

GLP-1 e innovazione terapeutica: opportunità e prospettive

intervista a **Roberto Baratta**
UOC Endocrinologia, ARNAS Garibaldi, Catania

L'intervento tempestivo sull'obesità mira a limitare le conseguenze a breve e a lungo termine. La disponibilità di terapie innovative e con formulazioni diverse consente una migliore personalizzazione

Dottor Baratta, perché è fondamentale intervenire precocemente su sovrappeso e obesità?

L'obesità è una malattia complessa, cronica, recidivante e progressiva, nella quale l'accumulo eccessivo di tessuto adiposo e le alterazioni della sua funzione possono precedere la comparsa di complicanze clinicamente manifeste. L'intervento tempestivo mira a limitare l'esposizione all'adiposità in eccesso e alle alterazioni metaboliche associate. Anche nel sovrappeso, soprattutto in presenza di adiposità addominale, la valutazione del rischio deve integrare l'indice di massa corporea (BMI) con la distribuzione del tessuto adiposo e il profilo clinico individuale.

Un ulteriore elemento è la **memoria metabolica dell'obesità**, o memoria obesogenica. Nel lavoro pubblicato su *Obesity Reviews* con Salvatore Corrao e Dario Tuccinardi abbiamo proposto di interpretare la persistenza di alterazioni infiammatorie, immunometaboliche e strutturali del tessuto adiposo attraverso il concetto di isteresi biologica. L'isteresi descrive la dipendenza dello stato attuale di un sistema biologico dalla sua storia precedente: nell'obesità, la riduzione ponderale può non accompagnarsi al completo ripristino delle condizioni biologiche antecedenti all'aumento di peso. **Nel tessuto adiposo** umano sono state documentate **modificazioni dell'espressione genica ancora presenti a due anni dalla chirurgia bariatrica**, nonostante una rilevante riduzione ponderale. Nei modelli murini sono state inoltre identificate alterazioni epigenetiche persistenti, associate a un **recupero del peso più rapido alla riesposizione a una dieta ricca di grassi**. Queste osservazioni sostengono l'ipotesi di una memoria biologica; resta da definire in quale misura essa sia modificabile mediante il trattamento nell'uomo.

Sul piano clinico, una dimostrazione rilevante riguarda la **progressione al diabete tipo 2**. In **SURMOUNT-1**, nei partecipanti con prediabete e obesità o sovrappeso associato a complicanze, a 176 settimane la proporzione di soggetti con diagnosi di diabete è stata dell'1,2% con tirzepatide e del 12,6% con placebo. Tale risultato documenta la possibilità di prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete.

Per il MMG, la priorità è **identificare tempestivamente il rischio cardiometabolico**, integrare BMI, circonferenza vita e rapporto circonferenza vita/altezza e definire un trattamento commisurato al quadro clinico. La riduzione ponderale e il suo mantenimento costituiscono componenti di una strategia continuativa di prevenzione delle complicanze.

Quali vantaggi offrono i doppi agonisti incretinici rispetto alle terapie precedenti?

Il duplice agonismo recettoriale GIP/GLP-1, oggi rappresentato da **tirzepatide**, ha ampliato l'efficacia della farmacoterapia dell'obesità. Il confronto più informativo è quello diretto con semaglutide sc: nello studio SURMOUNT-5, in adulti senza diabete con obesità o sovrappeso associato a complicanze, la **riduzione ponderale** media a 72 settimane, secondo l'*efficacy estimand*, è stata del 21,6% con tirzepatide e del 15,4% con semaglutide.

La rilevanza clinica comprende anche gli **esiti sulle complicanze associate all'obesità**. Nello studio **SUMMIT**, nei pazienti con obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, tirzepatide ha ridotto rispetto a placebo il rischio dell'esito composito di morte CV o peggioramento dello scompenso.

Orforglipron, frutto della ricerca farmacologica più recente, si distingue da tirzepatide per il profilo farmacologico: è un agonista del solo recettore del GLP-1, costituito da una piccola molecola non peptidica a somministrazione orale. Negli studi clinici ha dimostrato un'efficacia clinicamente significativa, con un profilo di sicurezza e tollerabilità coerente con quello della classe farmacologica.

Quali opportunità aprono le formulazioni orali e che cosa distingue orforglipron da semaglutide orale?

Le formulazioni orali ampliano le opzioni terapeutiche e possono favorire l'accettazione del trattamento da parte dei pazienti. Orforglipron e semaglutide orale agiscono sul recettore del GLP-1, ma differiscono per struttura molecolare e modalità di assorbimento, con conseguenze rilevanti sulle condizioni di assunzione.

Orforglipron può essere assunto senza necessità di digiuno né vincoli temporali rispetto al consumo di alimenti o bevande. **Semaglutide** è un peptide coformulato con un promotore dell'assorbimento gastrico (SNAC) per cui è **necessaria l'assunzione a stomaco vuoto**, dopo un digiuno raccomandato di almeno otto ore, con non più di 120 mL d'acqua. Devono trascorrere almeno 30 minuti prima di assumere alimenti, bevande o altri medicinali orali. La maggiore flessibilità di orforglipron può risultare rilevante in presenza di abitudini irregolari o di schemi terapeutici mattutini complessi.

In ATTAIN-1, in adulti senza diabete con obesità o sovrappeso associato a complicanze, orforglipron ha determinato a 72 settimane una riduzione ponderale media del 12,4% alla dose sperimentale di 36 mg/die, contro lo 0,9% con placebo. Con questa dose, il 59,6% dei partecipanti ha raggiunto una riduzione di almeno il 10% e il 39,6% di almeno il 15% del peso iniziale. In **ATTAIN-2**, nei pazienti con sovrappeso o obesità e diabete tipo 2, la riduzione media è stata del 10,5% vs il 2,2% con placebo, alla stessa dose e durata, con un concomitante miglioramento del controllo glicemico.

In OASIS-4, semaglutide orale 25 mg/die ha prodotto a 64 settimane una riduzione ponderale media del 16,6%, contro il 2,7% con placebo, in adulti senza diabete. La diversità dei protocolli e delle popolazioni non consente di attribuire valore comparativo diretto a queste percentuali. La scelta clinica richiede inoltre di considerare tollerabilità, preferenze e sostenibilità del regime di assunzione.

Come cambiano aderenza e gestione degli effetti indesiderati nel passaggio dall'iniezione settimanale alla compressa quotidiana?

Nel paziente già in trattamento con un iniettivo settimanale, il passaggio all'orale deve avere come obiettivo il mantenimento dei benefici ponderali e metabolici ottenuti. Occorre distinguere il cambio di formulazione della stessa molecola, come per semaglutide, dal passaggio a un diverso principio attivo, come orforglipron. Tempi di avvio e schema posologico vanno definiti per il singolo farmaco, secondo le indicazioni autorizzate.

Sul piano dell'aderenza, si passa da una frequenza settimanale ad un'assunzione da integrare ogni giorno nella propria routine. L'assenza di vincoli rispetto ad alimenti e bevande può facilitare l'impiego di orforglipron. La preferenza per la compressa non garantisce, di per sé, maggiore aderenza: è necessario verificarne l'assunzione regolare, chiarire come gestire le dosi dimenticate e rivalutare la continuità della terapia nel tempo.

La tollerabilità gastrointestinale va rivalutata durante la transizione. In ATTAIN-MAINTAIN, che ha studiato direttamente il passaggio da tirzepatide o semaglutide a orforglipron, gli eventi gastrointestinali sono stati prevalentemente lievi o moderati. Questi dati riguardano pazienti selezionati, senza diabete, già trattati per 72 settimane, e non dimostrano una migliore tollerabilità rispetto alla prosecuzione dell'iniettivo, non prevista come confronto.

Nelle prime settimane occorre verificare andamento del peso, tollerabilità, idratazione e, nei pazienti con diabete, controllo glicemico. La progressione posologica deve tener conto dell'eventuale persistenza dei disturbi digestivi; pasti meno abbondanti e un'adeguata idratazione possono contribuire alla gestione dei sintomi. Vanno inoltre rivalutate le terapie concomitanti, per possibili interazioni e per il rischio ipoglicemico associato a insulina o sulfoniluree. Per orforglipron, le modalità d'impiego dovranno attenersi al riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato.

Quali criteri guideranno la scelta tra terapia orale e iniettiva?

La scelta dovrebbe fondarsi sull'obiettivo clinico, sull'entità della riduzione ponderale necessaria e sulle complicanze da prevenire o trattare. A ciò si aggiungono controindicazioni, interazioni, tollerabilità e probabilità di mantenere il trattamento nel tempo. Non disponiamo di un profilo validato che assegni una determinata via di somministrazione sulla sola base del grado di obesità. Orforglipron può rappresentare un'opzione per chi preferisce la via orale ed è in grado di sostenere un regime quotidiano. Una terapia iniettiva settimanale può risultare più adatta a chi privilegia una minore frequenza di somministrazione o presenta difficoltà con l'assunzione giornaliera. Nei pazienti con diabete tipo 2, la scelta deve integrare obiettivo ponderale e glicemico. Quando è prioritaria la protezione di uno specifico organo, attribuirei maggiore rilievo alle evidenze sugli esiti clinici ottenute con la singola molecola nella popolazione pertinente.

In ACHIEVE-4, orforglipron ha dimostrato la non inferiorità rispetto a insulina glargine sul composito cardiovascolare MACE-4, comprendente morte CV, infarto e ictus non fatali e ricovero per angina instabile, in pazienti con diabete tipo 2 a rischio CV elevato. Un ambito ulteriore è il mantenimento della riduzione ponderale. In ATTAIN-MAINTAIN, in adulti senza diabete precedentemente trattati con tirzepatide o semaglutide, il passaggio a orforglipron ha consentito, nel sottogruppo che aveva raggiunto un *plateau* ponderale, di conservare a 52 settimane in media il 78,0% della riduzione ottenuta con tirzepatide e l'82,4% di quella ottenuta con semaglutide. Il mantenimento è risultato superiore a quello osservato con placebo.

Infine, accessibilità e sostenibilità economica incidono sulla persistenza terapeutica. Qualunque sia la formulazione prescelta, la farmacoterapia deve inserirsi in un percorso continuativo che comprenda intervento nutrizionale, attività fisica e rivalutazione periodica degli obiettivi clinici.

Bibliografia disponibile a richiesta