrambe le formulazioni di semaglutide sono accompagnate da un *boxed warning* relativo al rischio di tumori delle cellule C tiroidee. Tale avvertenza si basa su dati provenienti da studi condotti su roditori e non è specifica della semaglutide, ma riguarda l'intera classe degli agonisti del recettore del GLP-1¹⁹³.

Negli studi clinici condotti sull'uomo, l'incidenza di neoplasie tiroidee è risultata molto bassa e non è stata osservata una chiara associazione con il carcinoma midollare della tiroide¹⁹⁴.

Tuttavia, poiché questa neoplasia è estremamente rara, le autorità regolatorie hanno richiesto ulteriori attività di farmacovigilanza. Negli Stati Uniti la semaglutide è controindicata nei pazienti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o con sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2)¹⁷⁹.

3.5.5 Eventi avversi a carico della colecisti

Un'altra categoria di eventi avversi associati agli agonisti del recettore del GLP-1 riguarda le patologie della colecisti. Una meta-analisi ha evidenziato un aumento del rischio di colelitiasi del 28% nei pazienti trattati con questi farmaci¹⁹⁵.

Negli studi clinici del programma SUSTAIN, eventi a carico della colecisti, in particolare colelitiasi, sono stati osservati in circa 1,4% dei pazienti trattati con semaglutide, rispetto all'1,9% nel gruppo placebo. Nel programma PIONEER, la colelitiasi è risultata più frequente nei pazienti trattati con semaglutide rispetto al placebo (0,6% vs 0,1%), mentre il rischio di colecistite è risultato simile tra i gruppi¹⁷⁹.

Il meccanismo alla base di questi eventi non è completamente chiarito. Inizialmente si riteneva che fossero principalmente legati alla perdita di peso indotta dal trattamento, ma è probabile che intervengano anche altri fattori, tra cui

una riduzione della motilità della colecisti e possibili alterazioni della composizione della bile¹⁹⁶.

3.5.6 Danno renale acuto

Alcuni report iniziali hanno suggerito una possibile associazione tra terapia con agonisti del recettore del GLP-1 e insufficienza renale acuta, probabilmente correlata alla disidratazione secondaria agli effetti gastrointestinali del farmaco¹⁹⁷.

Tuttavia, nei programmi di studi clinici SUSTAIN l'incidenza di insufficienza renale acuta è risultata simile tra i pazienti trattati con semaglutide e quelli trattati con placebo¹⁸¹. Al contrario, diversi studi cardiovascolari hanno evidenziato potenziali effetti nefroprotettivi, probabilmente mediati dal miglioramento dei fattori di rischio cardiometabolici¹⁹⁸.

3.5.7 Danno cardiovascolare

Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono associati a un moderato aumento della frequenza cardiaca¹⁹⁹. Nonostante ciò, gli studi cardiovascolari SUSTAIN-6 e PIONEER-6 non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori²⁰⁰.

Le cause di questo aumento della frequenza cardiaca non sono completamente chiarite. Alcuni studi suggeriscono un possibile effetto di vasodilatazione sistemica, ma i risultati disponibili sono ancora contrastanti.

È stato inoltre valutato l'effetto della semaglutide sull'intervallo QT, parametro elettrocardiografico associato al rischio di aritmie ventricolari. Studi clinici hanno dimostrato che la semaglutide sottocutanea, anche a dosi superiori a quelle utilizzate nella pratica clinica, non determina prolungamenti clinicamente significativi dell'intervallo QT²⁰¹.

3.5.8 Retinopatia diabetica

Nello studio SUSTAIN-6 è stato osservato un aumento delle complicanze della retinopatia diabetica nei pazienti trattati con semaglutide rispetto al placebo. Tuttavia, questo fenomeno sembra essere associato principalmente alla rapida

riduzione della glicemia nei pazienti con diabete di lunga durata e con valori elevati di emoglobina glicata²⁰².

È quindi raccomandata particolare cautela nei pazienti con retinopatia diabetica preesistente, e può essere opportuno eseguire una valutazione oftalmologica prima dell'inizio della terapia.

Capitolo 4

OZEMPIC® VS WEGOVY®

4.1 Introduzione a Novo Nordisk

La storia della moderna terapia del diabete è strettamente intrecciata con l'evoluzione scientifica e industriale di Novo Nordisk, azienda farmaceutica danese fondata nel 1923 a seguito della scoperta dell'insulina. Fin dalla sua fondazione l'obiettivo dell'azienda è stato quello di rendere accessibile un trattamento salvavita alle persone con diabete, questo permise all'azienda di contribuire in modo determinante alla diffusione e al perfezionamento dell'insulinoterapia in Europa e nel mondo.

Nel corso degli anni, l'azienda ha introdotto sul mercato numerose innovazioni nel trattamento del diabete, tra cui l'insulina NPH, una formulazione insulinica ad azione intermedia che ha consentito di ridurre la frequenza delle somministrazioni giornaliere; l'insulina umana sintetica; nonché lo sviluppo di dispositivi di somministrazione più pratici, come le penne insuliniche, volti a semplificare e migliorare l'aderenza terapeutica nei pazienti diabetici.

A partire dagli anni Duemila, l'azienda ha ampliato il proprio ambito di intervento concentrandosi sulle patologie metaboliche croniche, in particolare sul diabete mellito di tipo 2 e sull'obesità. In questo contesto sono emerse nuove classi farmacologiche, tra cui gli agonisti del recettore del GLP-1, che hanno condotto allo sviluppo della semaglutide, principio attivo alla base di Ozempic® e Wegovy®.

Tali farmaci rappresentano un esempio di integrazione tra innovazione biotecnologica, ricerca clinica avanzata e crescente attenzione ai bisogni terapeutici emergenti nell'ambito delle malattie metaboliche.

4.2 Ozempic®

4.2.1 Inquadramento regolatorio e regime di rimborsabilità di Ozempic® (semaglutide)

4.2.1.1 *Autorizzazione all'immissione in commercio Europea*

Ozempic®, contenente il principio attivo semaglutide è stato autorizzato all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata europea, prevista dal Regolamento (CE) n. 726/2004, che consente l'ottenimento di un'unica autorizzazione valida in tutti gli Stati membri dell'Unione europea²⁰³.

Il parere scientifico relativo a Ozempic® è stato adottato dall'*European Medicines Agency* (EMA) in data 9 novembre 2017, sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia derivanti dal programma di sviluppo clinico. L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa dalla Commissione Europea l'8 febbraio 2018, rendendo il farmaco disponibile a livello comunitario.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è l'azienda Novo Nordisk A/S, con sede legale in Novo Allé 1, 2880 Bagsværd, Danimarca²⁰⁴.

4.2.1.2 *Autorizzazione all'immissione in commercio italiana*

L'introduzione di Ozempic® nel mercato italiano ha richiesto ulteriori passaggi regolatori di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), tra cui la definizione del prezzo, del regime di rimborsabilità e delle condizioni di fornitura.

Tali aspetti sono stati disciplinati mediante determinazione AIFA dell'11 giugno 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana²⁰⁵, che ha consentito l'effettiva integrazione del medicinale nel sistema farmaceutico nazionale.

4.2.1.3 *Classificazione ai fini della rimborsabilità e regime prescrittivo*

Ai fini dell'inquadramento regolatorio di Ozempic® è opportuno distinguere tra il regime iniziale definito al momento dell'immissione in commercio, e gli aggiornamenti successivi legati all'introduzione di nuove formulazioni.

In fase iniziale, la determinazione AIFA dell'11 giugno 2019 ha collocato le confezioni originarie (0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg) in classe di rimborsabilità A, comprendente i medicinali essenziali e quelli destinati al trattamento di patologie croniche, per i quali è prevista la copertura economica da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per le indicazioni autorizzate. Contestualmente, tali formulazioni sono state classificate come medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa (RRL), ovvero vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti autorizzati, a seguito di diagnosi e definizione di un piano terapeutico²⁰⁵.

Successivamente, anche in relazione agli aggiornamenti regolatori intervenuti a partire dal 2022, il quadro di rimborsabilità e prescrizione è stato parzialmente modificato. In particolare, alcune nuove formulazioni (ad esempio il dosaggio da 2 mg e le confezioni multi-pack) sono state classificate in classe C, comprendente i medicinali non a carico del SSN e quindi interamente a carico del paziente. Parallelamente, il regime prescrittivo per tali presentazioni è stato riclassificato come prescrizione medica ripetibile (RR)²⁰⁶.

Alla luce di tali modifiche, il regime prescrittivo di Ozempic[®] risulta attualmente dipendente dalla specifica confezione e dal relativo AIC, variando da RRL per le formulazioni originarie a RR per alcune presentazioni introdotte successivamente.

4.2.1.4 *Regime di dispensazione*

Con l'immissione in commercio delle formulazioni di Ozempic[®], l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha definito anche le modalità di dispensazione del medicinale. In particolare, il farmaco è stato incluso nel Prontuario della distribuzione diretta (PHT), con erogazione attraverso le strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) oppure mediante il sistema della distribuzione per conto (DPC)²⁰⁵. Tale modello distributivo consente un controllo più stringente della spesa farmaceutica e dell'appropriatezza prescrittiva, risultando particolarmente indicato per medicinali innovativi o ad elevato impatto clinico ed economico.

Nel corso degli anni successivi alla sua introduzione, Ozempic® è stato oggetto di un utilizzo crescente, in parte associato anche a impieghi al di fuori delle indicazioni autorizzate (*off-label*). Questo ha determinato, in diverse fasi, situazioni di carenza del medicinale sul territorio nazionale, con conseguente intervento regolatorio da parte dell'AIFA.

Al fine di garantire la continuità terapeutica nei pazienti con indicazione approvata, l'AIFA ha adottato specifiche misure di contenimento, tra cui la limitazione della prescrizione a carico del SSN a un quantitativo sufficiente per un solo mese di terapia e la raccomandazione agli operatori sanitari di evitare fenomeni di accumulo non giustificato del farmaco²⁰⁷.

Inoltre, per far fronte alle carenze di approvvigionamento, è stata autorizzata in alcune circostanze l'importazione di confezioni provenienti da altri Paesi, nel rispetto delle normative vigenti, al fine di garantire la disponibilità del medicinale per i pazienti in trattamento²⁰⁸.

4.2.1.5 **Accordi negoziali e condizioni economiche**

Con la determinazione dell'AIFA dell'11 giugno 2019 sono stati definiti il prezzo "ex factory" e il prezzo al pubblico del medicinale. Il prezzo "ex factory" rappresenta il prezzo di cessione del farmaco da parte dell'azienda produttrice al sistema distributivo, mentre il prezzo al pubblico corrisponde al costo finale sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o dal cittadino.

Nell'ambito dell'accordo negoziale, sono stati previsti sconti obbligatori applicati al prezzo *ex factory* e destinati alle strutture pubbliche e private accreditate, in linea con le politiche di contenimento della spesa farmaceutica.

Gli accordi tra AIFA e l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio avevano durata definita di 24 mesi, al termine della quale sono stati oggetti di revisione sulla base di nuove evidenze cliniche, dati di utilizzo nella pratica reale (*real-world evidence*) e valutazioni economiche²⁰⁵.

Il quadro economico di Ozempic® è stato successivamente aggiornato anche in relazione all'introduzione della Nota AIFA 100 e alle rinegoziazioni intervenute negli

anni successivi, con l'applicazione di ulteriori condizioni economiche e sconti negoziali finalizzati a migliorare il rapporto costo-efficacia del trattamento e a garantire la sostenibilità della spesa a carico del SSN.

4.2.1.6 **Nota AIFA 100**

La Nota AIFA 100 si inserisce nel contesto della prescrizione e della rimborsabilità dei farmaci antidiabetici ed è stata introdotta con l'obiettivo di regolamentarne l'utilizzo nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, favorendo un accesso più appropriato e sostenibile alle terapie innovative. Tale Nota rappresenta un'evoluzione del modello prescrittivo, prevedendo la possibilità di prescrizione sia da parte dei medici di medicina generale sia degli specialisti autorizzati, superando il precedente modello basato esclusivamente sulla prescrizione specialistica per alcune classi di farmaci.

La prescrizione di Ozempic® a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è subordinata alla presenza in ricetta e al rispetto dei criteri clinici stabiliti dalla Nota, che individuano specifiche categorie di pazienti eleggibili al trattamento in base al profilo di rischio cardiovascolare, al grado di controllo glicemico e alle caratteristiche individuali del paziente. Inoltre, per la semaglutide, analogamente agli altri agonisti recettoriali del GLP-1, è prevista la compilazione obbligatoria di una specifica scheda di valutazione e prescrizione²⁰⁹.

4.2.2 **Caratteristiche del prodotto**

I contenuti del presente capitolo sono stati elaborati a partire dall'*European Public Assessment Report (EPAR)* relativo a Ozempic®, pubblicato dall'*European Medicines Agency (EMA)*²⁰⁴.

4.2.2.1 **Nome del medicinale e composizione quali-quantitativa**

- Ozempic® 0,25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (semaglutide)

1,5 mL (1,34 mg/mL): ogni millilitro di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide.

La penna preriempita contiene complessivamente 2 mg di principio attivo in 1,5 ml

di soluzione ed è progettata per l'erogazione di quattro dosi. Ciascuna dose fornisce 0,25 mg di semaglutide in 0,19 ml di soluzione.

- Ozempic® 0,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (semaglutide)

Per questo dosaggio, le formulazioni da 1,5 ml (1,34 mg/ml) e 3 ml (0,68 mg/ml) sono disponibili in confezioni contenenti 1 o 3 penne preriempite, con le seguenti caratteristiche:

1,5 ml (1,34 mg/ml): ogni millilitro contiene 1,34 mg di semaglutide. La penna contiene 2 mg di principio attivo in 1,5 ml ed è progettata per quattro dosi; ciascuna dose eroga 0,5 mg in 0,37 ml.

3 ml (0,68 mg/ml): ogni millilitro contiene 0,68 mg di semaglutide. La penna contiene 2 mg in 3 ml ed è progettata per quattro dosi; ciascuna dose eroga 0,5 mg in 0,74 ml.

3 ml (1,34 mg/ml): ogni millilitro contiene 1,34 mg di semaglutide. La penna contiene 4 mg in 3 ml ed è progettata per otto dosi; ciascuna dose eroga 0,5 mg in 0,37 ml.

Le diverse presentazioni della penna da 0,5 mg riflettono variazioni nella concentrazione della soluzione e nel numero di dosi contenute nel dispositivo.

- Ozempic® 1 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (semaglutide)

Per questo dosaggio, la formulazione da 3 ml (1,34 mg/ml) è disponibile in confezioni contenenti 1 o 3 penne preriempite, con le seguenti caratteristiche:

3 ml (1,34 mg/ml): ogni millilitro di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide. La penna contiene 4 mg in 3 ml ed è progettata per quattro dosi; ciascuna dose eroga 1 mg in 0,74 ml.

3 ml (2,68 mg/ml): ogni millilitro contiene 2,68 mg di semaglutide. La penna contiene 8 mg in 3 ml ed è progettata per otto dosi; ciascuna dose eroga 1 mg in 0,37 ml.

Le diverse presentazioni della penna da 1 mg riflettono variazioni nel numero di dosi contenute nel dispositivo.

- Ozempic[®] 2 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (semaglutide), confezione con 1 penna e confezione con 3 penne

Per questo dosaggio sono disponibili confezioni contenenti 1 o 3 penne preriempite, con le seguenti caratteristiche:

3 ml (2,68 mg/ml): Ogni millilitro di soluzione contiene 2,68 mg di semaglutide. La penna preriempita contiene 8 mg di principio attivo in 3 ml ed è progettata per l'erogazione di quattro dosi; ciascuna dose eroga 2 mg in 0,74 ml di soluzione.

Le confezioni sopra indicate corrispondono a quelle attualmente autorizzate e disponibili sul territorio italiano (aggiornato al 27/03/2026).

4.2.3 Informazioni cliniche

4.2.3.1 *Indicazioni terapeutiche*

Ozempic[®] è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato, in associazione a dieta ed esercizio fisico. Il medicinale può essere impiegato in monoterapia nei casi in cui l'utilizzo della metformina risulti inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni. In alternativa, può essere utilizzato in associazione ad altri medicinali antidiabetici.

4.2.3.2 *Posologia*

La posologia del farmaco prevede una titolazione progressiva della dose su base mensile. La terapia viene inizialmente avviata alla dose di 0,25 mg di principio attivo somministrata una volta alla settimana. Dopo 4 settimane, la dose deve essere incrementata a 0,5 mg una volta alla settimana. La dose di 0,25 mg non è da considerarsi una dose di mantenimento, ma rappresenta esclusivamente una fase iniziale della titolazione.

Successivamente, dopo ulteriori 4 settimane, al fine di ottimizzare il controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 1 mg una volta alla settimana. In maniera analoga, trascorse ulteriori 4 settimane di trattamento alla dose di 1 mg, è possibile procedere a un ulteriore incremento fino a 2 mg una volta alla settimana. Non è raccomandato superare la dose massima di 2 mg una volta alla settimana.

Qualora Ozempic[®] venga aggiunto a una terapia in atto a base di metformina, tiazolidinedioni e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), non risulta necessario modificare la posologia di tali principi attivi.

Al contrario, in caso di associazione con sulfaniluree o insulina, è raccomandata una riduzione graduale della dose di questi farmaci, da effettuarsi mediante un attento automonitoraggio della glicemia, al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia.

In caso di dimenticanza di una dose settimanale, si raccomanda di procedere alla somministrazione il prima possibile e comunque entro 5 giorni dalla dose omessa. Qualora siano trascorsi più di 5 giorni, la dose dimenticata deve essere saltata e la successiva deve essere somministrata nel giorno regolarmente pianificato, proseguendo secondo lo schema posologico abituale.

Eventuali modifiche del giorno di somministrazione sono consentite, a condizione che l'intervallo tra due dosi consecutive sia di almeno 72 ore.

4.2.3.3 *Modalità di somministrazione del medicinale*

Ozempic[®] è formulato per la somministrazione per via sottocutanea e può essere iniettato a livello dell'addome, della coscia o della parte superiore del braccio. Il sito di iniezione può essere variato senza necessità di aggiustamenti della dose.

Il medicinale non deve essere somministrato per via endovenosa né per via intramuscolare.

4.2.3.4 *Avvertenze e precauzioni d'impiego*

La semaglutide non deve essere utilizzata nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 né per il trattamento della chetoacidosi diabetica e non rappresenta un sostituto dell'insulina.

Gli effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale, quali nausea, vomito e diarrea, possono determinare disidratazione e, in rari casi, compromettere la funzionalità renale; risulta pertanto fondamentale informare adeguatamente i pazienti al fine di prevenire la perdita di liquidi.

Alla luce di segnalazioni di pancreatite acuta, in presenza di sintomi suggestivi è necessario interrompere il trattamento; qualora la diagnosi venga confermata, la terapia non deve essere ripresa. Particolare cautela è richiesta nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite.

Come già discusso, l'impiego di semaglutide in associazione con insulina o sulfaniluree comporta un aumento del rischio di ipoglicemia, riducibile mediante un adeguato aggiustamento della dose di tali farmaci.

Nei pazienti affetti da retinopatia diabetica è stato osservato un aumento del rischio di complicanze; è pertanto necessario un attento monitoraggio clinico. In tale popolazione, l'utilizzo della dose da 2 mg non è raccomandato.

4.2.3.5 *Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione*

La semaglutide determina un rallentamento dello svuotamento gastrico e può, pertanto, influenzare la velocità di assorbimento dei farmaci somministrati per via orale; di conseguenza, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con terapie orali, in particolare con medicinali che richiedono un rapido assorbimento a livello gastrointestinale.

Le interazioni farmacologiche osservate si sono tuttavia dimostrate clinicamente non rilevanti, pur potendo determinare variazioni nella velocità di assorbimento di alcuni medicinali.

4.2.3.6 *Fertilità, gravidanza e allattamento*

La semaglutide non deve essere impiegata durante la gravidanza. Studi preclinici condotti in vivo su modelli animali hanno evidenziato fenomeni di tossicità riproduttiva; i dati disponibili nell'uomo risultano limitati e non consentono di escludere tali rischi. Pertanto, in caso di gravidanza accertata o pianificata, il trattamento deve essere interrotto. Considerata la lunga emivita del farmaco, la sospensione della terapia deve avvenire almeno 2 mesi prima del concepimento.

Durante l'allattamento, l'uso di semaglutide non è raccomandato, in quanto non può essere escluso un potenziale rischio per il lattante.

Per quanto concerne la fertilità, non sono disponibili dati nell'uomo. Negli studi condotti su animali, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile, mentre nelle femmine sono state riscontrate lievi alterazioni del ciclo estrale e dell'ovulazione, associate alla perdita di peso.

4.2.3.7 *Effetti indesiderati*

Sulla base di otto studi clinici di fase III, che hanno coinvolto complessivamente 4.792 pazienti esposti a dosi fino a 1 mg di semaglutide, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse.

Ipoglicemia

La semaglutide in monoterapia non è associata a episodi di ipoglicemia grave. Il rischio aumenta in caso di associazione con sulfaniluree o insulina, mentre risulta molto basso quando utilizzata in combinazione con altri antidiabetici orali.

Reazioni gastrointestinali

Rappresentano gli eventi avversi più frequentemente osservati. Tali manifestazioni compaiono generalmente nei primi mesi di trattamento e risultano, nella maggior parte dei casi, di entità lieve o moderata e di natura transitoria. Esse sono dose-dipendenti e possono condurre alla sospensione della terapia in una minoranza di pazienti. Soggetti con basso peso corporeo o affetti da gastroparesi possono presentare sintomi di maggiore severità.

Pancreatite acuta

Si tratta di un evento non comune, con una frequenza simile a quella osservata nei gruppi trattati con farmaci di confronto o placebo negli studi clinici.

Retinopatia diabetica

Negli studi a lungo termine è stato osservato un aumento delle complicanze, in particolare nei pazienti con retinopatia preesistente e in trattamento insulinico.

Interruzione del trattamento

L'interruzione della terapia risulta più frequente rispetto al placebo, con un'incidenza fino a circa l'8,7%, principalmente a causa degli effetti indesiderati di natura gastrointestinale.

Reazioni in sede di iniezione

Tali reazioni risultano rare e generalmente di lieve entità; tra le più frequentemente riportate si annoverano eritema e rash cutaneo.

Frequenza cardiaca

È stato osservato un modesto aumento della frequenza cardiaca, generalmente compreso tra 1 e 6 battiti per minuto (bpm). In ulteriori studi a lungo termine condotti in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare, è stato rilevato un incremento superiore a 10 bpm.

Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)

Diversi studi epidemiologici suggeriscono che l'esposizione a semaglutide in adulti con diabete di tipo 2 è associata ad un aumento di circa due volte del rischio relativo di sviluppare NAION.

4.2.3.8 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo in termini di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Nei roditori sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee, considerati un effetto di classe degli agonisti del recettore del GLP-1, mediato da un meccanismo specie-specifico; la rilevanza clinica per l'uomo è ritenuta bassa, sebbene non possa essere completamente esclusa.

4.2.4 Informazioni farmaceutiche

4.2.4.1 Elenco eccipienti

La formulazione di Ozempic[®] comprende diversi eccipienti, ciascuno con specifiche funzioni tecnologiche e di stabilizzazione del prodotto. In particolare, sono presenti fosfato disodico diidrato, propilenglicole e fenolo.

Inoltre, il pH (7,4) della soluzione viene regolato mediante l'impiego di acido cloridrico e idrossido di sodio. La preparazione è infine completata con acqua per preparazioni iniettabili, che costituisce il veicolo della formulazione.

4.2.4.2 Periodo di validità

Prima del primo utilizzo, tutte le forme farmaceutiche di Ozempic[®], indipendentemente dal dosaggio contenuto, presentano una validità di 3 anni.

Dopo il primo utilizzo, la stabilità del medicinale varia in funzione della specifica presentazione. In particolare, Ozempic® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 2 mg nelle penne preriempite da 4 dosi presentano una validità di 6 settimane. Al contrario, le penne preriempite da 8 dosi di Ozempic® 0,5 mg e 1 mg mantengono la loro validità fino a 8 settimane.

4.2.4.3 *Precauzioni particolari per la conservazione*

Il medicinale deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e non deve essere congelato. Quando la penna non è in uso, è necessario conservarla con il cappuccio inserito, al fine di proteggere il medicinale dalla luce.

4.2.4.4 *Natura e contenuto del contenitore*

Il dispositivo è costituito da una cartuccia in vetro da 1,5 ml o 3 ml, sigillata a entrambe le estremità, integrata in una penna preriempita monouso. Quest'ultima è realizzata mediante l'impiego di materiali polimerici quali polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrile-butadiene-stirene.

In relazione al numero di dosi contenute nel dispositivo e al numero di penne presenti nella confezione, sono forniti gli aghi necessari per la somministrazione. In particolare, nel caso della penna preriempita singola da 4 dosi, sono inclusi 4 aghi corrispondenti al numero di somministrazioni previste, mentre nel caso della penna preriempita singola da 8 dosi sono forniti 8 aghi.

Analogamente, nelle confezioni contenenti 3 penne preriempite da 4 dosi ciascuna, sono inclusi complessivamente 12 aghi, corrispondenti al numero totale di somministrazioni previste (4 per ciascuna penna).

4.2.5 Istruzioni pratiche per l'utilizzo del medicinale

Per un corretto utilizzo della penna preriempita di Ozempic® è necessario seguire una serie di passaggi finalizzati a garantire un'appropriata e sicura somministrazione del farmaco.

4.2.5.1 Preparazione della penna

È fondamentale verificare il nome del medicinale e il dosaggio della penna, nonché controllare l'integrità del dispositivo e dell'ago in dotazione. Inoltre, è necessario assicurarsi che la soluzione sia limpida, incolore e priva di particelle visibili. L'ago deve essere avvitato correttamente dopo la rimozione del sigillo protettivo; successivamente, devono essere rimossi entrambi i cappucci (esterno e interno) prima dell'iniezione.

4.2.5.2 Controllo del flusso (solo al primo utilizzo di ogni dispositivo)

Prima della prima somministrazione è necessario verificare il corretto flusso della soluzione. A tal fine, il selettore della dose deve essere ruotato fino al simbolo di controllo del flusso e il pulsante di iniezione deve essere premuto fino al ritorno del contatore su "0".

La comparsa di una goccia sulla punta dell'ago conferma il corretto funzionamento del dispositivo. In caso contrario, è necessario ripetere la procedura o sostituire l'ago.

4.2.5.3 Preparazione della dose

La dose deve essere impostata ruotando il selettore fino a visualizzare il valore prescritto (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg), assicurandosi che esso sia perfettamente allineato con l'indicatore della dose.

4.2.5.4 Somministrazione

L'iniezione deve essere effettuata per via sottocutanea (addome, coscia o parte superiore del braccio). L'ago deve essere inserito nella cute secondo la tecnica corretta; successivamente, il pulsante d'iniezione deve essere premuto e mantenuto premuto fino al ritorno del contatore su "0". È necessario continuare a esercitare pressione e contare lentamente fino a sei per garantire la completa erogazione della dose, quindi estrarre l'ago dalla cute.

Un'estrazione precoce dell'ago può determinare una somministrazione incompleta del medicinale.

4.2.5.5 *Dopo l'iniezione*

Al termine della somministrazione, il cappuccio esterno deve essere riposizionato sull'ago, che deve essere successivamente rimosso e smaltito secondo le normative vigenti in modo sicuro. La penna deve quindi essere richiusa con il proprio cappuccio.

L'utilizzo di un ago nuovo per ogni iniezione è essenziale per prevenire contaminazioni, infezioni, ostruzioni e imprecisioni nel dosaggio.

1.2.5.6 *Precauzioni e raccomandazioni*

È fondamentale non condividere mai la penna o gli aghi tra pazienti. Il dispositivo deve essere conservato al riparo da luce, fonti di calore e congelamento. Non deve essere utilizzato qualora la soluzione appaia torbida o colorata. Inoltre, non si deve tentare di riempire, smontare o riparare la penna. Nei pazienti con deficit visivi è necessario il supporto di personale adeguatamente formato.

4.3 Wegovy®

4.3.1 Inquadramento regolatorio e regime di rimborsabilità di Wegovy® (semaglutide)

4.3.1.1 *Autorizzazione all'immissione in commercio*

Analogamente a quanto descritto per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.1.1), anche Wegovy® (semaglutide) è stato autorizzato mediante procedura centralizzata europea, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004²⁰³. L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa dalla Commissione europea nel gennaio 2022, a seguito della valutazione scientifica condotta dall'*European Medicines Agency* (EMA).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è l'azienda Novo Nordisk A/S, con sede legale in Novo Allé 1, 2880 Bagsværd, Danimarca²¹⁰

Analogamente a quanto descritto per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.1.2), nonostante l'autorizzazione a livello europeo, l'introduzione di Wegovy® nel

mercato italiano è subordinata alla definizione delle condizioni di prezzo e rimborsabilità da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Tali aspetti sono stati disciplinati mediante determinazione AIFA dell’25 marzo 2022, pubblicata nella Gazzetta Ufficia²¹¹, che ha consentito l’effettiva integrazione del medicinale nel sistema farmaceutico nazionale.

Inoltre, il medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale, ovvero fa parte di un programma ufficiale di sorveglianza rafforzata, allo scopo di raccogliere maggiori informazioni sulla sicurezza.

4.3.1.2 *Classificazione ai fini della rimborsabilità, regime prescrittivo e dispensazione*

L’introduzione di Wegovy[®] nel mercato italiano presenta alcune peculiarità rispetto a Ozempic[®]. Attualmente il medicinale risulta non rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed è classificato in classe C, con costo interamente a carico del paziente²¹².

Contestualmente, Wegovy[®] è classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica (RR) e rientra nei farmaci distribuiti tramite il canale convenzionato, ovvero la dispensazione avviene tramite le farmacie convenzionate senza coinvolgimento dei sistemi di distribuzione diretta o per conto, in quanto il farmaco non è rimborsato dal SSN²¹¹.

4.3.1.3 *Accordi negoziali e condizioni economiche*

A differenza di Ozempic[®], per il quale è stata condotta una negoziazione formale con l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ai fini della rimborsabilità, il medicinale Wegovy[®] non risulta attualmente oggetto di un accordo per l’inserimento nel regime di rimborsabilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

In questo contesto, il prezzo al pubblico è determinato liberamente dall’azienda, nel rispetto della normativa vigente, senza l’applicazione di sconti negoziali a carico del SSN.

Tale inquadramento riflette la diversa indicazione terapeutica del farmaco, approvato per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso in presenza di comorbidità, ambito per il quale il SSN italiano allo stato attuale, non prevede una rimborsabilità diffusa dei trattamenti farmacologici. Questo è dovuto anche alla potenziale ampiezza della popolazione eleggibile al trattamento, che potrebbe determinare un impatto significativo sulla spesa sanitaria.

Qualora in futuro venga avviato un processo negoziale, è verosimile che esso possa prevedere la definizione di criteri stringenti di rimborsabilità, l'introduzione di eventuali restrizioni prescrittive e l'applicazione di meccanismi di contenimento della spesa, quali sconti obbligatori o accordi di rimborso condizionato (*managed entry agreements*), analogamente a quanto avviene per altri farmaci innovativi.

4.3.2 Caratteristiche del prodotto

I contenuti del presente capitolo sono stati elaborati a partire dall'*European Public Assessment Report* (EPAR) relativo a Wegovy[®], pubblicato dall'*European Medicines Agency* (EMA)²¹⁰.

4.3.2.1 Nome del medicinale e composizione quali-quantitativa

Le confezioni attualmente autorizzate e disponibili sul territorio italiano (aggiornato al 27/03/2026), si dividono in due tipologie.

La prima è costituita da una penna preriempita monodose, confezionata in astucci contenenti quattro penne, ciascuna destinata a una singola somministrazione.

La seconda tipologia è rappresentata da una penna preriempita multidose, progettata secondo la tecnologia "FlexTouch"; analogamente a quanto descritto per Ozempic[®], la stessa penna viene utilizzata per più somministrazioni, mediante sostituzione dell'ago a ogni utilizzo.

Penna preriempita monodose

- Wegovy[®] 0,25 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 0,25 mg di semaglutide in 0,5 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 0,5 mg di semaglutide.

- Wegovy® 0,5 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 0,5 mg di semaglutide in 0,5 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 1 mg di semaglutide.

- Wegovy® 1 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 1 mg di semaglutide in 0,5 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 2 mg di semaglutide.

- Wegovy® 1,7 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 1,7 mg di semaglutide in 0,75 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 2,27 mg di semaglutide.

- Wegovy® 2,4 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 2,4 mg di semaglutide in 0,75 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 3,2 mg di semaglutide.

Penna preriempita, FlexTouch

- Wegovy® 0,25 mg FlexTouch soluzione iniettabile penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 1,0 mg di semaglutide in 1,5 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 0,68 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,25 mg.

- Wegovy® 0,5 mg FlexTouch soluzione iniettabile penna preriempita

1,5 ml: Ogni penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide in 1,5 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,5 mg.

3 ml: Ogni penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide in 3 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 0,68 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,5 mg.

- Wegovy® 1 mg FlexTouch soluzione iniettabile penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 4 mg di semaglutide in 3 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1 mg.

- Wegovy® 1,7 mg FlexTouch soluzione iniettabile penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 6,8 mg di semaglutide in 3 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 2,27 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1,7 mg.

- Wegovy® 2,4 mg FlexTouch soluzione iniettabile penna preriempita

Per questo dosaggio sono disponibili confezioni contenenti 1 o 3 penne preriempite, con le seguenti caratteristiche:

Ogni penna preriempita contiene 9,6 mg di semaglutide in 3 ml di soluzione. Un millilitro di soluzione contiene 3,2 mg di semaglutide. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 2,4 mg.

4.3.3 Informazioni cliniche

4.3.3.1 *Indicazioni terapeutiche*

Wegovy® è indicato negli adulti, in associazione a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica, per la riduzione e il mantenimento del peso corporeo in soggetti con indice di massa corporea (IMC) iniziale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesità) oppure $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso.

Inoltre, il medicinale è indicato anche negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, sempre in associazione a dieta ipocalorica e attività fisica, nei casi di obesità, definita da un IMC $\geq 95^{\circ}$ percentile per età e sesso, e in presenza di un peso corporeo superiore a 60 kg.

4.3.3.2 *Posologia*

Analogamente a quanto descritto per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.3.2), anche per Wegovy® la posologia prevede una titolazione progressiva della dose su base settimanale, sia negli adulti sia negli adolescenti di età pari o superiore a 12

anni. Il trattamento viene iniziato con una dose di 0,25 mg una volta alla settimana, che viene incrementata gradualmente nell'arco di circa 16 settimane fino al raggiungimento della dose di mantenimento pari a 2,4 mg di semaglutide somministrata settimanalmente.

La titolazione graduale rappresenta un elemento fondamentale nella gestione del trattamento, in quanto consente di migliorare la tollerabilità e ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati, in particolare quelli a carico del tratto gastrointestinale, quali nausea, vomito e diarrea.

Una volta raggiunta la dose di mantenimento di 2,4 mg/settimana, questa rappresenta la dose target raccomandata. Tuttavia, qualora il paziente non tolleri tale dosaggio, è possibile considerare il mantenimento di una dose inferiore. In presenza di effetti indesiderati significativi, può essere opportuno ritardare l'incremento posologico o ridurre temporaneamente la dose al livello precedentemente tollerato.

A partire da dicembre 2025, a seguito di un aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto in ambito europeo, nei casi selezionati e sulla base di una valutazione clinica individuale, "in alcuni adulti con IMC iniziale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ " può essere considerato un ulteriore incremento della dose fino a 7,2 mg/settimana. Tale approccio deve essere adottato con cautela, tenendo conto del profilo di sicurezza e della tollerabilità del paziente.

In presenza di terapia concomitante per il diabete mellito di tipo 2, può essere necessario un adeguamento del trattamento ipoglicemizzante al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia. In caso di dimenticanza di una dose, la gestione segue le stesse indicazioni previste per Ozempic[®], mantenendo la somministrazione settimanale e rispettando gli intervalli temporali raccomandati.

4.3.3.3 Modalità di somministrazione del medicinale

La modalità di somministrazione di Wegovy[®] è sovrapponibile a quella di Ozempic[®] (cfr. sottocapitolo 4.2.3.3). Tuttavia, nel caso della dose terapeutica più elevata (7,2 mg), è necessario effettuare tre somministrazioni consecutive da 2,4

mg ciascuna. Le iniezioni possono essere eseguite nella stessa area anatomica, purché i siti di iniezione siano distinti e distanziati di almeno 5 cm l'uno dall'altro.

4.3.3.4 Avvertenze e precauzioni d'impiego

Le avvertenze e precauzioni d'impiego risultano sovrapponibili a quelle già descritte per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.3.4).

In aggiunta, sono presenti indicazioni chiare sull'utilizzo di Wegovy®, che non deve essere impiegato come sostituto dell'insulina né in associazione con altri agonisti del recettore del GLP-1.

4.3.3.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione risultano in gran parte sovrapponibili a quelle già descritte per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.3.5), con alcune precisazioni aggiornate, evidenziando tuttavia che, pur modificando alcuni parametri farmacocinetici, tali variazioni non risultano clinicamente rilevanti.

4.3.3.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le indicazioni relative a gravidanza, allattamento e fertilità risultano sovrapponibili a quelle già descritte per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.3.6)

4.3.3.7 Effetti indesiderati

Sulla base di quattro studi clinici di fase III, che hanno coinvolto complessivamente 2.650 pazienti esposti a Wegovy®, sono state segnalate reazioni avverse in parte sovrapponibili a quelle osservate per Ozempic® (cfr. sottocapitolo 4.2.3.7) sebbene con incidenze generalmente più elevate e con la comparsa di ulteriori effetti indesiderati. Tale differenza può essere attribuita alla maggiore dose di mantenimento utilizzata. Di seguito vengono riportate le principali evidenze emerse.

Ipoglicemia

È stato osservato che la comparsa di episodi ipoglicemici, a differenza di quanto riportato negli studi condotti con Ozempic[®], può verificarsi sia in presenza sia in assenza di terapia concomitante con sulfoniluree, sebbene la frequenza risulti maggiore nei pazienti in trattamento combinato.

Reazioni gastrointestinali

Anche in questo caso, le reazioni gastrointestinali rappresentano gli eventi avversi più frequentemente osservati. I dati degli studi evidenziano un'incidenza maggiore, verosimilmente correlata all'impiego di dosi più elevate di semaglutide; tuttavia, la severità e la durata di tali eventi risultano sovrapponibili a quelle osservate negli studi precedenti.

Inoltre, una quota di pazienti ha manifestato episodi di stipsi, evento avverso che non era stato riportato negli studi precedentemente analizzati.

Perdita di capelli

Si tratta di un evento avverso comune, generalmente di lieve entità e caratterizzato da un decorso favorevole nel corso del trattamento. La perdita di capelli sembra inoltre essere correlata sia alla dose di semaglutide sia all'entità della perdita di peso.

Disestesia

Si tratta di eventi correlati a un'alterata sensibilità cutanea, quali parestesia, dolore cutaneo, ipersensibilità della pelle e sensazione di bruciore. Tali manifestazioni sono state segnalate negli studi clinici condotti con la dose terapeutica più elevata (7,2 mg), suggerendo una possibile relazione dose-dipendente. Gli eventi risultano generalmente di grado lieve o moderato e tendono a risolversi nel corso del trattamento.

4.3.3.8 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza sono completamente sovrapponibili a quelli evidenziati per Ozempic[®] (cfr. sottocapitolo 4.2.3.8)

4.3.4 Informazioni farmaceutiche

4.3.4.1 *Elenco eccipienti*

La formulazione di Wegovy[®] comprende diversi eccipienti in base al tipo di penna che si prende in considerazione.

La penna preriempita monodose presenta fosfato disodico diidrato e cloruro di sodio per rendere la soluzione isotonica.

Inoltre, il pH (7,4) della soluzione viene regolato mediante l'impiego di acido cloridrico e idrossido di sodio. La preparazione è infine completata con acqua per preparazioni iniettabili, che costituisce il veicolo della formulazione.

Mentre per la penna preriempita, *FlexTouch* li eccipienti risultano essere identici a quelli della formulazione di Ozempic[®] (cfr. sottocapitolo 4.2.4.1)

4.3.4.2 *Periodo di validità*

Anche per il periodo di validità è fondamentale differenziare le due formulazioni.

La penna preriempita monodose ha un periodo di validità di 2 anni e può essere conservata in ambiente non refrigerato fino a 28 giorni a una temperatura non superiore a 30°C.

Mentre la penna preriempita, *FlexTouch da 0,25 mg* prima del primo utilizzo 2 anni, mentre dopo il primo utilizzo 6 settimane. Per tutte le altre formulazioni della penna la validità prima dell'utilizzo è di 2 anni.

4.3.4.3 *Precauzioni particolari per la conservazione*

Il medicinale deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e non deve essere congelato.

La penna monodose deve essere conservata nella sua confezione, mentre la penna *FlexTouch* è necessario conservarla con il cappuccio inserito, al fine di proteggere il medicinale dalla luce.

4.3.4.4 *Natura e contenuto del contenitore*

La penna preriempita monodose è costituita da una siringa di vetro da 1 ml con ago attaccato, protezione rigida dell'ago e stantuffo di gomma.

La confezione è munita di 4 penne corrispondenti alle somministrazioni previste.

La penna preriempita, *FlexTouch* è costituito da una cartuccia in vetro da 1,5 ml o 3 ml, sigillata a entrambe le estremità, integrata in una penna preriempita monouso. Quest'ultima è realizzata mediante l'impiego di materiali polimerici quali polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrile-butadiene-stirene.

In relazione al numero di dosi contenute nel dispositivo e al numero di penne presenti nella confezione, sono forniti gli aghi necessari per la somministrazione. nel caso della penna preriempita singola da 4 dosi, sono inclusi 4 aghi corrispondenti al numero di somministrazioni previste; mentre, nelle confezioni contenenti 3 penne preriempite da 4 dosi ciascuna, sono inclusi complessivamente 12 aghi, corrispondenti al numero totale di somministrazioni previste (4 per ciascuna penna).

4.3.5 Istruzioni pratiche per l'utilizzo del medicinale

Per un corretto utilizzo della penna preriempita di Wegovy® è necessario seguire una serie di passaggi finalizzati a garantire un'appropriata e sicura somministrazione del farmaco.

In base alla penna che si ha a disposizione verranno fornite le seguenti indicazioni.

Penna preriempita monodose

4.3.5.1 Preparazione della penna

È fondamentale verificare la data di scadenza del prodotto, assicurarsi che la penna non sia stata utilizzata o danneggiata e che il medicinale non appaia opaco. Il dispositivo non deve essere utilizzato qualora uno di questi requisiti non sia soddisfatto.

Rimuovendo il cappuccio della penna, il dispositivo risulta già munito di ago e pronto per la somministrazione.

4.3.5.2 *Somministrazione*

L'iniezione deve essere effettuata per via sottocutanea (addome, coscia o parte superiore del braccio). L'ago deve essere inserito nella cute secondo la tecnica appropriata; successivamente, il pulsante di iniezione deve essere premuto saldamente e mantenuto in posizione fino a quando la barra gialla, visibile nella finestra di controllo della penna, completa la propria corsa e si arresta.

La somministrazione ha una durata di circa 5–10 secondi; un'estrazione precoce dell'ago può determinare una somministrazione incompleta del medicinale.

4.3.5.3 *Dopo l'iniezione*

Al termine della somministrazione, la penna deve essere considerata utilizzata e smaltita in conformità alle normative vigenti.

Penna preriempita, *FlexTouch*

Le istruzioni pratiche per questa formulazione risultano sostanzialmente sovrapponibili a quelle descritte per Ozempic[®] (cfr. sottocapitolo 4.2.5), in quanto il dispositivo è basato sulla medesima tecnologia. Di conseguenza, le modalità di utilizzo, somministrazione e smaltimento non presentano differenze rilevanti, garantendo uniformità nelle procedure di impiego.

Capitolo 5

IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DI OZEMPIC® E WEGOVY®

Per comprendere appieno l'impatto clinico e socio-economico della semaglutide, è necessario analizzare separatamente le indicazioni terapeutiche per le quali il principio attivo è stato introdotto sul mercato e le dinamiche del contesto che ne hanno determinato la domanda. L'inquadramento congiunto di questi aspetti consente di interpretare in maniera più completa la portata dell'impatto del medicinale.

5.1 Indicazioni cliniche

5.1.1 Diabete mellito di tipo 2

In una prima fase, la semaglutide è stata sviluppata e introdotta nella pratica clinica come farmaco antidiabetico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, patologia cronica ad elevata prevalenza e associata a un significativo impatto clinico ed economico.

In questo contesto, il medicinale ha dimostrato sin da subito un'elevata efficacia nel miglioramento del controllo glicemico, sia in monoterapia sia in associazione con insulina basale, contribuendo in modo significativo alla riduzione della glicemia a digiuno e notturna, nonché dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c).

Oltre al controllo glicemico, i fattori che hanno determinato il successo della semaglutide includono il basso rischio intrinseco di ipoglicemia e la sua efficacia nella riduzione del peso corporeo, aspetto particolarmente rilevante in quanto associato a una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, quali infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare²¹³.

Nel complesso, tali caratteristiche hanno contribuito a ridefinire l'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2, portando gli agonisti del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione, come la semaglutide, a essere raccomandati tra le principali opzioni terapeutiche in ambito iniettabile, anche in alternativa precoce

all'insulina, storicamente considerata il cardine del trattamento. In questo contesto, i GLP-1RAs si sono progressivamente affermati come una classe consolidata di farmaci ipoglicemizzanti, caratterizzata da un significativo potenziale di ulteriore sviluppo e da un impatto crescente non solo nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, ma anche, potenzialmente, in altre condizioni patologiche.

5.1.2 **Obesità**

Dopo i significativi successi nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, l'interesse si è progressivamente esteso verso ulteriori possibili impieghi della semaglutide, molecola caratterizzata da un profilo di efficacia e sicurezza favorevole. In particolare, l'attenzione si è orientata verso il trattamento dell'obesità, ambito in cui il farmaco ha evidenziato effetti clinici rilevanti in termini di riduzione ponderale, inizialmente osservati in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

In una fase iniziale, l'utilizzo della semaglutide in soggetti non affetti da diabete è avvenuto anche al di fuori delle indicazioni autorizzate (off-label), determinando un primo ampliamento della popolazione trattata e contribuendo a una crescente domanda del farmaco. Successivamente, l'estensione formale dell'indicazione terapeutica al trattamento dell'obesità ha consolidato e ulteriormente ampliato tale popolazione, con un conseguente incremento della domanda non solo in ambito clinico, ma anche a livello sociale.

Uno degli elementi che rende l'obesità una condizione peculiare rispetto ad altre patologie croniche è la sua marcata dimensione sociale. Alla base di tale aspetto vi è lo stigma associato al peso corporeo e all'aspetto fisico, in una società contemporanea fortemente influenzata da modelli estetici e culturali specifici. Ne consegue che l'obesità non riguarda esclusivamente la salute, ma presenta anche un rilevante impatto socioeconomico a livello globale.

In questo contesto, la diffusione della semaglutide, inizialmente attraverso Ozempic[®], anche con utilizzi off-label, e successivamente con Wegovy[®],

specificamente approvato per la gestione del peso corporeo, ha assunto una rilevanza che va oltre la dimensione strettamente clinica, estendendosi al contesto sociale e mediatico.

La crescente visibilità di questi farmaci, anche attraverso i media e i social network, ha contribuito a rafforzare l'idea della perdita di peso come obiettivo non solo terapeutico, ma anche estetico, favorendo un incremento della domanda anche tra soggetti non necessariamente affetti da obesità clinicamente rilevante. Tale fenomeno ha portato, in alcuni casi, a un utilizzo non appropriato o al di fuori delle indicazioni autorizzate, con conseguenti criticità legate alla disponibilità del farmaco e alla gestione della spesa sanitaria.

Nel complesso, il caso della semaglutide rappresenta un esempio emblematico di come l'interazione tra innovazione farmacologica, bisogni clinici e dinamiche socio-culturali possa influenzare profondamente l'utilizzo di un medicinale, determinandone un impatto che si estende ben oltre l'ambito strettamente sanitario.

5.2 Impatto mediatico del medicinale

Il significativo impatto mediatico associato inizialmente a Ozempic[®] e, successivamente, a Wegovy[®] è riconducibile in larga parte al loro impiego nel controllo del peso corporeo e nella perdita ponderale.

La maggiore risonanza iniziale si è registrata negli Stati Uniti d'America, Paese caratterizzato da una prevalenza di obesità tra le più elevate a livello globale, superiore al 40% della popolazione adulta. In un contesto epidemiologico di questo tipo, l'introduzione di farmaci efficaci nella riduzione del peso corporeo ha incontrato un'elevata domanda potenziale, contribuendo a una rapida diffusione dell'interesse nei confronti di tali terapie²¹⁴.

5.2.1 Ruolo dell'informazione, dei media digitali e costruzione della percezione pubblica

Un elemento determinante nella diffusione di questa visibilità è rappresentato dal sistema regolatorio statunitense, che consente, seppur con specifiche limitazioni e requisiti informativi, la pubblicità diretta al consumatore (*direct-to-consumer advertising*, DTCA) dei farmaci soggetti a prescrizione medica. Questo modello, non consentito in Europa e in Italia, ha favorito una più ampia conoscenza dei medicinali nella popolazione generale, contribuendo alla loro diffusione anche al di fuori dei contesti strettamente specialistici.

Parallelamente, con la crescente diffusione dell'utilizzo della semaglutide nei pazienti con obesità, si è osservata una marcata espansione dei contenuti digitali relativi a questi farmaci. In particolare, piattaforme social e media online hanno ospitato un numero crescente di testimonianze dirette, spesso sotto forma di diari personali, accanto a contenuti divulgativi non sempre supportati da evidenze scientifiche.

La diffusione attraverso i social network ha ulteriormente amplificato la percezione pubblica di questi farmaci, talvolta semplificandone eccessivamente il profilo di efficacia e sicurezza. In alcuni casi, ciò ha contribuito alla diffusione di rappresentazioni non pienamente aderenti alle indicazioni terapeutiche, come l'idea che la perdita di peso possa essere ottenuta esclusivamente mediante la somministrazione del farmaco, senza un adeguato intervento sullo stile di vita²¹⁵.

5.2.2 Conseguenze dell'impatto mediatico sull'uso del farmaco

Un ulteriore elemento di amplificazione mediatica è rappresentato dal crescente interesse verso l'impiego di questi farmaci anche in assenza di indicazioni cliniche, spesso influenzato dalle dinamiche dei social media e dal coinvolgimento di figure pubbliche, che contribuiscono a ridefinire la percezione della semaglutide come soluzione rapida per il miglioramento estetico, favorendo l'utilizzo anche da parte di individui sani e determinando potenziali criticità, tra cui un aumento delle prescrizioni inappropriate, un'esposizione non necessaria agli effetti indesiderati e problematiche legate alla disponibilità del farmaco.

Questa tendenza riflette una progressiva normalizzazione dell'impiego di farmaci soggetti a prescrizione, per scopi non strettamente terapeutici. Nel complesso, lo sviluppo di tale narrazione ha influenzato la domanda del farmaco non solo negli Stati Uniti, ma anche a livello globale, contribuendo alla diffusione di aspettative talvolta non pienamente allineate con le indicazioni cliniche e con un uso appropriato del medicinale.

5.3 Impatto sul mercato farmaceutico, problemi di approvvigionamento e carenza del farmaco

5.3.1 Crescita delle prescrizioni ed espansione del mercato

La dimensione comunicativa e sociale di Ozempic® e Wegovy®, hanno rappresentato un fattore determinante nel guidare dinamiche di mercato, influenzando direttamente i volumi di prescrizione e la percezione pubblica del farmaco.

Questo fenomeno ha determinato un impatto significativo sui mercati farmaceutici globali, in particolare su quello statunitense ed europeo, contribuendo alla rapida espansione del segmento terapeutico degli agonisti del recettore del GLP-1. Studi condotti sul numero di prescrizioni negli Stati Uniti hanno evidenziato un marcato incremento dell'utilizzo della semaglutide: in un intervallo di circa tre anni, le prescrizioni sono aumentate del 442%, con Ozempic® che ha rappresentato oltre il 70% del totale delle prescrizioni.

Per quanto riguarda Wegovy®, l'aumento è risultato ancora più pronunciato, con un incremento complessivo delle prescrizioni superiore al 1360% nel periodo compreso tra luglio 2021 e dicembre 2023. L'incremento mensile delle prescrizioni è stato osservato in tutte le modalità di pagamento; tuttavia, le prescrizioni coperte da assicurazioni private hanno rappresentato costantemente la quota prevalente, in particolare per Wegovy®²¹⁶.

5.3.2 Impatto economico e sostenibilità nei sistemi sanitari

Un impatto rilevante è stato osservato anche nel mercato europeo, dove l'aumento della domanda, sostenuto in parte dalle dinamiche sociali e mediatiche precedentemente descritte, ha contribuito a una significativa crescita delle vendite degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei ricavi delle aziende produttrici, in particolare di Novo Nordisk²¹⁷.

Al contempo però l'elevato costo di tali terapie ha posto importanti sfide in termini di sostenibilità per i sistemi sanitari pubblici, rendendo necessarie rigorose valutazioni di costo-efficacia e strategie di accesso selettivo. In questo senso, agenzie regolatorie come il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) hanno raccomandato l'impiego di semaglutide per il trattamento dell'obesità solo in specifici sottogruppi di pazienti, al fine di garantire un equilibrio tra benefici clinici e impatto economico²¹⁸.

5.3.3 Disuguaglianze di accesso e criticità dei sistemi sanitari

Diversi studi hanno evidenziato come la diffusione di informazioni non corrette sulla semaglutide abbia contribuito alla disuguaglianza nell'accesso al trattamento: individui con maggiori risorse economiche possono accedere al farmaco per utilizzi non autorizzati, mentre pazienti affetti da diabete o obesità possono incontrare difficoltà legate alla limitata disponibilità²¹⁹. Questa situazione genera pressioni rilevanti sui sistemi sanitari e solleva importanti questioni etiche ed economiche, in particolare nei contesti a risorse limitate, dove la deviazione dell'uso di farmaci essenziali può compromettere l'accesso alle terapie per i pazienti con reale necessità clinica.

Inoltre, l'incremento della domanda, in parte alimentato dall'uso *off-label*, ha contribuito a determinare episodi di carenza del farmaco in diversi Paesi europei, generando criticità nella distribuzione e ulteriori difficoltà di accesso alle terapie, soprattutto per i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2²²⁰.

Sebbene modelli economici suggeriscano che l'impiego di questi farmaci possa comportare, nel lungo periodo, una riduzione dei costi sanitari associati alle

complicanze dell'obesità, nel breve termine essi rappresentano una voce di spesa crescente per i sistemi sanitari europei²²¹.

Nel complesso, il caso di Ozempic[®] e Wegovy[®] evidenzia come l'interazione tra fattori mediatici, domanda sociale e innovazione farmacologica possa determinare non solo una trasformazione delle pratiche cliniche, ma anche una profonda riorganizzazione delle dinamiche economiche e distributive del mercato farmaceutico.

5.4 Contraffazione e nascita di mercati paralleli

5.4.1 Origine e sviluppo dei mercati secondari non regolamentati

Proprio in conseguenza delle criticità precedentemente descritte, in particolare dell'elevata domanda, sostenuta sia da pazienti affetti da diabete o obesità con indicazione al trattamento sia da individui attratti dall'utilizzo del farmaco per finalità dimagranti, nonché della limitata disponibilità del medicinale, ulteriormente aggravata dalla difficoltà di reperimento nei canali ufficiali e dalla presenza di rivenditori non autorizzati che offrivano modalità di accesso rapide e non tracciate, si è assistito allo sviluppo di mercati secondari non regolamentati.

In tali contesti, i prodotti vengono rivenduti a prezzi maggiorati o, in alcuni casi, sottoposti a manomissione e contraffazione. Questi fenomeni rappresentano un rischio significativo per la salute pubblica, in quanto espongono i pazienti a prodotti di qualità non garantita e potenzialmente dannosi.

La World Health Organization (WHO) aveva già segnalato, a partire dal 2022, la possibile presenza sul mercato di semaglutide falsificata, correlata alla scarsità del prodotto e al concomitante aumento della domanda, evidenziando la necessità di un monitoraggio più stringente della catena distributiva²²².

5.4.2 Diffusione del fenomeno e modalità di contraffazione

Nei primi allarmi regolatori, il marchio maggiormente coinvolto risultava essere Ozempic[®], verosimilmente in ragione della sua maggiore riconoscibilità e della più

ampia diffusione all'interno delle filiere distributive già consolidate per i farmaci antidiabetici.

Analogamente a quanto osservato per l'impatto mediatico, anche in questo caso Internet ha rappresentato il principale vettore di diffusione del fenomeno, facilitando la crescita e l'espansione del mercato parallelo. Studi condotti su prodotti acquistati senza prescrizione tramite farmacie online illegali hanno evidenziato significative variazioni nel contenuto di principio attivo rispetto a quanto dichiarato, compromettendo sicurezza ed efficacia del medicinale²²³.

Sono stati inoltre segnalati casi di Ozempic[®] falsificato caratterizzati da un elevato livello di sofisticazione: alcuni prodotti, rinvenuti presso grossisti europei, presentavano numeri di lotto e codici seriali apparentemente autentici, derivati da confezioni genuine, ma risultavano già disattivati nel sistema europeo di verifica dei medicinali *European Medicines Verification System* (EMVS). Questo dato suggerisce un riutilizzo fraudolento di identificativi univoci, rilevabile esclusivamente attraverso i sistemi di tracciabilità previsti dalla normativa europea sui medicinali falsificati *Falsified Medicines Directive* (FMD)²²⁴.

Tali evidenze indicano come il mercato parallelo non sia rimasto confinato a canali informali, quali il web o i social network, ma abbia, in alcuni casi, tentato di infiltrarsi anche nei circuiti legittimi della distribuzione all'ingrosso, evidenziando criticità rilevanti nella sicurezza della *supply chain* farmaceutica.

5.4.3 Implicazioni per la sicurezza e rischio per la salute pubblica

In conclusione, il rischio associato allo sviluppo di mercati secondari non regolamentati non si limita all'inefficacia dei prodotti acquisiti attraverso canali illegali o al danno economico per i sistemi sanitari, ma riguarda in modo rilevante anche la sicurezza dei pazienti. In particolare, è fondamentale sottolineare come, in diversi casi, la contraffazione dei medicinali abbia comportato la sostituzione del principio attivo con altre sostanze, con conseguenze cliniche potenzialmente gravi.

Un caso emblematico, recentemente segnalato in Italia, riguarda una donna di 31 anni ricoverata in pronto soccorso in stato di coma ipoglicemico dopo essersi

autosomministrata un prodotto acquistato online e commercializzato come semaglutide (Ozempic®). Le analisi tossicologiche hanno evidenziato che il preparato conteneva insulina anziché semaglutide, determinando un grave episodio di ipoglicemia²²⁵.

5.5 Intervento delle autorità regolatorie europee e nazionali nel contesto del fenomeno associato a Ozempic® e Wegovy®

L'improvviso incremento della domanda di semaglutide, osservato a partire dal 2022–2023, ha determinato una situazione complessa che ha richiesto un intervento coordinato da parte delle autorità regolatorie europee e nazionali. In particolare, il fenomeno ha coinvolto simultaneamente diversi ambiti di competenza regolatoria, tra cui l'appropriatezza prescrittiva, la gestione delle carenze di medicinali e la prevenzione della diffusione di prodotti falsificati.

In questo contesto, il ruolo dell'*European Medicines Agency* (EMA) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è rivelato centrale nel garantire la tutela della salute pubblica e l'equità di accesso alle terapie.

5.5.1 Inquadramento regolatorio di semaglutide e distinzione delle indicazioni terapeutiche

Un primo elemento critico è stato rappresentato dalla distinzione regolatoria tra i diversi medicinali a base di semaglutide. In particolare, Ozempic® è autorizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, mentre Wegovy® ha ottenuto nel 2022 un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea specificamente per la gestione del peso corporeo.

Sebbene tale distinzione risulti formalmente chiara sul piano regolatorio, essa è stata progressivamente disattesa nella pratica clinica e sociale, anche a causa della crescente esposizione mediatica del principio attivo per finalità dimagranti. Ne è derivato un diffuso utilizzo off-label di Ozempic®, che ha contribuito a determinare difficoltà nel garantire la disponibilità del medicinale.

In risposta a tale fenomeno, AIFA è intervenuta con una Nota Informativa Importante del 6 marzo 2023, nella quale ha ribadito che Ozempic® è indicato esclusivamente per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 e che l'impiego per la perdita di peso costituisce un uso non autorizzato²²⁶. Tali indicazioni erano finalizzate a promuovere l'appropriatezza prescrittiva e a contenere l'utilizzo improprio del medicinale.

L'autorità ha inoltre sottolineato come l'uso off-label possa compromettere la disponibilità del medicinale per i pazienti diabetici, introducendo quindi anche una dimensione etica e di equità nell'accesso alla terapia.

5.5.2 Gestione delle carenze e strategie di approvvigionamento

Uno degli aspetti più rilevanti che ha richiesto l'intervento delle autorità regolatorie è stato quello relativo alle carenze di fornitura. Già nel marzo 2023, l'EMA aveva diffuso una *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC), segnalando criticità nella disponibilità di Ozempic®, attribuite all'aumento significativo della domanda²²⁷.

In tale contesto, l'EMA, in collaborazione con la rete che riunisce i responsabili delle agenzie nazionali del farmaco dei vari Paesi UE, gli *Heads of Medicines Agencies* (HMA), ha adottato, nel giugno 2024, un approccio sistemico attraverso il *Medicines Shortages Steering Group* (MSSG), pubblicando raccomandazioni rivolte agli Stati membri per la gestione delle carenze degli agonisti del recettore del GLP-1²²⁸. Tali raccomandazioni hanno posto particolare enfasi sulla necessità di riservare il trattamento ai pazienti con indicazioni cliniche appropriate e di limitare l'uso non giustificato da evidenze mediche.

Successivamente, AIFA ha aggiornato il quadro nazionale evidenziando la persistenza di carenze, con previsione di disponibilità intermittente per tutto il 2024²²⁹ e includendo Ozempic® nel Prontuario della distribuzione diretta (PHT), con erogazione attraverso le strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) oppure mediante il sistema della distribuzione per conto (DPC), per mantenere un migliore controllo sul medicinale²⁰⁵.

Inoltre, AIFA ha affiancato alle misure di comunicazione anche interventi operativi, tra cui l'autorizzazione all'importazione dall'estero di Ozempic® in caso di indisponibilità sul territorio nazionale, formalizzata nel 2024²³⁰. Tale intervento evidenzia il ruolo dell'autorità nazionale nel garantire la continuità terapeutica, integrando le strategie di coordinamento europeo con azioni concrete sul mercato interno.

5.5.3 Contraffazione e tutela della catena di distribuzione

La combinazione tra elevata domanda, carenze di fornitura e forte esposizione mediatica ha favorito l'emergere di fenomeni di contraffazione e distribuzione illegale. Nell'ottobre 2023, l'EMA ha segnalato la presenza di penne falsificate di Ozempic® rilevate in alcuni Paesi europei, avvertendo pazienti e operatori sanitari dei rischi associati all'acquisto di medicinali attraverso canali non autorizzati²³¹.

AIFA ha recepito e diffuso tali informazioni a livello nazionale, precisando tuttavia che i casi segnalati fino a quel momento non coinvolgevano la rete distributiva italiana e ribadendo l'importanza di utilizzare esclusivamente canali ufficiali²³².

Capitolo 6

ASPETTI ETICI DI OZEMPIC® E WEGOVY®

6.1 Impatto etico dei medicinali a base di semaglutide

6.1.1 Percezione del farmaco da parte della società

Come già discusso nel capitolo relativo all'impatto socio-economico, l'elemento che ha portato inizialmente Ozempic® e successivamente Wegovy® al centro dell'interesse globale è rappresentato dall'indicazione relativa alla riduzione del peso corporeo e dagli effetti di soppressione dell'appetito.

Questo fenomeno è riconducibile anche al diverso modo in cui il farmaco viene percepito in base all'indicazione terapeutica: nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, infatti, la semaglutide è generalmente considerata al pari degli altri farmaci antidiabetici, mentre nell'ambito dell'obesità il suo utilizzo assume una connotazione più ampia, caricandosi di implicazioni etico-sociali strettamente legate alla patologia trattata.

Tali caratteristiche hanno contribuito a diffondere nel tempo la definizione di questi medicinali come “farmaci miracolosi” per la perdita del peso²³³.

Tuttavia, questa rappresentazione risulta riduttiva e potenzialmente fuorviante, in quanto non tiene adeguatamente conto della complessità del loro profilo farmacologico, delle indicazioni terapeutiche approvate e della necessità di un utilizzo appropriato sotto supervisione medica. Inoltre, accanto alle dimensioni sociale ed economica, assume particolare rilevanza anche la componente etica, che coinvolge diversi aspetti.

6.1.2 Principali dibattiti etici e implicazioni regolatorie e sanitarie

Nonostante la crescente popolarità, la percezione di questi medicinali, sia a livello istituzionale sia nell'opinione pubblica, risulta ambivalente.

Tra i principali punti di dibattito emerge il timore che la semaglutide possa essere considerata una “scorciatoia”, sia in ambito industriale sia a livello politico, riducendo l'urgenza di implementare strategie strutturali più complesse per la

prevenzione e la gestione dell'obesità. In particolare, si teme che l'ampia disponibilità di trattamenti farmacologici efficaci possa distogliere l'attenzione dalle cause multifattoriali della patologia, quali abitudini alimentari scorrette, sedentarietà e determinanti socio-economici.

È inoltre importante sottolineare che, sebbene gli effetti di soppressione dell'appetito e di riduzione dell'introito calorico contribuiscano in modo significativo alla perdita di peso, essi non determinano necessariamente un miglioramento diretto della qualità della dieta né garantiscono l'acquisizione di comportamenti alimentari più salutari²³⁴. In questo senso, il rischio è che il trattamento farmacologico venga percepito come una soluzione autonoma, piuttosto che come parte di un approccio integrato che includa modifiche dello stile di vita, con la possibilità di una dipendenza prolungata dal trattamento per il mantenimento dei risultati.

Ulteriori preoccupazioni, già discusse in precedenza, riguardano l'aumento della domanda e, in particolare, il rischio che l'utilizzo off-label per finalità di perdita di peso possa compromettere la disponibilità del medicinale per i pazienti con una reale necessità clinica²³⁵.

In questo contesto emerge una rilevante dimensione etica, legata ai principi di equità e di giustizia distributiva, che pone l'attenzione sull'impatto collettivo delle scelte individuali. L'utilizzo non appropriato del farmaco, infatti, può contribuire ad amplificare le disuguaglianze nell'accesso alle terapie, evidenziando la necessità di una maggiore consapevolezza sia da parte dei pazienti sia degli operatori sanitari rispetto alle implicazioni cliniche e sociali di tali comportamenti.

6.1.3 Dimensione etico-sociale dell'obesità e uso dei farmaci per la perdita di peso

Ulteriori dibattiti si sono sviluppati in relazione alla dimensione etico-sociale dell'obesità come patologia. In particolare, è stato ipotizzato che l'ampia diffusione della semaglutide per finalità dimagranti possa contribuire a rafforzare narrazioni sociali stigmatizzanti nei confronti delle persone con obesità, favorendo atteggiamenti di *bias* e discriminazione legati al peso corporeo²³⁶. Questo rischio si

inserisce in un contesto già caratterizzato da una forte pressione sociale verso determinati standard estetici, che possono influenzare la percezione della malattia e dei suoi trattamenti.

La complessità di questo dibattito risiede nel fatto che, sebbene le criticità evidenziate siano in parte supportate da considerazioni fondate, esse non possono rappresentare una giustificazione generalizzata per limitare l'impiego della semaglutide in contesti clinicamente appropriati.

Risulta quindi essenziale ribadire che la priorità prescrittiva debba essere orientata verso i pazienti che presentano il maggiore beneficio clinico atteso, sia nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 sia nella gestione dell'obesità, in particolare in presenza di comorbidità.

6.2 Benefici e razionale clinico dell'uso della semaglutide nel trattamento dell'obesità

6.2.1 Efficacia della semaglutide oltre la perdita di peso

Come già affrontato nel corso della tesi, l'obesità è una patologia caratterizzata da specifiche alterazioni metaboliche, tra cui un ruolo centrale è rivestito dal tessuto adiposo viscerale (VAT), il quale favorisce la produzione di mediatori infiammatori e contribuisce all'accumulo ectopico di lipidi in organi quali fegato, pancreas e muscolo²³⁷.

Numerose evidenze supportano il ruolo terapeutico della semaglutide, non solo in relazione alla perdita di peso, ma anche alla riduzione del tessuto adiposo viscerale. In uno studio randomizzato controllato della durata di 68 settimane (trial STEP 1), condotto su 140 partecipanti e volto ad analizzare gli effetti della semaglutide sulla composizione corporea in soggetti obesi, è stata osservata, oltre a una significativa riduzione del peso corporeo, anche una diminuzione media del 27,4% della massa di grasso viscerale⁸⁷.

Tali risultati suggeriscono che la semaglutide possa rappresentare un'opzione terapeutica efficace non solo nel trattamento dell'obesità, ma anche nella modulazione dei meccanismi fisiopatologici che ne sostengono lo sviluppo.

In aggiunta, come discusso in precedenza, i pazienti trattati con semaglutide nello studio SELECT hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, quali infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare, anche in assenza di diabete mellito di tipo 2⁵⁶. Pertanto, nei soggetti a rischio di complicanze correlate all'eccesso di tessuto adiposo viscerale o a patologie cardiovascolari, la semaglutide può rappresentare una strategia terapeutica altamente efficace e potenzialmente salvavita.

6.2.2 Semaglutide come alternativa terapeutica alla chirurgia bariatrica: confronto rischio-beneficio

È fondamentale sottolineare come, in alcuni individui affetti da obesità, in particolare in presenza di elevati livelli di tessuto adiposo viscerale e comorbidità cardiovascolari, le modifiche dello stile di vita possano determinare un miglioramento significativo delle condizioni cliniche e degli esiti di salute²³⁸.

Tuttavia, è altrettanto importante evidenziare che, in una quota rilevante di pazienti, tali interventi risultano insufficienti a garantire un controllo adeguato della patologia. In questo contesto si inserisce il ruolo dell'intervento medico.

Tra le strategie terapeutiche più consolidate per la riduzione del peso corporeo rientra la chirurgia bariatrica, che comprende diverse procedure, tra cui bendaggio gastrico, *bypass* gastrico, gastrectomia verticale (*sleeve gastrectomy*) e *switch* duodenale. Tali interventi mirano a modificare l'apparato digerente al fine di ridurre l'introito calorico e favorire la perdita di peso, mostrando in molti casi risultati superiori rispetto alla terapia farmacologica con semaglutide²³⁹.

È tuttavia fondamentale sottolineare che la chirurgia bariatrica è associata a rischi e complicanze rilevanti. Tra gli effetti avversi più comuni si annoverano deficit nutrizionali, che possono determinare anemia, osteoporosi, neuropatie, urolitiasi da ossalato di calcio e infertilità^{239,240}. Ulteriori complicanze includono sanguinamento, infezioni, trombosi, ernie, occlusioni intestinali, fistole anastomotiche e *dumping syndrome*, caratterizzata da nausea, diarrea, crampi addominali e ipoglicemia; possono inoltre verificarsi reflusso biliare, ulcere gastriche e calcolosi biliare⁸². In rari casi, sono stati riportati esiti fatali⁸³.

Al contrario, la semaglutide presenta un profilo di sicurezza generalmente più favorevole, con effetti indesiderati prevalentemente di natura gastrointestinale, tra cui nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, distensione e stipsi. Tra gli altri effetti comuni si segnalano cefalea, astenia durante l'esercizio e la cosiddetta "Ozempic face", ossia un aspetto del volto più scavato e invecchiato associato alla rapida perdita di tessuto adiposo²⁴¹.

Effetti avversi più rari ma potenzialmente gravi includono gastroparesi, anedonia e possibili rischi a lungo termine quali tumori delle cellule C tiroidee, pancreatite, insufficienza renale, patologie della colecisti e retinopatia diabetica.

Sebbene entrambe le opzioni terapeutiche, chirurgica e farmacologica, siano associate a potenziali rischi, risultano particolarmente rilevanti la frequenza e la severità degli eventi avversi. In questo senso, la chirurgia bariatrica presenta complessivamente un profilo di rischio superiore, sia in termini di complicanze sia per incidenza degli effetti indesiderati⁸².

Un ulteriore elemento distintivo riguarda la reversibilità del trattamento: mentre la terapia con semaglutide può essere interrotta rapidamente, la chirurgia bariatrica risulta difficilmente reversibile e, in alcuni casi, irreversibile.

Sul piano organizzativo ed economico, emergono differenze rilevanti anche in termini di accesso alle terapie. La chirurgia bariatrica è generalmente rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) al soddisfacimento di specifici criteri clinici, mentre la terapia con semaglutide per la riduzione del peso corporeo è attualmente a carico del paziente. Questo può condurre a una situazione paradossale, in cui i pazienti sono indirizzati verso opzioni terapeutiche più rischiose per mancanza di alternative disponibili²⁴²

Alla luce di tali considerazioni, i medicinali a base di semaglutide si configurano come un'alternativa terapeutica valida rispetto all'intervento chirurgico, consentendo una maggiore personalizzazione della scelta terapeutica in base alle caratteristiche cliniche e socioeconomiche del paziente. Il favorevole profilo rischio-beneficio, unito alla comprovata efficacia, ne supporta l'inclusione tra le

opzioni terapeutiche di prima linea e rende rilevante una riflessione sulla possibile estensione della rimborsabilità nei sistemi sanitari.

6.3 Criticità e limiti dell'uso della semaglutide nel trattamento dell'obesità

6.3.1 Carenza di semaglutide per il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità con comorbidità

Una delle principali criticità associate alla prescrizione della semaglutide per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità riguarda il tema dell'equità di accesso alla terapia. In particolare, la crescente diffusione di fenomeni di sovraprescrizione, talvolta in assenza di un adeguato rationale clinico e frequentemente associata a finalità di natura estetica, solleva importanti implicazioni etiche e sanitarie²⁴³. Tali pratiche rischiano infatti di compromettere la disponibilità del farmaco per quei pazienti con reale necessità clinica, nei quali il trattamento può determinare benefici significativi in termini di riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, miglioramento del controllo metabolico e incremento della qualità di vita.

In questo contesto, emerge la necessità di definire criteri di inclusione rigorosi e fondati sull'evidenza scientifica per l'accesso alla terapia con semaglutide. Non risulta sufficiente considerare in maniera generica condizioni quali il diabete mellito di tipo 2 o l'obesità come indicazioni terapeutiche; è invece fondamentale identificare con maggiore precisione i sottogruppi di pazienti che possono trarre il massimo beneficio dal trattamento, sulla base di parametri clinici, metabolici e prognostici²⁴⁴.

Alla luce di queste considerazioni, nella definizione delle priorità di accesso alla terapia con semaglutide appare opportuno includere, oltre ai pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, anche i soggetti con obesità associata a elevato rischio cardiovascolare o in presenza di comorbidità rilevanti. Un approccio stratificato e standardizzato alla prescrizione consente infatti di ottimizzare il rapporto rischio-beneficio del trattamento e di garantire un utilizzo più razionale delle risorse terapeutiche disponibili.

In conclusione, risulta imprescindibile promuovere un impiego appropriato della semaglutide, fondato su criteri clinici chiari, condivisi e supportati da evidenze scientifiche, al fine di garantire un accesso prioritario ai pazienti che possono trarre il massimo beneficio clinico dal trattamento. Contestualmente, appare necessario limitare l'utilizzo del farmaco in contesti non supportati da indicazioni cliniche validate, contribuendo in tal modo a preservare l'equità del sistema sanitario e a garantire la sostenibilità dell'innovazione farmacologica nel lungo periodo.

6.3.2 ***Bias* e percezioni distorte sull'uso della semaglutide nel trattamento dell'obesità**

Sebbene l'obesità sia talvolta percepita, sia in ambito sociale che in ambito clinico, come una condizione di minore rilevanza rispetto ad altre patologie croniche, è essenziale riconoscerla come una malattia cronica multifattoriale, associata a un aumentato rischio di comorbidità, tra cui malattie cardiovascolari, dislipidemie, ipertensione arteriosa e sindrome metabolica. La sua sottovalutazione può essere in parte attribuibile alla presenza di *bias* cognitivi e culturali, che ne ridimensionano impropriamente l'impatto clinico e la necessità di un trattamento strutturato, il quale può includere, nei casi appropriati, anche un intervento farmacologico^{245,246}.

A supporto dell'esistenza di tali tendenze di pensiero, una delle critiche sociali più frequentemente rivolte all'utilizzo della semaglutide per la perdita di peso consiste nel considerarla una "scorciatoia" o una soluzione facile al dimagrimento. Tale posizione riflette una visione diffusa secondo cui la riduzione del peso corporeo dovrebbe necessariamente essere il risultato di un impegno fisico e psicologico significativo, escludendo o ridimensionando il ruolo dell'intervento farmacologico. Questa interpretazione si ricollega al concetto, precedentemente discusso, del cosiddetto "farmaco miracoloso".

È tuttavia fondamentale sottolineare come l'impiego della semaglutide in individui con obesità conclamata e comorbidità si inserisca all'interno di un percorso terapeutico strutturato e multidisciplinare, che richiede un

coinvolgimento attivo del paziente. Il trattamento farmacologico non rappresenta infatti un'alternativa agli interventi sullo stile di vita, bensì un supporto integrato a strategie basate su modifiche comportamentali, attività fisica regolare e corretta educazione alimentare. Inoltre, la terapia con semaglutide è associata alla possibile insorgenza di effetti avversi, talvolta anche clinicamente rilevanti, che richiedono un'attenta valutazione e un monitoraggio continuo⁸⁷.

In questa prospettiva, la semaglutide non può essere considerata una soluzione semplificata al problema del sovrappeso e dell'obesità, ma piuttosto uno strumento terapeutico che, se impiegato in modo appropriato, può favorire l'adozione e il mantenimento di uno stile di vita sano ed equilibrato, contribuendo in maniera significativa al miglioramento degli esiti di salute del paziente.

CONCLUSIONE

A conclusione del presente elaborato, emerge con chiarezza come l'analisi dell'impiego di Ozempic® e Wegovy® non possa essere limitata al solo profilo farmacologico o clinico, ma debba necessariamente essere inquadrata all'interno di una più ampia riflessione di natura socio-economica ed etica. La crescente diffusione di questi medicinali, in particolare nel trattamento dell'obesità e nella gestione del diabete mellito di tipo 2, ha infatti messo in evidenza criticità rilevanti legate all'equità di accesso alle terapie, alla sostenibilità per i sistemi sanitari e alle dinamiche di allocazione delle risorse.

Parallelamente, l'utilizzo estensivo di tali trattamenti ha sollevato importanti questioni etiche, soprattutto in relazione all'impiego off-label e al sottile confine tra necessità terapeutica e domanda influenzata da fattori sociali e culturali. In questo scenario, il farmaco si configura non solo come strumento di cura, ma anche come elemento in grado di influenzare equilibri economici, percezioni collettive e priorità sanitarie.

Alla luce di tali considerazioni, appare necessario che l'approccio all'immissione in commercio e all'utilizzo di farmaci innovativi, come quelli a base di semaglutide e, più in generale, gli agonisti del recettore del GLP-1, non si limiti alla valutazione dei tradizionali parametri di efficacia, sicurezza e qualità, ma includa anche una riflessione più ampia sull'impatto che tali terapie possono esercitare sul piano sociale, economico e culturale.

In questo contesto, il ruolo del farmacista assume particolare rilevanza. Il farmacista, infatti, dovrebbe contribuire in maniera significativa alla diffusione di informazioni corrette, basate su evidenze scientifiche e libere da condizionamenti mediatici o sociali, favorendo un uso consapevole e appropriato dei farmaci. Attraverso l'attività di educazione sanitaria e di *counselling* al paziente, il farmacista si configura quindi come figura chiave nel promuovere una gestione responsabile dell'innovazione terapeutica, contribuendo al contempo alla tutela della salute pubblica.

BIBLIOGRAFIA

1. Galicia-Garcia, U. *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
2. Roden, M. & Shulman, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* **576**, 51–60 (2019).
3. Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V. & Holman, R. R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* **281**, 2005–12 (1999).
4. Genitsaridi, I. *et al.* 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **14**, 149–156 (2026).
5. Mayer-Davis, E. J. *et al.* Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1419–1429 (2017).
6. Xie, J. *et al.* Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072385> (2022) doi:10.1136/bmj-2022-072385.
7. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* **403**, 2100–2132 (2024).
8. Hu, F. B. *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* **345**, 790–7 (2001).
9. Schellenberg, E. S., Dryden, D. M., Vandermeer, B., Ha, C. & Korownyk, C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **159**, 543–51 (2013).
10. Qian, S., Tang, Y. & Tang, Q.-Q. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. *J. Biol. Chem.* **296**, 100678 (2021).

11. Cuevas-Ramos, D., Mehta, R. & Aguilar-Salinas, C. A. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front. Physiol.* **10**, 37 (2019).
12. Lynch, J. *et al.* Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* **156**, 1307–14 (1996).
13. Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S. & Hanno, R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.* **7**, 1764–6 (2013).
14. Strasser, B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1281**, 141–59 (2013).
15. Ross, R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care* **26**, 944–5 (2003).
16. Stumvoll, M., Goldstein, B. J. & van Haeften, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* **365**, 1333–1346 (2005).
17. Cerf, M. E. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **4**, (2013).
18. Zheng, Y., Ley, S. H. & Hu, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 88–98 (2018).
19. Yki-Järvinen, H. Glucose toxicity. *Endocr. Rev.* **13**, 415–31 (1992).
20. Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O., Tanaka, Y. & Takahashi, H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* **52**, 581–7 (2003).
21. Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. T. & Poitout, V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* **53 Suppl 1**, S119-24 (2004).
22. Meyer, C. *et al.* Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* **102**, 619–24 (1998).
23. Weyer, C., Bogardus, C. & Pratley, R. E. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* **48**, 2197–203 (1999).

24. Boden, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* **46**, 3–10 (1997).
25. White, M. F. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **283**, E413–22 (2002).
26. Zick, Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol.* **11**, 437–41 (2001).
27. Ravussin, E. & Smith, S. R. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **967**, 363–78 (2002).
28. Rajala, M. W. & Scherer, P. E. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* **144**, 3765–73 (2003).
29. Boden, G. & Shulman, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* **32 Suppl 3**, 14–23 (2002).
30. Gao, Z. *et al.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Endocrinol.* **18**, 2024–34 (2004).
31. Itani, S. I., Ruderman, N. B., Schmedier, F. & Boden, G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes* **51**, 2005–11 (2002).
32. Griffin, M. E. *et al.* Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* **48**, 1270–4 (1999).
33. Hotamisligil, G. S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **24 Suppl 4**, S23–7 (2000).
34. Karin, M. & Delhase, M. The I κ B kinase (IKK) and NF- κ B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol.* **12**, 85–98 (2000).
35. Yuan, M. *et al.* Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of I κ B β . *Science* **293**, 1673–7 (2001).

36. Kim, J. K. *et al.* Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest.* **108**, 437–46 (2001).
37. Shoelson, S. E., Lee, J. & Yuan, M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **27 Suppl 3**, S49-52 (2003).
38. Yki-Järvinen, H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1106–18 (2004).
39. Ye, J.-M. *et al.* Direct demonstration of lipid sequestration as a mechanism by which rosiglitazone prevents fatty-acid-induced insulin resistance in the rat: comparison with metformin. *Diabetologia* **47**, 1306–1313 (2004).
40. Nesto, R. W. *et al.* Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* **108**, 2941–8 (2003).
41. Mamputu, J. C., Wiernsperger, N. F. & Renier, G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab.* **29**, 6S71-6 (2003).
42. Cusi, K., Consoli, A. & DeFronzo, R. A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 4059–67 (1996).
43. Bailey, C. J. & Turner, R. C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* **334**, 574–9 (1996).
44. Chiasson, J. L. *et al.* The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **21**, 1720–5 (1998).
45. Rendell, M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **64**, 1339–58 (2004).
46. Dandona, P., Aljada, A., Dhindsa, S. & Garg, R. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone. *Clin. Cornerstone Suppl 4*, S13-20 (2003).
47. Deacon, C. F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* **53**, 2181–9 (2004).

48. Lin, X. & Li, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **12**, 706978 (2021).
49. Al Kibria, G. M. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016. *Obes. Res. Clin. Pract.* **13**, 129–136 (2019).
50. Swinburn, B. A. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* **378**, 804–14 (2011).
51. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **894**, i–xii, 1–253 (2000).
52. Lee, S. J. & Shin, S. W. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1491–2 (2017).
53. Sacks, F. M. *et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N. Engl. J. Med.* **360**, 859–73 (2009).
54. Singer-Englar, T., Barlow, G. & Mathur, R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 3–15 (2019).
55. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **894**, i–xii, 1–253 (2000).
56. Poirier, P. *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **26**, 968–976 (2006).
57. Chandrasekaran, P. & Weiskirchen, R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* **25**, 1882 (2024).
58. Ataey, A., Jafarvand, E., Adham, D. & Moradi-Asl, E. The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* **53**, 98–105 (2020).
59. Yoo, S. Dynamic Energy Balance and Obesity Prevention. *J. Obes. Metab. Syndr.* **27**, 203–212 (2018).

60. Duffey, K. J., Gordon-Larsen, P., Jacobs, D. R., Williams, O. D. & Popkin, B. M. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 201–208 (2007).
61. Obri, A. & Claret, M. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. *Cell Stress* **3**, 208–220 (2019).
62. Sadeghirad, B., Duhaney, T., Motaghipisheh, S., Campbell, N. R. C. & Johnston, B. C. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children’s dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews* **17**, 945–959 (2016).
63. Willett, W. C. & Leibel, R. L. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am. J. Med.* **113**, 47–59 (2002).
64. Fitzgerald, M. P., Hennigan, K., O’Gorman, C. S. & McCarron, L. Obesity, diet and lifestyle in 9-year-old children with parentally reported chronic diseases: findings from the Growing Up in Ireland longitudinal child cohort study. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* **188**, 29–34 (2019).
65. Romero-Ibarguengoitia, M. E. *et al.* Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Structural equation modeling approach. *PLoS One* **13**, e0193138 (2018).
66. Corica, D. *et al.* Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **9**, (2018).
67. Ben Slama, F. *et al.* [Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia)]. *Tunis. Med.* **80**, 542–7 (2002).
68. Mulligan, E. P., Rauh, M. J., Heiderscheit, B. & Jenkins, W. L. Sports Physical Therapy Education in the United States: Where Do We Go from Here? A Survey of American Academy of Sports Physical Therapy Members. *J. Allied Health* **49**, e79–e87 (2020).

69. Salam, R. A. *et al.* Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **12**, 2208 (2020).
70. DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A. & Mizoguchi, E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm. Bowel Dis.* **22**, 1137–1150 (2016).
71. Jandhyala, S. M. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* **21**, 8787 (2015).
72. Gill, P. A., van Zelm, M. C., Muir, J. G. & Gibson, P. R. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **48**, 15–34 (2018).
73. Preface to the expert panel report (comprehensive version which includes systematic evidence review, evidence statements, and recommendations). *Obesity* **22**, (2014).
74. Lee, E. Y. & Yoon, K.-H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front. Med.* **12**, 658–666 (2018).
75. Nguyen, B. & Clements, J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **12**, 303–313 (2017).
76. Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C. & Hu, F. B. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *New England Journal of Medicine* **364**, 2392–2404 (2011).
77. Telles, S., Gangadhar, B. N. & Chandwani, K. D. Lifestyle Modification in the Prevention and Management of Obesity. *J. Obes.* **2016**, 1–2 (2016).
78. Aminian, A., Zelisko, A., Kirwan, J. P., Brethauer, S. A. & Schauer, P. R. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surgery for Obesity and Related Diseases* **11**, 238–247 (2015).
79. Henry, J. A. *et al.* The effect of bariatric surgery type on cardiac reverse remodelling. *Int. J. Obes.* **48**, 808–814 (2024).

80. Osto, M. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol. Behav.* **119**, 92–96 (2013).
81. Al-Rubaye, H. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laparosc. Endosc. Robot. Surg.* **2**, 53–58 (2019).
82. Klair, N. *et al.* What Is Best for Weight Loss? A Comparative Review of the Safety and Efficacy of Bariatric Surgery Versus Glucagon-Like Peptide-1 Analogue. *Cureus* <https://doi.org/10.7759/cureus.46197> (2023) doi:10.7759/cureus.46197.
83. Courcoulas, A. *et al.* Interventions and Operations 5 Years After Bariatric Surgery in a Cohort From the US National Patient-Centered Clinical Research Network Bariatric Study. *JAMA Surg.* **155**, 194 (2020).
84. Müller, T. D., Clemmensen, C., Finan, B., DiMarchi, R. D. & Tschöp, M. H. Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists. *Pharmacol. Rev.* **70**, 712–746 (2018).
85. Müller, T. D., Blüher, M., Tschöp, M. H. & DiMarchi, R. D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* **21**, 201–223 (2022).
86. Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H. & Wilding, J. P. H. Management of obesity. *The Lancet* **387**, 1947–1956 (2016).
87. Wilding, J. P. H. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* **384**, 989–1002 (2021).
88. Mahapatra, M. K., Karuppasamy, M. & Sahoo, B. M. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **23**, 521–539 (2022).
89. Mauricio, D. *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in <sc>E</sc> urope and the <sc>USA</sc>. *Diabetes Obes. Metab.* **19**, 1155–1164 (2017).

90. Tasyurek, H. M., Altunbas, H. A., Balci, M. K. & Sanlioglu, S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **30**, 354–371 (2014).
91. Meier, J. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 728–742 (2012).
92. Andersen, A., Lund, A., Knop, F. K. & Vilsbøll, T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 390–403 (2018).
93. Lugner, M. *et al.* Cardiorenal and other diabetes related outcomes with SGLT-2 inhibitors compared to GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: nationwide observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* **20**, 67 (2021).
94. Bayliss, W. M. & Starling, E. H. The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol.* **28**, 325–353 (1902).
95. Perley, M. J. & Kipnis, D. M. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects*. *Journal of Clinical Investigation* **46**, 1954–1962 (1967).
96. Mojsov, S., Weir, G. C. & Habener, J. F. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation* **79**, 616–619 (1987).
97. Darwish, R., Abu-Sharia, G. & Butler, A. E. History of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Pharmacol. Res.* **222**, 108045 (2025).
98. Deacon, C. F. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **80**, 952–957 (1995).
99. Adelhorst, K., Hedegaard, B. B., Knudsen, L. B. & Kirk, O. Structure-activity studies of glucagon-like peptide-1. *Journal of Biological Chemistry* **269**, 6275–6278 (1994).
100. Eng, J., Kleinman, W. A., Singh, L., Singh, G. & Raufman, J. P. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma

- suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry* **267**, 7402–7405 (1992).
101. Kolterman, O. G. *et al.* Synthetic Exendin-4 (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 3082–3089 (2003).
 102. Bond, A. Exenatide (Byetta) as a Novel Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus. *Baylor University Medical Center Proceedings* **19**, 281–284 (2006).
 103. Knudsen, L. B. & Lau, J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **10**, (2019).
 104. Giorgino, F., Benroubi, M., Sun, J.-H., Zimmermann, A. G. & Pechtner, V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* **38**, 2241–2249 (2015).
 105. Pratley, R. E. *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**, 275–286 (2018).
 106. Pieber, T. R. *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **7**, 528–539 (2019).
 107. D’Alessio, D. Is <sc>GLP</sc> -1 a hormone: Whether and When? *J. Diabetes Investig.* **7**, 50–55 (2016).
 108. Nadkarni, P., Chepurny, O. G. & Holz, G. G. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. in 23–65 (2014). doi:10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8.
 109. Mentlein, R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **23**, 443–452 (2009).
 110. Drucker, D. J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* **3**, 153–165 (2006).

111. Zheng, Z. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* **9**, 234 (2024).
112. Pyke, C. *et al.* GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* **155**, 1280–1290 (2014).
113. Gilbert, M. P. & Pratley, R. E. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **11**, (2020).
114. Frias, J. P. *et al.* Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* **402**, 720–730 (2023).
115. Yang, H. & Yang, L. Targeting cAMP/PKA pathway for glycemic control and type 2 diabetes therapy. *J. Mol. Endocrinol.* **57**, R93–R108 (2016).
116. Cignarelli, A. *et al.* Mini Review: Effect of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors on the Growth Hormone/IGF Axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **13**, (2022).
117. Singh, I. *et al.* Activation of arcuate nucleus glucagon-like peptide-1 receptor-expressing neurons suppresses food intake. *Cell Biosci.* **12**, 178 (2022).
118. Korner, M., Stockli, M., Waser, B. & Reubi, J. C. GLP-1 Receptor Expression in Human Tumors and Human Normal Tissues: Potential for In Vivo Targeting. *Journal of Nuclear Medicine* **48**, 736–743 (2007).
119. Yusta, B. *et al.* GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. *Diabetes* **64**, 2537–2549 (2015).
120. Nauck, M. A. *et al.* Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **273**, E981–E988 (1997).

121. Jensen, C. B. *et al.* Characterization of the Glucagonlike Peptide-1 Receptor in Male Mouse Brain Using a Novel Antibody and In Situ Hybridization. *Endocrinology* **159**, 665–675 (2018).
122. Turton, M. D. *et al.* A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* **379**, 69–72 (1996).
123. Yun, S. P. *et al.* Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson’s disease. *Nat. Med.* **24**, 931–938 (2018).
124. During, M. J. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat. Med.* **9**, 1173–1179 (2003).
125. Kristensen, S. L. *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **7**, 776–785 (2019).
126. Fujioka, K. *et al.* Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity* **24**, 2278–2288 (2016).
127. Andreasen, C. R., Andersen, A., Knop, F. K. & Vilsbøll, T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. *Endocr. Connect.* **10**, R200–R212 (2021).
128. Frias, J. P. *et al.* Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care* **44**, 765–773 (2021).
129. Lingvay, I. *et al.* Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **8**, e001706 (2020).
130. Müller, T. D. *et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* **30**, 72–130 (2019).
131. Rocca, A. S. & Brubaker, P. L. Role of the Vagus Nerve in Mediating Proximal Nutrient-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion*. *Endocrinology* **140**, 1687–1694 (1999).

132. Pinto, L. C., Falcetta, M. R., Rados, D. V., Leitão, C. B. & Gross, J. L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci. Rep.* **9**, 2375 (2019).
133. Storgaard, H., Cold, F., Gluud, L. L., Vilsbøll, T. & Knop, F. K. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* **19**, 906–908 (2017).
134. Gether, I. M., Nexøe-Larsen, C. & Knop, F. K. New Avenues in the Regulation of Gallbladder Motility—Implications for the Use of Glucagon-Like Peptide-Derived Drugs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**, 2463–2472 (2019).
135. Jensen, L. *et al.* Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **104**, 31–41 (2017).
136. Deacon, C. F. *et al.* Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* **41**, 271–278 (1998).
137. Knudsen, L. B. *et al.* Potent Derivatives of Glucagon-like Peptide-1 with Pharmacokinetic Properties Suitable for Once Daily Administration. *J. Med. Chem.* **43**, 1664–1669 (2000).
138. Wasilewska, B. & Petruczynik, A. Semaglutide - properties, action and chromatographic analysis. *J. Diabetes Metab. Disord.* **24**, 197 (2025).
139. Hall, S., Isaacs, D. & Clements, J. N. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin. Pharmacokinet.* **57**, 1529–1538 (2018).
140. Blundell, J. *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab.* **19**, 1242–1251 (2017).
141. Kapitza, C. *et al.* Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *The Journal of Clinical Pharmacology* **55**, 497–504 (2015).

142. Lau, J. *et al.* Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J. Med. Chem.* **58**, 7370–7380 (2015).
143. Gedulin, B. R. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide following alternate routes of administration. *Int. J. Pharm.* **356**, 231–238 (2008).
144. Ahmann, A. J. *et al.* Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* **41**, 258–266 (2018).
145. Bu, T., Sun, Z., Pan, Y., Deng, X. & Yuan, G. Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes Metab. J.* **48**, 354–372 (2024).
146. Davies, M. J. *et al.* 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). *Diabetes Care* **45**, 2753–2786 (2022).
147. Ryan, D. H. *et al.* Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat. Med.* **30**, 2049–2057 (2024).
148. Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A. & Wadden, T. A. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc. Med.* **33**, 159–166 (2023).
149. Tamayo-Trujillo, R. *et al.* Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. *Front. Nutr.* **11**, (2024).
150. Bednarz, K. *et al.* The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 4334 (2022).
151. Kitada, M. & Koya, D. Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nat. Rev. Endocrinol.* **17**, 647–661 (2021).
152. Ormazabal, V. *et al.* Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* **17**, 122 (2018).
153. Liu, X., Tang, Y., Luo, Y., Gao, Y. & He, L. Role and mechanism of specialized pro-resolving mediators in obesity-associated insulin resistance. *Lipids Health Dis.* **23**, 234 (2024).

154. La Sala, L. *et al.* Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. *Cardiovasc. Diabetol.* **18**, 18 (2019).
155. Ye, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front. Med.* **7**, 14–24 (2013).
156. Zhao, X. *et al.* GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **12**, (2021).
157. Rowlands, J., Heng, J., Newsholme, P. & Carlessi, R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **9**, (2018).
158. Wen, X. *et al.* Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 298 (2022).
159. Challa, T. D. *et al.* Regulation of Adipocyte Formation by GLP-1/GLP-1R Signaling. *Journal of Biological Chemistry* **287**, 6421–6430 (2012).
160. Varin, E. M. *et al.* Distinct Neural Sites of GLP-1R Expression Mediate Physiological versus Pharmacological Control of Incretin Action. *Cell Rep.* **27**, 3371–3384.e3 (2019).
161. Caussy, C., Aubin, A. & Loomba, R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr. Diab. Rep.* **21**, 15 (2021).
162. Ard, J., Fitch, A., Fruh, S. & Herman, L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv. Ther.* **38**, 2821–2839 (2021).
163. López-Ojeda, W. & Hurley, R. A. Cold-Water Immersion: Neurohormesis and Possible Implications for Clinical Neurosciences. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **36**, A4-177 (2024).
164. Liu, H. *et al.* Hypothalamic Grb10 enhances leptin signalling and promotes weight loss. *Nat. Metab.* **5**, 147–164 (2023).
165. Perakakis, N., Farr, O. M. & Mantzoros, C. S. Leptin in Leanness and Obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* **77**, 745–760 (2021).
166. Liu, H., Du, T., Li, C. & Yang, G. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance. *Nutr. Metab. (Lond)*. **18**, 39 (2021).

167. Pereira, S., Cline, D. L., Glavas, M. M., Covey, S. D. & Kieffer, T. J. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr. Rev.* **42**, 1–28 (2021).
168. Hamamah, S., Amin, A., Al-Kassir, A. L., Chuang, J. & Covasa, M. Dietary Fat Modulation of Gut Microbiota and Impact on Regulatory Pathways Controlling Food Intake. *Nutrients* **15**, 3365 (2023).
169. Sakers, A., De Siqueira, M. K., Seale, P. & Villanueva, C. J. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell* **185**, 419–446 (2022).
170. Reguero, M. *et al.* Precision Nutrition to Activate Thermogenesis as a Complementary Approach to Target Obesity and Associated-Metabolic-Disorders. *Cancers (Basel)*. **13**, 866 (2021).
171. Gómez-Hernández, A. *et al.* New Mediators in the Crosstalk between Different Adipose Tissues. *Int. J. Mol. Sci.* **25**, 4659 (2024).
172. Papakonstantinou, I., Tsioufis, K. & Katsi, V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide. *Curr. Issues Mol. Biol.* **46**, 14514–14541 (2024).
173. Chait, A. & den Hartigh, L. J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* **7**, (2020).
174. De Fano, M., Malara, M., Vermigli, C. & Murdolo, G. Adipose Tissue: A Novel Target of the Incretin Axis? A Paradigm Shift in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* **25**, 8650 (2024).
175. Funcke, J.-B. & Scherer, P. E. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J. Lipid Res.* **60**, 1648–1697 (2019).
176. Cheng, L. *et al.* Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte* **10**, 48–65 (2021).
177. Chen, L., Xu, H., Zhang, C., He, J. & Wang, Y. Semaglutide alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage by suppressing ferroptosis and neuroinflammation via SIRT1 pathway. *Am. J. Transl. Res.* **16**, 1102–1117 (2024).

178. Pan, X. *et al.* Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression. *Mol. Cell. Biochem.* **479**, 1133–1147 (2024).
179. Smits, M. M. & Van Raalte, D. H. Safety of Semaglutide. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **12**, (2021).
180. Korsatko, S. *et al.* 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. *Diabetes Obes. Metab.* **20**, 2565–2573 (2018).
181. Marso, S. P. *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **375**, 1834–1844 (2016).
182. Aroda, V. R. *et al.* 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): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **5**, 355–366 (2017).
183. Romera, I., Cebrián-Cuenca, A., Álvarez-Guisasola, F., Gomez-Peralta, F. & Reviriego, J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy* **10**, 5–19 (2019).
184. Pratley, R. *et al.* Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet* **394**, 39–50 (2019).
185. Zinman, B. *et al.* Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **7**, 356–367 (2019).
186. Rodbard, H. W. *et al.* Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 2291–2301 (2018).

187. Sorli, C. *et al.* 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **5**, 251–260 (2017).
188. Davies, M. *et al.* Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* **318**, 1460 (2017).
189. Shomali, M. Optimizing the Care of Patients With Type 2 Diabetes Using Incretin-Based Therapy: Focus on GLP-1 Receptor Agonists. *Clinical Diabetes* **32**, 32–43 (2014).
190. Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., Elashoff, R. & Butler, P. C. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology* **141**, 150–156 (2011).
191. Husain, M. *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **381**, 841–851 (2019).
192. Egan, A. G. *et al.* Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *New England Journal of Medicine* **370**, 794–797 (2014).
193. Bjerre Knudsen, L. *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology* **151**, 1473–1486 (2010).
194. Hegedüs, L. *et al.* No Evidence of Increase in Calcitonin Concentrations or Development of C-Cell Malignancy in Response to Liraglutide for Up to 5 Years in the LEADER Trial. *Diabetes Care* **41**, 620–622 (2018).
195. Nreu, B., Dicembrini, I., Tinti, F., Mannucci, E. & Monami, M. Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **161**, 108087 (2020).
196. Smits, M. M. *et al.* Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes. Metab.* **18**, 1217–1225 (2016).

197. Winzeler, B. *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers. *Endocrine* **70**, 292–298 (2020).
198. Muskiet, M. H. A. *et al.* GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* **13**, 605–628 (2017).
199. Seufert, J. *et al.* Increase in pulse rate with semaglutide did not result in increased adverse cardiac events in subjects with type 2 diabetes in the SUSTAIN 6 cardiovascular outcomes trial. *Eur. Heart J.* **39**, (2018).
200. HOZAWA, A. *et al.* Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: The Ohasama study. *Am. J. Hypertens.* **17**, 1005–1010 (2004).
201. Demmel, V. *et al.* No QTc Prolongation with Semaglutide: A Thorough QT Study in Healthy Subjects. *Diabetes Therapy* **9**, 1441–1456 (2018).
202. Tsapas, A. *et al.* Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes. *Ann. Intern. Med.* **173**, 278–286 (2020).
203. Parlamento Europeo e il Consiglio dell'unione Europea. *Regolamento (CE) N. 726/2004 Del Parlamento Europeo e Del Consiglio Del 31 Marzo 2004, Che Istituisce Procedure Comunitarie per l'autorizzazione e La Sorveglianza Dei Medicinali per Uso Umano e Veterinario, e Che Istituisce l'agenzia Europea per i Medicinali.* (2004).
204. European Medicines Agency (EMA). *Ozempic (Semaglutide): European Public Assessment Report (EPAR).*
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.
205. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Determinazione 11 Giugno 2019. Regime Di Rimborsabilità e Prezzo Del Medicinale Ozempic.* (2019).
206. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Determinazione 24 Ottobre 2022. Riclassificazione Del Medicinale per Uso Umano «Ozempic».* (2022).
207. Federfarma Lombardia. *Gestione Della Possibile Carenza Di Ozempic (Semaglutide).* (2023).
208. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Determinazione AIFA PQ-PhCC n. 166/2024 - Richiesta Autorizzazione Importazione Ozempic® 0,5 Mg.* (2024).

209. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Nota 100: Prescrizione Degli Inibitori Del SGLT2, Degli Agonisti Recettoriali Del GLP1, Degli Inibitori Del DPP4, Dei Doppi Agonisti Recettoriali GIP/GLP1 e Loro Associazioni Nel Trattamento Del Diabete Mellito Tipo 2* . (2022).
210. European Medicines Agency (EMA). *Wegovy (Semaglutide): European Public Assessment Report (EPAR)*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>.
211. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *DETERMINA 25 Marzo 2022. Classificazione, Ai Sensi Dell'articolo 12, Comma 5, Della Legge 8 Novembre 2012, n. 189, Del Medicinale per Uso Umano «Wegovi», Approvato Con Procedura Centralizzata*. (2022).
212. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *DETERMINA 26 Luglio 2022. Riclassificazione Del Medicinale per Uso Umano «Wegovy»*. (2022).
213. Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J. & Meier, J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol. Metab.* **46**, 101102 (2021).
214. Emmerich, S., Fryar, C., Stierman, B. & Ogden, C. *Obesity and Severe Obesity Prevalence in Adults: United States, August 2021–August 2023*. (2024) doi:10.15620/cdc/159281.
215. Propfe, L. E. & Seifert, R. Misrepresentation of semaglutide in social media. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **399**, 815–832 (2026).
216. Scannell, C., Romley, J., Myerson, R., Goldman, D. & Qato, D. M. Prescription Fills for Semaglutide Products by Payment Method. *JAMA Health Forum* **5**, e242026 (2024).
217. Novo Nordisk A/S (2024). Novo Nordisk. Annual Report 2024. . (2024).
218. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Semaglutide for Managing Overweight and Obesity*. (2023).
219. Muhammad, H. E. & Cheema, A. A. A. From prescription to trend: the misuse of Ozempic in the age of social media. *Annals of Medicine & Surgery* **87**, 6876–6877 (2025).

220. European Medicines Agency (EMA). *Recommendations of the Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products on Shortage of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists* . (2024).
221. McEwan, P. *et al.* Cost-effectiveness of semaglutide in people with obesity and cardiovascular disease without diabetes. *J. Med. Econ.* **28**, 268–278 (2025).
222. World Health Organization (WHO). *Medical Product Alert N°2/2024: Falsified OZEMPIC (Semaglutide)* . (2024).
223. Ashraf, A. R. *et al.* Safety and Risk Assessment of No-Prescription Online Semaglutide Purchases. *JAMA Netw. Open* **7**, e2428280 (2024).
224. European Medicines Agency (EMA). *EMA Alerts EU Patients and Healthcare Professionals to Reports of Falsified Ozempic Pens.* (2023).
225. Antonacci, G. *et al.* Hypoglycaemic coma induced by a falsified semaglutide product: a case report. *European Journal of Hospital Pharmacy* ejhpharm-2025-004656 (2025) doi:10.1136/ejhpharm-2025-004656.
226. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). *Nota Informativa Importante Su Ozempic® (Semaglutide).* (2023).
227. European Medicines Agency (EMA). *Ozempic® (Semaglutide) Solution for Injection in Pre-Filled Pen: Supply Shortage.* (2023).
228. European Medicines Agency (EMA). *EU Actions to Tackle Shortages of GLP-1 Receptor Agonists.* (2024).
229. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Nota Informativa Importante Su Ozempic (Semaglutide) e Victoza (Liraglutide).* (2023).
230. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Carenza OZEMPIC (Semaglutide) - Modalità Di Richiesta d'Importazione Dall'estero.* (2024).
231. European Medicines Agency (EMA). *EMA Alerts EU Patients and Healthcare Professionals to Reports of Falsified Ozempic Pens.* (2023).
232. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Comunicazione EMA Su Segnalazioni Riguardanti La Falsificazione Di Ozempic in Penne Pre-Riempite Nelle Reti Di Altri Paesi Europei.* (2023).

233. Shanouda, F. & Orisini, M. Ozempic: the miracle drug and the harmful idea of a future without fat. *The Conversation* <https://theconversation.com/ozempic-the-miracle-drug-and-the-harmful-idea-of-a-future-without-fat-211661> (2023).
234. Davis, N. Weight-loss jabs shouldn't be quick-fix solution for governments, says expert. *The Guardian* <https://www.theguardian.com/society/article/2024/may/25/weight-loss-jabs-shouldnt-be-quick-fix-solution-for-governments-says-expert> (2024).
235. Oswald, F. Anti-fatness in the Ozempic era: State of the landscape and considerations for future research. *Fat Studies* **13**, 128–134 (2024).
236. Beckett, E. Drugs like ozempic won't 'cure' obesity but they might make us more fat-phobic. *The Conversation* <https://theconversation.com/drugs-like-ozempic-wont-cure-obesity-but-they-might-make-us-more-fat-phobic-219309> (2024).
237. Couzin-Frankel, J. A lighter burden. *Science* (1979). **373**, 480–483 (2021).
238. Gaesser, G. A., Angadi, S. S. & Sawyer, B. J. Exercise and Diet, Independent of Weight Loss, Improve Cardiometabolic Risk Profile in Overweight and Obese Individuals. *Phys. Sportsmed.* **39**, 87–97 (2011).
239. Barrett, T. S., Hafermann, J. O., Richards, S., LeJeune, K. & Eid, G. M. Obesity Treatment With Bariatric Surgery vs GLP-1 Receptor Agonists. *JAMA Surg.* **160**, 1232 (2025).
240. Weiss, D. Long-term Complications of Bariatric Surgery. *JAMA* **325**, 186 (2021).
241. Paschou, I. A. *et al.* GLP-1RA and the possible skin aging. *Endocrine* **89**, 680–685 (2025).
242. Ryan, N. & Savulescu, J. The Ethics of Ozempic and Wegovy. *J. Med. Ethics* **52**, 185–193 (2026).
243. Atlas, S. J. *et al.* Medications for obesity management: Effectiveness and value. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **29**, 569–575 (2023).
244. Rubino, F. *et al.* Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **13**, 221–262 (2025).

245. Phelan, S. M. *et al.* Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. *Obesity Reviews* **16**, 319–326 (2015).
246. Tomiyama, A. J. *et al.* How and why weight stigma drives the obesity ‘epidemic’ and harms health. *BMC Med.* **16**, 123 (2018).