



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea Magistrale

Scienze dell'Alimentazione e della Nutrizione Umana

**CONFRONTO TRA PAZIENTI TRATTATI SOLO CON TERAPIA
NUTRIZIONALE E PAZIENTI TRATTATI CON AGONISTI DEL GLP-1**

**COMPARISON BETWEEN PATIENTS TREATED WITH NUTRITIONAL
THERAPY ALONE AND PATIENTS TREATED WITH GLP-1 RECEPTOR
AGONISTS**

Tesi di Laurea Magistrale di:

Brucchi Martina

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa

Bacchetti Tiziana

Correlatore:

Marcaccio Simone

Sessione Luglio 2026

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

Corso di Laurea Magistrale.....	1
INTRODUZIONE	5
1 CAPITOLO I: DIABETE	8
1.1 Introduzione.....	8
1.2 Epidemiologia.....	9
1.3 Classificazione del diabete	10
1.3.1 Diabete mellito di tipo 1	12
1.3.2 Diabete mellito di tipo 2	13
1.4 Fisiopatologia	15
1.4.1 Omeostasi del glucosio in condizioni fisiologiche	16
1.4.2 Insulina	17
1.4.2.1 Struttura.....	18
1.4.2.2 Sintesi e secrezione dell'insulina	19
1.4.2.3 Meccanismi di segnalazione del recettore insulinico	20
1.4.2.4 Insulino-resistenza	23
1.4.2.5 Disfunzione delle cellule β pancreatiche	25
1.5 Ruolo dell'obesità nel diabete	26
1.6 Diagnosi e Monitoraggio del Diabete Mellito.....	27
1.6.1 Introduzione	27
1.6.2 Criteri diagnostici.....	28
1.6.3 Glicemia plasmatica a digiuno	29
1.6.4 Test da carico orale di glucosio (OGTT).....	30

1.6.5	Emoglobina glicata (HbA1c).....	30
1.7	Monitoraggio del diabete mellito di tipo 2.....	32
1.7.1	Obiettivi	32
1.7.2	Monitoraggio mediante HbA1c	33
1.7.3	Parametri metabolici e nutrizionali complementari.....	34
1.7.4	Integrazione con il follow-up nutrizionale	34
1.8	Approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2	35
2	CAPITOLO II: OBESITÀ.....	37
2.1	Definizione ed introduzione generale.....	37
2.2	Classificazione dell'obesità tramite BMI	39
2.3	Epidemiologia dell'obesità.....	41
2.4	Fisiopatologia dell'obesità	42
2.4.1	Regolazione del bilancio energetico	42
2.4.2	Leptina e regolazione dell'appetito	43
2.4.3	Ruolo dell'insulina nel controllo energetico	44
2.4.4	Ruolo degli ormoni gastrointestinali nella regolazione dell'appetito	44
2.4.5	Tessuto adiposo ed infiammazione cronica.....	48
2.4.6	Insulino-resistenza ed alterazioni metaboliche	49
2.4.7	Microbiota intestinale ed obesità.....	49
2.4.8	Fattori genetici ed ambientali	50
2.5	Tessuto adiposo: struttura e funzione	51
2.6	Gene FTO e predisposizione genetica all' obesità	53
2.7	Correlazione tra obesità e DM di tipo 2	55
2.8	Impatto del calo ponderale sul T2DM.....	57

2.9	Conclusioni.....	59
3	CAPITOLO III: TERAPIA NUTRIZIONALE NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E DELL'OBESITÀ	60
3.1	Introduzione.....	60
3.2	Obiettivi della terapia nutrizionale	61
3.3	Bilancio energetico e restrizione calorica	62
3.4	Modelli alimentari nel trattamento dell'obesità e del DM2	62
3.4.1	Dieta mediterranea	63
3.4.2	Diete a basso contenuto di carboidrati	64
3.4.3	Carbohydrate-insulin model	66
3.4.4	Effetti clinici.....	68
3.4.5	Criticità.....	69
3.4.6	Altri modelli alimentari.....	70
3.5	Effetti metabolici della perdita di peso.....	71
3.6	Limiti della sola terapia nutrizionale.....	73
3.7	Conclusioni.....	75
4	CAPITOLO IV: TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 E DELL'OBESITÀ: RUOLO DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1	76
4.1	Evoluzione della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità e del diabete mellito tipo 2.....	76
4.2	Il sistema incretinico e il GLP-1.....	78

4.3	Agonisti del recettore del GLP-1: scoperta e caratteristiche generali	81
4.4	Classificazione degli agonisti del recettore del GLP-1	83
4.5	Principali molecole disponibili.....	85
4.6	Efficacia clinica e benefici metabolici de GLP—1 RA	89
4.7	Sicurezza, tollerabilità e limiti dell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1	91
4.8	Conclusioni.....	93
5	CAPITOLO V: RAZIONALE DELLO STUDIO.....	95
6	CAPITOLO VII: MATERIALI E METODI	99
6.1	Popolazione di studio	99
6.2	Definizione dei timepoint	101
6.3	Variabili considerate	103
6.4	Analisi statistica.....	104
7	CAPITOLO VII: RISULTATI.....	106
7.1	Introduzione e caratteristiche della popolazione	106
7.2	Variazioni entro-gruppo (T0 → T1)	114
7.3	Confronto tra-gruppi delle variazioni percentuali ($\Delta\%$)	120
7.4	Analisi di covarianza (ANCOVA).....	126
7.5	Target clinici di calo ponderale	131
8	CAPITOLO VIII: DISCUSSIONE	135
9	CAPITOLO IX: CONCLUSIONI.....	145

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità rappresentano due tra le principali patologie croniche non trasmissibili a diffusione mondiale, costituendo una vera e propria emergenza sanitaria globale.

La stretta correlazione fisiopatologica tra queste due condizioni contribuisce in modo significativo al rischio di complicanze cardiovascolari, renali, neurologiche ed epatiche, oltre ad influenzare negativamente la qualità della vita ed aumentare i costi sanitari.

L'obesità, in particolare quella viscerale, costituisce uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2. L'eccesso di tessuto adiposo determina infatti uno stato cronico di infiammazione sistemica di basso grado e una progressiva riduzione della sensibilità insulinica, favorendo l'insorgenza dell'insulino-resistenza. Questo meccanismo comporta un'alterazione del metabolismo glucidico e lipidico, con conseguente aumento dei livelli glicemici e progressiva compromissione della funzionalità delle cellule β pancreatiche.

Il trattamento del paziente con obesità e diabete richiede un approccio terapeutico integrato e multidisciplinare, finalizzato non solo al controllo glicemico, ma anche alla riduzione del peso corporeo e dei fattori di rischio associati.

La terapia nutrizionale rappresenta uno degli strumenti fondamentali nella gestione sia dell'obesità sia del diabete mellito di tipo 2. Un corretto intervento dietetico, associato alla promozione dell'attività fisica e alla modifica dello stile di vita, consente di migliorare la sensibilità insulinica, favorire il calo ponderale e ridurre il rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari.

Negli ultimi anni, il panorama terapeutico si è ampliato grazie all'introduzione degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), farmaci inizialmente sviluppati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 e successivamente impiegati anche nella terapia dell'obesità. Il GLP-1 è un ormone incretinico secreto dalle cellule L intestinali, coinvolto nella regolazione della glicemia e del senso di sazietà. Gli agonisti del GLP-1 agiscono aumentando la secrezione insulinica glucosio-dipendente, riducendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e diminuendo l'introito calorico attraverso la riduzione dell'appetito.

Alla luce di tali evidenze, la presente tesi si propone di confrontare pazienti trattati esclusivamente con terapia nutrizionale e pazienti sottoposti a terapia nutrizionale associata ad agonisti del GLP-1, al fine di valutare l'efficacia dei due approcci terapeutici nel trattamento combinato di obesità e diabete mellito di tipo 2.

In particolare, verranno analizzati gli effetti sui parametri antropometrici, metabolici e glicemici, con l'obiettivo di approfondire il ruolo della terapia farmacologica integrata all'interno di un percorso nutrizionale strutturato.

1 CAPITOLO I: DIABETE

1.1 Introduzione

Il diabete mellito (DM) rappresenta una patologia metabolica cronica complessa ed eterogenea, caratterizzata da un'alterazione persistente del metabolismo glucidico. La principale condizione che lo contraddistingue è l'iperglicemia, ovvero l'aumento dei livelli di glucosio nel sangue, che può derivare da una ridotta secrezione di insulina, da un'alterata azione dell'ormone a livello dei tessuti bersaglio, oppure dalla combinazione di entrambi i meccanismi (1–5).

Questa condizione metabolica determina una serie di alterazioni nei processi di utilizzo di carboidrati, lipidi e proteine, compromettendo l'omeostasi energetica dell'organismo. L'esposizione cronica a livelli elevati di glicemia è associata allo sviluppo di complicanze microvascolari, tra cui retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica, nonché di complicanze macrovascolari, quali malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. Queste rappresentano le principali cause di morbidità e mortalità nei soggetti affetti da diabete (1–3).

1.2 Epidemiologia

Il diabete mellito, a causa della sua crescente diffusione a livello globale, rappresenta oggi una delle principali sfide per la sanità pubblica mondiale.

Negli ultimi decenni si è osservato un incremento costante della sua prevalenza, riscontrabile nella maggior parte dei Paesi, in parallelo ai processi di sviluppo economico, urbanizzazione e l'adozione di stili di vita sempre più sedentari. Nel 2019 il numero di adulti di età compresa tra i 20 e i 79 anni affetti da diabete era di circa 463 milioni, pari al 9,3% della popolazione adulta globale. Le proiezioni indicano che tale cifra è destinata a crescere fino a 578 milioni entro il 2030 (pari al 10,2% della popolazione adulta) e a raggiungere circa 700 milioni entro il 2045, corrispondenti ad una prevalenza stimata del 10,9% a livello mondiale (1,3–8).

Questi dati evidenziano chiaramente l'impatto crescente del diabete sulla salute pubblica e sottolineano la necessità di strategie di prevenzione e gestione più efficaci, adattate ai mutamenti demografici e socioeconomici in corso (7,9).

1.3 Classificazione del diabete

Come riportato nella Tabella 1, il diabete può essere suddiviso in quattro tipi o categorie principali: diabete mellito di tipo 1 (T1DM), diabete mellito di tipo 2 (T2DM), diabete mellito gestazionale (GDM) ed altre forme specifiche di diabete, secondarie a condizioni genetiche, patologie pancreatiche, endocrinopatie o all'uso di farmaci (2–4,10).

Tabella 1. Classificazione e caratteristiche dei principali tipi di diabete mellito

Caratteristica	Diabete mellito di tipo 1 (T1DM)	Diabete mellito di tipo 2 (T2DM)	Diabete mellito gestazionale (GDM)	Altri tipi specifici di diabete
Eziologia principale	Distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche con conseguente deficit assoluto di insulina	Insulino-resistenza associata a progressiva disfunzione delle cellule β pancreatiche	Insulino-resistenza indotta dagli ormoni della gravidanza	Cause eterogenee di origine genetica, pancreatica, endocrina, farmacologica o altre condizioni specifiche
Alterazione insulinica	Deficit assoluto di insulina	Deficit relativo di insulina associato a insulino-resistenza	Insulino-resistenza transitoria durante la gravidanza	Variabile in base all'eziologia
Età di insorgenza	Più frequente in età infantile e adolescenziale, ma possibile a qualsiasi età	Generalmente in età adulta, con aumento dei casi nei soggetti più giovani	Durante la gravidanza	Variabile
Modalità di insorgenza	Acuta o subacuta	Graduale e spesso asintomatica nelle fasi iniziali	Generalmente nel secondo o terzo trimestre di gravidanza	Variabile
Principali fattori di rischio	Predisposizione genetica e fattori autoimmuni	Obesità, sedentarietà, familiarità, sindrome metabolica	Obesità, età materna avanzata, familiarità per diabete, precedente GDM	Dipendono dalla patologia sottostante
Frequenza relativa	Circa 5–10% dei casi di diabete	Circa 85–90% dei casi di diabete	Circa il 5–20% delle gravidanze, a seconda della popolazione studiata e dei criteri diagnostici	Meno del 5% dei casi di diabete
Trattamento principale	Terapia insulinica obbligatoria	Modifiche dello stile di vita, farmaci ipoglicemizzanti e/o insulina	Dieta, attività fisica, monitoraggio glicemico e insulina se necessaria	Trattamento della causa sottostante e, se necessario, terapia insulinica
Caratteristica distintiva	Dipendenza dall'insulina dovuta a deficit insulinico assoluto	Predominanza dell'insulino-resistenza	Solitamente regredisce dopo il parto, ma aumenta il rischio futuro di T2DM	Associato a condizioni patologiche specifiche o a difetti genetici

1.3.1 Diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM), noto anche come diabete autoimmune di tipo 1 (tipo 1A) o, secondo la vecchia classificazione, come diabete insulino-dipendente (IDDM) o diabete ad esordio giovanile, rappresenta circa il 5–10% dei casi complessivi di diabete. Questa patologia autoimmune è caratterizzata dalla distruzione delle cellule β pancreatiche mediata dalle cellule T, con conseguente deficit di insulina e una dipendenza permanente dall'insulina esogena (11–15).

La sua patogenesi, pur non essendo completamente chiarita, appare influenzata da fattori genetici e ambientali (13,14). Il decorso dell'autoimmunità specifica per le cellule β può essere rapido, tipicamente nei neonati e nei bambini (esordio giovanile), oppure più lento e graduale negli adulti (esordio tardivo) (4,13,16,17).

La predisposizione genetica allo sviluppo del diabete di tipo 1 è principalmente associata a specifici allotipi del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) di classe II, in particolare HLA-DR3-DQ2 e HLA-DR4-DQ8. Sono inoltre coinvolti numerosi altri geni, sia implicati nella regolazione della risposta immunitaria (CTLA4, PTPN22, IL2RA) sia nella funzione delle cellule β pancreatiche (INS, GLIS3, CTSH)(2,4,13).

1.3.2 Diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), noto anche come diabete non insulino-dipendente (NIDDM) o diabete ad esordio in età adulta, secondo la nomenclatura precedente, costituisce circa il 90–95% di tutti i casi di diabete.

È una patologia metabolica caratterizzata principalmente da insulino-resistenza e da una disfunzione delle cellule β pancreatiche (4,5,8,18–20).

Il termine “diabete” deriva dal greco “*diabaíno*”, che significa “*passare attraverso*” o “*sifone*”, mentre “*mellitus*” ha origine dal latino e significa “*dolce*”, in riferimento alla presenza di zuccheri nelle urine, tipica dei soggetti affetti da questa patologia (21).

Diversamente dal T1DM, il diabete di tipo 2 è una condizione multifattoriale ed eterogenea, nella quale contribuiscono molteplici meccanismi fisiopatologici che coinvolgono non solo il pancreas, ma anche fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, rene, intestino e sistema nervoso centrale, rendendo la gestione clinica particolarmente complessa (5,6,8).

Come mostrato nella Figura 1 il diabete di tipo 2 deriva dall’interazione tra fattori genetici e ambientali. I principali fattori di rischio includono sovrappeso e obesità, sedentarietà, età avanzata, familiarità, appartenenza etnica, storia di diabete gestazionale e la presenza di comorbidità quali ipertensione, dislipidemia e malattie cardiovascolari (8,20).

La resistenza all'insulina può migliorare con la riduzione del peso e/o il trattamento farmacologico dell'iperglicemia, ma raramente viene riportata alla normalità (2,7,20).

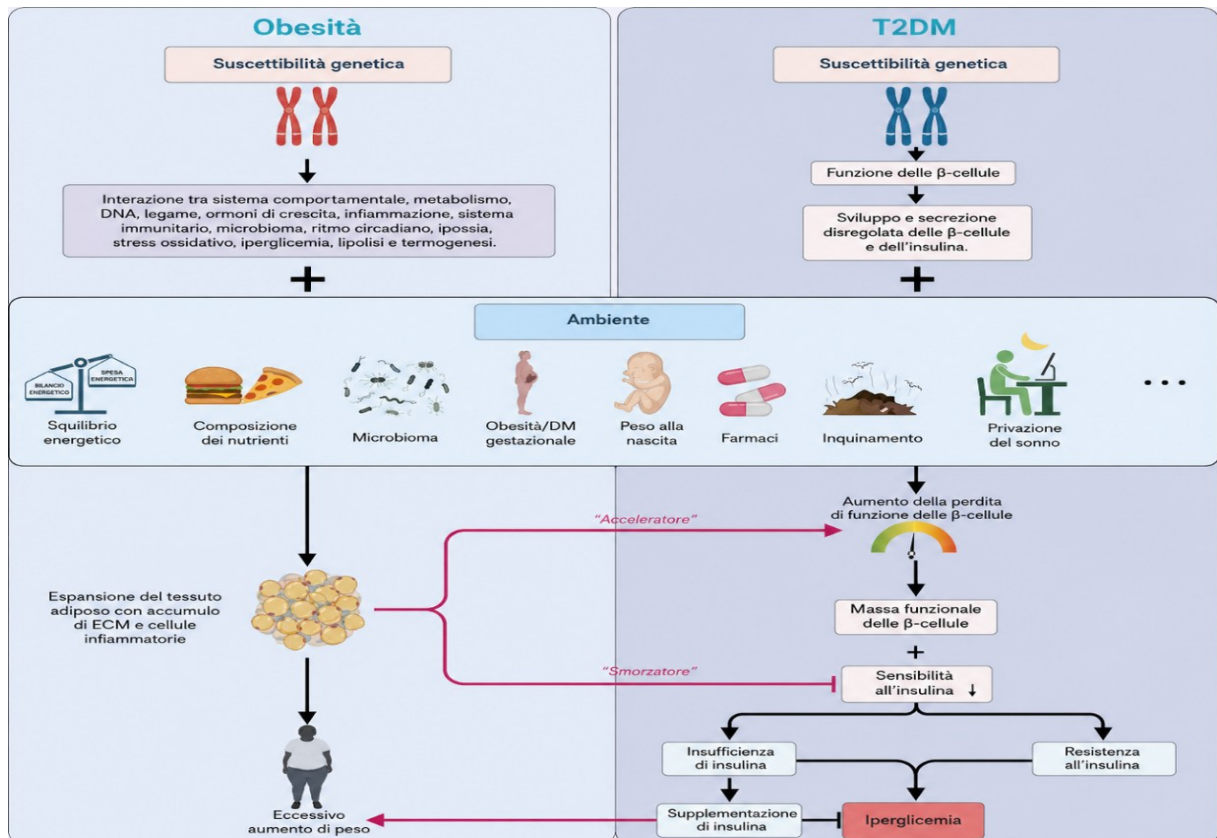


Figura 1 Fattori genetici e ambientali che influenzano la funzionalità delle isole pancreatiche e collegano obesità e diabete di tipo 2. I fattori genetici alterano principalmente il bilancio energetico nell'obesità, regolando al contempo lo sviluppo e la funzione delle cellule β nel diabete di tipo 2. Essendo ulteriormente favorita da vari fattori ambientali, l'obesità accelera la perdita di cellule β e attenua la segnalazione dell'insulina nel diabete di tipo 2. Nel frattempo, l'insulina prescritta ai pazienti affetti da diabete di tipo 2 può avere un effetto di aumento del peso. Le frecce colorate indicano le interazioni tra obesità e diabete di tipo 2. T2DM, diabete mellito di tipo 2; ECM, matrice extracellulare. (22)

1.4 Fisiopatologia

Il T2DM ha un'eziologia multifattoriale, una combinazione di fattori genetici e ambientali (5,23).

I principali meccanismi fisiopatologici alla base del suo sviluppo sono la ridotta secrezione insulinica da parte delle cellule β pancreatiche e la resistenza all'insulina (IR) nei tessuti periferici.

In caso di disfunzione delle cellule β , la secrezione insulinica è ridotta, limitando la capacità dell'organismo di mantenere livelli fisiologici di glucosio. D'altra parte, l'IR contribuisce ad aumentare la produzione di glucosio nel fegato e a diminuire l'assorbimento di glucosio nel muscolo, nel fegato e nel tessuto adiposo portando all'iperglicemia (24,25).

Sebbene entrambi i meccanismi siano presenti nelle fasi iniziali della patogenesi e contribuiscano allo sviluppo della malattia, la disfunzione delle cellule β tende a essere il determinante principale della progressione verso il diabete manifesto. La coesistenza di ridotta secrezione insulinica e resistenza all'insulina amplifica ulteriormente l'iperglicemia, favorendo la progressione del diabete di tipo 2 (24–26).

1.4.1 Omeostasi del glucosio in condizioni fisiologiche

Attraverso l'azione coordinata di diversi ormoni, in particolare insulina e glucagone, il pancreas mantiene i livelli di glucosio nel sangue entro un intervallo ristretto, generalmente compreso tra 4–6 mM. Questo equilibrio dinamico, definito omeostasi del glucosio, è garantito dalle azioni opposte ma integrate di questi due ormoni.

Durante il digiuno notturno o tra i pasti, quando la glicemia tende a ridursi, il glucagone viene secreto dalle cellule α pancreatiche e stimola la glicogenolisi epatica. Inoltre, favorisce la gluconeogenesi a livello epatico e renale, contribuendo al mantenimento della glicemia durante il digiuno prolungato (27,28).

Al contrario, la secrezione di insulina da parte delle cellule β è stimolata da livelli elevati di glucosio esogeno, come quelli che si verificano dopo un pasto (29). Una volta legatasi al proprio recettore nei tessuti bersaglio, in particolare muscolo scheletrico e tessuto adiposo, l'insulina promuove l'ingresso del glucosio nelle cellule attraverso meccanismi insulino-dipendenti, riducendo così la glicemia circolante. Inoltre, l'insulina favorisce processi anabolici quali la glicogenesi, la lipogenesi e la sintesi proteica, risultando funzionalmente antagonista rispetto al glucagone, il quale esercita invece effetti prevalentemente catabolici (28,30,31).

1.4.2 Insulina

La scoperta dell'insulina nel 1921 da parte di Frederick Banting e Charles Best rappresentò una svolta fondamentale da cui scaturì la ricerca sull'azione e la resistenza all'insulina (32,33). Questa scoperta e la rapida diffusione clinica dell'insulina hanno trasformato di fatto il diabete di tipo 1 da una diagnosi fatale a una condizione cronica gestibile dal punto di vista medico (34,35).

L'insulina, il cui nome deriva dal latino “*insula*” (*isola*), è un ormone peptidico prodotto e secreto dalle cellule β delle isole di Langerhans site nel pancreas, in risposta all'aumento dei livelli di glucosio nel sangue (6,32,36).

La sua azione si esplica principalmente a livello degli organi metabolicamente attivi, come il fegato, il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo, dove promuove l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio, favorendone la conversione in glicogeno o lipidi di riserva. In questo modo, l'insulina svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi glicemica, contribuendo alla riduzione della glicemia post-prandiale.

Oltre alle sue funzioni periferiche, l'insulina è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, modulando diversi processi del sistema nervoso centrale, tra cui la regolazione dell'appetito, il metabolismo energetico, la memoria e le funzioni cognitive (6,32,32,36).

1.4.2.1 Struttura

Le sequenze di amminoacidi dei polipeptidi dell'insulina umana sono state determinate da Sanger e collaboratori all'inizio degli anni '50 (37–39).

L'insulina nella sua forma matura comprende due catene polipeptidiche: una catena B di 30 residui e una catena A di 21 residui, interconnesse da legami disolfuro. La molecola deriva da un precursore inattivo, la preproinsulina, un polipeptide a catena singola in cui l'estremità C della catena B è collegata all'estremità N della catena A da un cosiddetto "peptide C" (40). Dopo la rimozione del peptide segnale si forma la proinsulina, composta dalle catene A e B unite dal peptide C. Successivamente, nel Golgi e nei granuli secretori, specifiche endopeptidasi rimuovono il peptide C, generando l'insulina matura biologicamente attiva (37,41,42).

1.4.2.2 Sintesi e secrezione dell'insulina

Le cellule β pancreatiche sono responsabili della produzione di insulina, che viene sintetizzata come preproinsulina. Nel processo di maturazione, la preproinsulina subisce una modificazione conformazionale effettuata con l'aiuto di diverse proteine nel reticolo endoplasmatico (RE) per produrre proinsulina (43). Successivamente, la proinsulina viene traslocata dal RE all'apparato di Golgi, entrando nelle vescicole secretorie e venendo scissa in peptide C e insulina (44,45).

Una volta matura, l'insulina viene immagazzinata nei granuli fino a quando non viene innescato il suo rilascio. Questo è causato principalmente da una risposta ad alte concentrazioni di glucosio. Altri fattori possono indurre il rilascio di insulina come aminoacidi, acidi grassi e ormoni (46). Quando i livelli di glucosio circolante aumentano, le cellule β assorbono il glucosio principalmente attraverso il trasportatore di glucosio 2 (GLUT2), una proteina trasportatrice di soluti che funziona anche come sensore di glucosio per le cellule β . Una volta che il glucosio entra, viene attivato il catabolismo del glucosio, aumentando il rapporto ATP/ADP intracellulare, che induce la chiusura dei canali del potassio dipendenti dall'ATP nella membrana plasmatica. Ciò porta alla depolarizzazione della membrana e all'apertura dei canali del Ca^{2+} + voltaggio-dipendenti, consentendo al Ca^{2+} di entrare nella

cellula. L'aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} innesca la fusione dei granuli secretori contenenti insulina con la membrana plasmatica, con conseguente esocitosi dell'insulina (46–48)

1.4.2.3 Meccanismi di segnalazione del recettore insulinico

La via di segnalazione dell'insulina è una via di segnalazione intracellulare responsabile dei processi metabolici, crescita cellulare e sopravvivenza. Il processo della via di segnalazione dell'insulina comprende diverse fasi (32,35).

In seguito al legame dell'insulina con il proprio recettore (IR), che appartiene alla famiglia dei recettori tirosin-chinasici, quest'ultimo va incontro a dimerizzazione e autofosforilazione che avviene su residui tirosinici specifici nel dominio β del recettore (Tyr1158, Tyr1162, Tyr1163). Tale processo consente il reclutamento e la fosforilazione di specifiche proteine adattatrici intracellulari, principalmente i substrati del recettore insulinico 1 e 2 (IRS1/2) sui residui tirosinici.

Le proteine IRS1/2 fungono da piattaforma per il reclutamento della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) a livello della membrana plasmatica.

L'attivazione di PI3K promuove la conversione del fosfatidilinositolo (4,5)-bisfosfato (PIP2) in fosfatidilinositolo (3,4,5)-trifosfato (PIP3). Quest'ultimo

funge da secondo messaggero, consentendo il reclutamento e l'attivazione della proteina chinasi 1 fosfoinositide-dipendente (PDK1) e della proteina chinasi B (Akt/PKB).

La fosforilazione di Akt nei residui T308 e S473, mediata rispettivamente da PDK1 e dal complesso mTORC2 (mechanistic Target of Rapamycin Complex 2), determina la sua piena attivazione. Una volta attivo, Akt regola una vasta gamma di substrati intracellulari, tra cui la glicogeno sintasi chinasi 3 β (GSK3 β), la proteina forkhead box O1 (FoxO1) e il complesso della sclerosi tuberosa (TSC2), promuovendo così la sintesi di glicogeno e lipidi, la traduzione proteica, la crescita cellulare e l'assorbimento di glucosio.

L'attivazione di Akt comporta inoltre la fosforilazione di TSC2, che inibisce la funzione del complesso TSC e determina l'attivazione di mTORC1, con conseguente fosforilazione dei suoi effettori a valle, come la p70 S6 chinasi 1 (S6K1) e la proteina legante eIF4E (4E-BP1), fondamentali per la sintesi proteica e il metabolismo cellulare.

Parallelamente, l'attivazione del recettore insulinico comporta anche il reclutamento e la fosforilazione delle proteine adattatrici Shc (isoforme p46 e p52), che mediano la via di segnalazione RAS/ERK associata alla proliferazione e alla sopravvivenza cellulare (Figura 2) (6,32,35,49,50) .

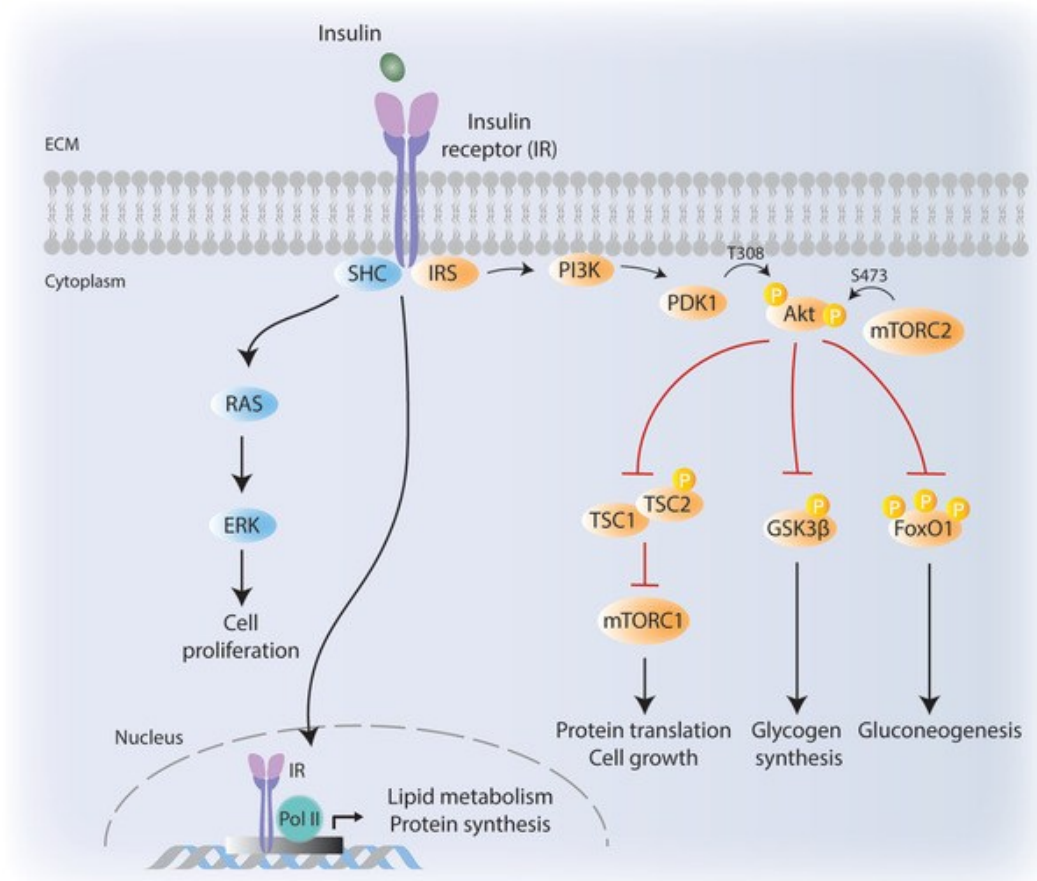


Figura 2 Via canonica di segnalazione dell'insulina. Il legame dell'insulina con il recettore insulinico (IR) induce la fosforilazione degli IRS, che a loro volta attivano la PI3K. La PI3K attivata recluta PDK1 alla membrana cellulare. Akt viene fosforilata da PDK1 (sul residuo T308) e da mTORC2 (sul residuo S473). L'Akt attivata agisce su numerosi bersagli a valle, tra cui TSC2, GSK3 β e FoxO1, regolando importanti processi metabolici. Il legame dell'insulina al suo recettore attiva anche le proteine adattatrici SHC, che attivano le vie RAS ed ERK, promuovendo la proliferazione cellulare. Il recettore insulinico attivato può inoltre traslocare nel nucleo cellulare, dove induce l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico e nella sintesi proteica. ECM: matrice extracellulare (6).

1.4.2.4 Insulino-resistenza

L'insulino-resistenza (IR) rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici alla base del diabete mellito di tipo 2 ed è definita come una ridotta capacità dei tessuti bersaglio di rispondere all'azione dell'insulina, con conseguente iperinsulinemia compensatoria nelle fasi iniziali della malattia (5,22,50,51). L'IR può derivare dalla presenza di antagonisti dell'insulina nel plasma, da alterazioni della segnalazione insulinica e da una ridotta risposta dei tessuti bersaglio all'ormone (52).

L'insulino-resistenza del muscolo scheletrico rappresenta uno dei principali determinanti periferici nello sviluppo del T2DM (5,22,53). Nello stato fisiologico, l'insulina promuove la sintesi di glicogeno nel muscolo scheletrico attraverso l'assorbimento del glucosio dal plasma (22). Un ruolo chiave in questo processo è svolto dal trasportatore GLUT4, che trasloca dalla sede intracellulare alla membrana plasmatica in seguito all'attivazione del recettore insulinico (INSR), consentendo l'ingresso del glucosio nella cellula (54). Alterazioni nell'espressione o nella funzionalità di INSR, GLUT4 o dei pathway di segnalazione a monte e a valle determinano una ridotta captazione di glucosio nel muscolo scheletrico e contribuiscono allo sviluppo dell'iperglicemia (5,51).

A livello epatico, l'insulina promuove la sintesi di glicogeno e inibisce la produzione endogena di glucosio. In condizioni fisiologiche, il bilancio tra insulina e glucagone regola la produzione epatica di glucosio: il glucagone stimola gluconeogenesi e glicogenolisi, mentre l'insulina ne inibisce l'attivazione in condizioni di iperglicemia (55). Tuttavia, nel contesto dell'insulino-resistenza tale effetto risulta compromesso, determinando una diminuzione della produzione di glicogeno e aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi. Questo fenomeno è responsabile dell'iperglicemia a digiuno tipica del diabete mellito di tipo 2 (5,56).

Nel tessuto adiposo, l'insulina inibisce fisiologicamente la lipolisi. In condizioni di IR, questa inibizione risulta ridotta, con conseguente aumento della liberazione di acidi grassi nel circolo ematico e un assorbimento alterato del glucosio. L'eccesso di acidi grassi liberi (FFA) contribuisce a peggiorare l'IR a livello epatico e muscolare e favorisce l'accumulo ectopico di lipidi, aggravando il quadro metabolico complessivo. (5,57,58)

1.4.2.5 Disfunzione delle cellule β pancreatiche

La disfunzione delle cellule β delle isole pancreatiche svolge un ruolo chiave nella progressione del diabete di tipo 2, determinando una riduzione progressiva della secrezione insulinica, che contribuisce alla transizione dalla fase di compenso metabolico alla fase di diabete conclamato.

Queste cellule sono localizzate nelle isole di Langerhans del pancreas endocrino e hanno il compito di sintetizzare e secernere insulina in risposta alle variazioni della glicemia (50,59).

Nella fase iniziale del diabete di tipo 2, la presenza di IR induce un aumento compensatorio della secrezione insulinica da parte delle cellule β (60). Tale condizione, definita iperinsulinemia compensatoria, consente inizialmente di mantenere valori glicemici relativamente normali nonostante la ridotta sensibilità dei tessuti all'insulina. Questo stato di compenso, nel tempo, porta ad un aumento del carico funzionale sulle cellule che sono costrette a una secrezione di insulina cronica e aumentata per mantenere il controllo glicemico, portando progressivo deterioramento della funzione delle cellule β (61).

1.5 Ruolo dell'obesità nel diabete

L'obesità svolge un ruolo importante nell'insorgenza del diabete, a causa della sua influenza sullo sviluppo della resistenza all'insulina. Tale fattore di rischio condiziona la sensibilità dei tessuti all'insulina e, come tale, la maggior parte dei pazienti con T2DM sono anche in sovrappeso o obesi. L'aumento del grasso corporeo è un fattore di rischio cruciale per il T2DM. Non solo la quantità totale, ma anche la distribuzione del grasso corporeo, definisce lo sviluppo di insulino-resistenza e successivamente di iperglicemia. L'aumento del grasso addominale o dell'obesità viscerale è stato spesso associato a questo tipo di diabete rispetto all'aumento del grasso gluteo/sottocutaneo o all'obesità periferica. A causa della sua forte associazione con l'aumento del contenuto di grasso corporeo o l'obesità, i pazienti con T2DM spesso presentano vari fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione e anomalie metaboliche delle lipoproteine caratterizzate da trigliceridi elevati e bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL). A causa della sua durata permanente e dei diversi disturbi metabolici associati caratteristici dell'iperglicemia, il T2DM, in particolare nei decenni medi e successivi, è spesso associato allo sviluppo di varie complicanze microvascolari e macrovascolari. La Figura 3 arruola alcuni dei principali fattori di rischio del T2DM. (4)

1.6 Diagnosi e Monitoraggio del Diabete Mellito

1.6.1 Introduzione

La diagnosi precoce e il monitoraggio continuo della glicemia rappresentano elementi fondamentali nella gestione clinica del diabete di tipo 2.

Un'identificazione tempestiva consente infatti di ridurre il rischio di complicanze croniche, migliorare la qualità di vita del paziente e ottimizzare gli interventi terapeutici personalizzati.

1.6.2 Criteri diagnostici

La diagnosi del diabete mellito di tipo 2 si basa su criteri biochimici standardizzati definiti dalle principali società scientifiche internazionali, tra cui l'American Diabetes Association, riportati in Tabella 2 (7).

Tabella 2. Criteri biochimici per la diagnosi di diabete mellito secondo l'American Diabetes Association (ADA)

Test diagnostico	Valore soglia per diagnosi di diabete	Note principali
Glicemia plasmatica a digiuno (FPG)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	Digiuno di almeno 8 ore; test di prima scelta.
Glicemia a 2 h dopo OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) (75 g)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Elevata sensibilità; utile in prediabete e diabete gestazionale.
Emoglobina glicata (HbA1c)	$\geq 6,5$ % (48 mmol/mol)	Riflette la glicemia media delle 8–12 settimane precedenti.
Glicemia casuale + sintomi tipici	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Diagnostica in presenza di poliuria, polidipsia, perdita di peso.

La diagnosi deve essere confermata con un secondo test positivo, preferibilmente dello stesso tipo, a meno che non siano presenti sintomi tipici associati a un valore glicemico francamente patologico (62–64).

L'ADA sottolinea inoltre l'importanza dello screening nei soggetti ad alto rischio, quali individui sovrappeso o obesi con familiarità positiva, ipertensione arteriosa, dislipidemia, sedentarietà o storia di diabete gestazionale (63).

1.6.3 Glicemia plasmatica a digiuno

La glicemia plasmatica a digiuno rappresenta uno dei test più utilizzati nella pratica clinica per la diagnosi del DM2 grazie alla semplicità di esecuzione, al basso costo e alla buona riproducibilità.

Il prelievo deve essere effettuato dopo almeno 8 ore di digiuno. Valori compresi tra 100 e 125 mg/dL identificano una condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG), considerata uno stato di prediabete associato a elevato rischio di progressione verso il diabete manifesto.

Tuttavia, la glicemia a digiuno presenta alcune limitazioni, poiché può non rilevare alterazioni precoci del metabolismo glucidico presenti soprattutto nella fase post-prandiale (62–64).

1.6.4 Test da carico orale di glucosio (OGTT)

L'OGTT consiste nella somministrazione orale di 75 g di glucosio con successiva misurazione della glicemia dopo due ore. Tale metodica permette di identificare alterazioni del metabolismo glucidico non evidenziabili mediante glicemia a digiuno.

Valori compresi tra 140 e 199 mg/dL indicano una ridotta tolleranza al glucosio (IGT), mentre valori ≥ 200 mg/dL confermano la diagnosi di diabete.

L'OGTT possiede elevata sensibilità diagnostica, ma risulta meno utilizzato nella pratica clinica a causa della scarsa praticità, della variabilità intraindividuale e della maggiore durata del test (63,64).

1.6.5 Emoglobina glicata (HbA1c)

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta uno dei principali parametri utilizzati nella diagnosi e nel monitoraggio del diabete mellito tipo 2. Essa deriva da un processo di glicazione non enzimatica dell'emoglobina, proporzionale alla concentrazione media di glucosio nel sangue, e riflette l'andamento glicemico degli ultimi 2–3 mesi, corrispondenti alla vita media degli eritrociti. Per questo motivo, l'HbA1c costituisce un indicatore più stabile del controllo glicemico rispetto alla singola glicemia plasmatica.

L'HbA1c rappresenta il parametro cardine per la valutazione del controllo glicemico a lungo termine. (65–68)

Dal 2010, l'HbA1c è stata inclusa tra i criteri diagnostici ufficiali del diabete mellito. Un valore $\geq 6,5\%$ è considerato diagnostico per diabete, mentre valori compresi tra $5,7\%$ e $6,4\%$ identificano uno stato di prediabete (63).

Secondo gli Standards of Care 2025, i target terapeutici consigliati sono:

- HbA1c $< 7\%$ per la maggior parte degli adulti;
- $< 6.5\%$ per soggetti giovani o con diabete di recente insorgenza;
- $< 8\%$ per pazienti anziani o con comorbidità significative. (7)

La misurazione va ripetuta ogni 3 mesi nei soggetti in trattamento attivo e ogni 6 mesi nei pazienti stabili. (64)

I principali vantaggi dell'HbA1c includono:

- assenza della necessità di digiuno;
- minore variabilità biologica giornaliera;
- migliore correlazione con il rischio di complicanze microvascolari. (69)

Nonostante ciò, alcune condizioni cliniche possono alterarne l'accuratezza, tra cui anemia, emoglobinopatie, insufficienza renale cronica, gravidanza e

condizioni associate ad alterato turnover eritrocitario, in tal caso è raccomandato l'uso di marcatori alternativi come fruttosamina o albumina glicata, che riflettono l'andamento glicemico delle 2–3 settimane precedenti. (70,71)

1.7 Monitoraggio del diabete mellito di tipo 2

1.7.1 Obiettivi

Il monitoraggio del diabete mellito di tipo 2 ha lo scopo di:

- valutare l'efficacia terapeutica;
- prevenire episodi di ipoglicemia e iperglicemia;
- ridurre il rischio di complicanze croniche;
- personalizzare il trattamento;
- migliorare l'aderenza terapeutica.

Secondo le raccomandazioni ADA, il target glicemico standard nella maggior parte degli adulti con DM2 è rappresentato da HbA1c <7%, sebbene gli obiettivi debbano essere individualizzati in base all'età, durata della malattia, comorbidità e rischio ipoglicemico (72,73).

1.7.2 Monitoraggio mediante HbA1c

L'HbA1c rappresenta un marker di riferimento nel monitoraggio a lungo termine del controllo glicemico.

Le linee guida raccomandano il dosaggio:

- ogni 3 mesi nei pazienti con terapia modificata o controllo glicemico non stabile;
- almeno ogni 6 mesi nei pazienti con controllo stabile.

Studi storici come il UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hanno dimostrato che la riduzione dell'HbA1c è associata a una significativa diminuzione delle complicanze microvascolari del diabete tipo 2 (74).

Tuttavia, l'HbA1c non fornisce informazioni sulle oscillazioni glicemiche quotidiane né sugli episodi ipoglicemici, motivo per cui viene sempre più integrata con altre metodiche di monitoraggio (62).

1.7.3 Parametri metabolici e nutrizionali complementari

Un monitoraggio completo deve includere anche:

- Profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) per la valutazione del rischio cardiovascolare;
- Funzionalità renale (creatinina, eGFR, albuminuria) e funzionalità epatica (transaminasi) per la prevenzione delle complicanze d'organo;
- Antropometria (peso, BMI, circonferenza vita) e composizione corporea, utili per adattare il piano dietetico.

La combinazione di questi parametri consente di monitorare l'efficacia globale dell'intervento terapeutico e nutrizionale. (64)

1.7.4 Integrazione con il follow-up nutrizionale

Il follow-up nutrizionale rappresenta una componente essenziale nella gestione del diabete mellito di tipo 2, sia nei pazienti trattati esclusivamente con terapia nutrizionale sia in quelli che associano una terapia farmacologica con agonisti del GLP-1. (75–77) Il monitoraggio periodico consente infatti di valutare l'aderenza al piano alimentare, l'evoluzione dei parametri metabolici e l'efficacia complessiva dell'intervento terapeutico (77).

Durante il follow-up vengono generalmente monitorati:

- peso corporeo e variazioni ponderali;
- indice di massa corporea (BMI);
- circonferenza della vita;
- abitudini alimentari e aderenza dietetica;
- livelli di attività fisica;
- parametri biochimici, in particolare glicemia ed HbA1c (77).

1.8 Approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2

Il trattamento del diabete mellito di tipo 2 richiede un approccio terapeutico finalizzato non solo al controllo glicemico, ma anche alla prevenzione delle complicanze microvascolari e macrovascolari associate alla malattia (78).

Le attuali linee guida evidenziano l'importanza di una gestione personalizzata del paziente che includa modifiche dello stile di vita, terapia nutrizionale, incremento dell'attività fisica e trattamento farmacologico quando necessario.

In tale contesto, il peso corporeo assume un ruolo di particolare rilevanza, in quanto strettamente associato sia al compenso glicemico sia al rischio di progressione della malattia (78–80).

La frequente coesistenza tra diabete mellito di tipo 2 e sovrappeso o obesità evidenzia la necessità di considerare tali condizioni come strettamente interconnesse, rendendo fondamentale un approfondimento del ruolo dell'obesità nella fisiopatologia e nella gestione clinica del paziente diabetico (79).

2 CAPITOLO II: OBESITÀ

2.1 Definizione ed introduzione generale

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'obesità come una condizione patologica causata da un accumulo eccessivo di tessuto adiposo tale da compromettere la salute dell'individuo (81).

Si tratta di una patologia cronica, progressiva e recidivante, determinata da molteplici fattori e associata a importanti conseguenze sulla salute metabolica e psicosociale (9,82).

L'obesità aumenta il rischio di numerose patologie e condizioni associate a un incremento della mortalità, tra cui il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), le malattie cardiovascolari (CVD), la sindrome metabolica (MetS), la malattia renale cronica (CKD), l'iperlipidemia, l'ipertensione, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), alcuni tipi di neoplasie, l'apnea ostruttiva del sonno, l'osteoartrite e la depressione (82,83).

L'obesità è una patologia multifattoriale la cui insorgenza deriva dall'interazione di componenti biologiche, genetiche, ambientali e comportamentali.

Tradizionalmente, essa viene interpretata come la conseguenza di un bilancio energetico positivo, determinato da un'introduzione calorica superiore al

dispendio energetico. L'energia in eccesso viene accumulata sotto forma di tessuto adiposo, causando l'aumento del volume e del numero degli adipociti e contribuendo all'alterazione dei meccanismi metabolici e dei segnali coinvolti nella regolazione dell'appetito e del metabolismo energetico (82,84).

Le evidenze scientifiche più recenti hanno tuttavia dimostrato che non è soltanto la quantità di calorie assunte ad influenzare il peso corporeo, ma anche la qualità dei nutrienti introdotti con la dieta (85). In particolare, la composizione alimentare svolge un ruolo rilevante sia nel controllo del peso sia nella prevenzione delle patologie metaboliche associate (82).

Attualmente l'obesità viene considerata il risultato di una complessa interazione tra predisposizione genetica ed esposizione ambientale. Numerosi studi hanno evidenziato il coinvolgimento di diversi meccanismi fisiopatologici, tra cui la regolazione neuroendocrina dell'appetito, il ruolo degli ormoni intestinali, del tessuto adiposo e del microbiota intestinale nella modulazione dei segnali di fame e sazietà a livello ipotalamico (82,86).

Inoltre, alterazioni della flora batterica intestinale (disbiosi) sembrano contribuire allo sviluppo dell'obesità e delle sue complicanze metaboliche.

Anche i fattori genetici rappresentano un elemento determinante nella predisposizione individuale all'aumento di peso corporeo (87). A questo si

aggiunge il contributo dell'epigenetica, disciplina che studia le modificazioni dell'espressione genica indotte dall'ambiente e dallo stile di vita (88).

Le recenti ricerche in questo ambito hanno migliorato la comprensione dell'aumento globale dell'obesità, evidenziando come l'interazione tra genetica, epigenetica e fattori ambientali influenzi il metabolismo energetico e il rischio di sviluppare obesità e patologie correlate (82,89,90).

Inoltre, il rapido sviluppo della modernizzazione, dell'urbanizzazione e dell'accelerazione della crescita socioeconomica ha favorito un miglioramento del tenore di vita ma uno stile di vita più stressante e sedentario, associato ad abitudini alimentari malsane nella maggior parte dei Paesi del mondo (22). Soprattutto negli ultimi due decenni, l'obesità è diventata una pandemia che minaccia la vita delle persone colpendo quasi tutti gli organi, ed è ora un grave problema di salute pubblica in quanto è una delle malattie non trasmissibili (NCD) più comuni (91,92).

2.2 Classificazione dell'obesità tramite BMI

L'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI), calcolato come il rapporto tra il peso corporeo (kg) e il quadrato dell'altezza (m²), viene utilizzato per definire e diagnosticare l'obesità secondo le linee guida dell'OMS (82,93).

Un BMI compreso tra 25 e 29,9 kg/m² identifica una condizione di sovrappeso, mentre valori pari o superiori a 30 kg/m² definiscono lo stato di obesità (82,94). Di recente però, è emerso come tale parametro da solo non è più sufficiente per effettuare una valutazione completa, poiché l'obesità è una condizione eterogenea e l'utilizzo di tale parametro non permette di differenziare tra massa grassa e massa magra (94).

La Figura 3 di seguito mostra la classificazione dell'obesità sulla base al BMI e alla circonferenza della vita. (9)

Condizione	BMI (kg/m ²)	Rischio di malattia*
Normopeso	18,5 – 24,9	Nella media
Sovrappeso	25,0 – 29,9	Aumentato
Obesità di classe I	30,0 – 34,9	Alto
Obesità di classe II	35,0 – 39,9	Molto alto
Obesità di classe III (obesità estrema)	≥ 40	Estremamente alto

Figura 3. Classificazione dell'obesità in base all'indice di massa corporea (9)

* Rischio di malattia in relazione al peso corporeo e alla circonferenza vita normale (uomini ≤ 102 cm; donne ≤ 88 cm).

2.3 Epidemiologia dell'obesità

Negli ultimi decenni, la prevalenza dell'obesità è aumentata in maniera significativa a livello globale, tanto da essere definita una vera e propria emergenza globale. L'obesità interessa tutte le fasce d'età, inclusi bambini e adolescenti, rappresentando un importante problema di sanità pubblica. In Europa e in Italia, la prevalenza dell'obesità è in costante aumento, con differenze legate a fattori socioeconomici, culturali e geografici. L'impatto dell'obesità non si limita all'individuo, ma comporta un notevole carico economico per i sistemi sanitari, a causa delle numerose comorbidità associate (9,95).

Una recente revisione ha stimato che oltre 1 miliardo di persone nel mondo risultavano obese nel 2022, pari a circa il 13 % della popolazione globale. Queste cifre rappresentano un triplicarsi della prevalenza globale dell'obesità rispetto agli anni '70 e '80, con tassi in continua crescita (95).

2.4 Fisiopatologia dell'obesità

L'obesità è una patologia cronica multifattoriale caratterizzata da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo derivante da uno squilibrio prolungato tra introito calorico e dispendio energetico. Tuttavia, la sua fisiopatologia è estremamente complessa e coinvolge numerosi meccanismi genetici, neuroendocrini, metabolici, infiammatori e ambientali. Recenti evidenze dimostrano infatti che l'obesità non rappresenta esclusivamente il risultato di un eccesso calorico, ma una vera e propria alterazione dei sistemi che regolano l'omeostasi energetica e il metabolismo corporeo (96).

2.4.1 Regolazione del bilancio energetico

La regolazione del bilancio energetico dipende dall'interazione tra sistema nervoso centrale, tratto gastrointestinale, tessuto adiposo e numerosi segnali ormonali periferici. A livello dei nuclei ipotalamici arcuato e paraventricolare sono presenti neuroni che esprimono neuropeptide Y (NPY) e agouti-related peptide (AgRP), con attività oressigena, e neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC), con attività anoressigena.

In particolare, l'ipotalamo svolge un ruolo centrale nell'integrazione dei segnali di fame e sazietà provenienti dall'organismo (96).

Il digiuno e la grelina provocano la stimolazione dei neuroni AGRP, mentre i neuroni POMC vengono stimolati dalla leptina (97).

2.4.2 Leptina e regolazione dell'appetito

Tra gli ormoni coinvolti nella regolazione dell'appetito, la leptina rappresenta uno dei principali segnali anoressigeni. Essa è prodotta principalmente, ma non esclusivamente, dagli adipociti del tessuto adiposo bianco e le sue concentrazioni plasmatiche aumentano proporzionalmente alla massa grassa corporea. La leptina attraversa la barriera emato-encefalica e agisce a livello ipotalamico stimolando i neuroni POMC/CART e inibendo i neuroni NPY/AgRP, con conseguente riduzione dell'introito alimentare e aumento del consumo energetico. Nei soggetti obesi, tuttavia, è frequentemente presente una condizione di leptino-resistenza, caratterizzata da un'alterata risposta centrale alla leptina nonostante elevati livelli circolanti dell'ormone. Tale fenomeno sembra essere correlato a difetti del trasporto della leptina attraverso la barriera emato-encefalica, infiammazione ipotalamica e alterazioni delle vie intracellulari di segnalazione (96,98,99).

2.4.3 Ruolo dell'insulina nel controllo energetico

L'insulina svolge un ruolo importante nella regolazione centrale dell'omeostasi energetica. Oltre alla sua funzione metabolica periferica, l'insulina agisce a livello ipotalamico inducendo effetti anoressigeni simili a quelli della leptina, attraverso l'attivazione dei neuroni POMC e l'inibizione dei neuroni NPY/AgRP. Nei soggetti obesi, l'eccesso di tessuto adiposo e l'infiammazione cronica favoriscono lo sviluppo di insulino-resistenza, alterando sia il metabolismo glucidico sia i meccanismi centrali di regolazione dell'appetito (96,100).

2.4.4 Ruolo degli ormoni gastrointestinali nella regolazione dell'appetito

Il tratto gastrointestinale rappresenta il più esteso organo endocrino del corpo umano e, oltre alla funzione digestiva e di assorbimento, svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi energetica, soprattutto nel controllo a breve termine dell'assunzione di cibo. Tale funzione è mediata da numerosi ormoni intestinali che agiscono attraverso segnali neuroendocrini diretti al sistema nervoso centrale, in particolare all'ipotalamo (100).

La colecistochinina (CCK) è uno dei primi ormoni intestinali identificati con azione anoressizzante (101). Viene secreta dalle cellule enteroendocrine del duodeno e dell'intestino tenue in risposta all'ingestione di cibo e contribuisce alla riduzione della dimensione e della durata dei pasti. La sua azione è mediata dal nervo vago e dal tronco encefalico, attraverso il legame con recettori specifici (CCK-A e CCK-B), che trasmettono segnali di sazietà a livello centrale (102).

Il polipeptide pancreatico (PP), rilasciato dalle cellule pancreatiche in risposta all'assunzione di cibo, è proporzionale al carico calorico del pasto e contribuisce alla regolazione della sazietà sia a breve sia a lungo termine. I suoi effetti anoressizzanti sono mediati principalmente dal recettore Y4 a livello del tronco encefalico e dell'ipotalamo. Livelli ridotti di PP sono stati osservati in soggetti obesi e in alcune condizioni caratterizzate da iperfagia, suggerendo un ruolo nella regolazione del comportamento alimentare (100,103–105).

Il peptide tirosina-tirosina (PYY) è secreto dalle cellule L intestinali in risposta ai pasti e viene convertito nella forma PYY 3-36, biologicamente attiva.

Questa molecola agisce sui neuroni ipotalamici coinvolti nel controllo dell'appetito, inibendo i circuiti orexigeni e favorendo la sazietà. Nei soggetti obesi sono stati riscontrati livelli postprandiali ridotti di PYY, condizione che potrebbe contribuire a una compromissione della risposta saziante (100,106).

Un altro importante ormone incretinico è il GLP-1 (glucagon-like peptide-1), prodotto dalle cellule L intestinali. Il GLP-1 riduce l'assunzione di cibo e stimola la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, contribuendo al controllo glicemico e del peso corporeo. Oltre all'azione anoressizzante, il GLP-1 stimola la secrezione di insulina glucosio-dipendente agendo sulle cellule β pancreatiche. Pertanto, gli inibitori della DPP-4 e gli analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione sono ora utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 nei pazienti obesi (100,107).

In contrasto con gli ormoni anoressizzanti, la grelina rappresenta il principale ormone orexigeno di origine gastrointestinale. Prodotta principalmente dallo stomaco, aumenta durante il digiuno e diminuisce dopo i pasti, stimolando la fame e favorendo l'assunzione di cibo. I suoi livelli sono inversamente correlati alla massa grassa e risultano ridotti nei soggetti obesi, suggerendo un possibile adattamento compensatorio al bilancio energetico alterato (100,108).

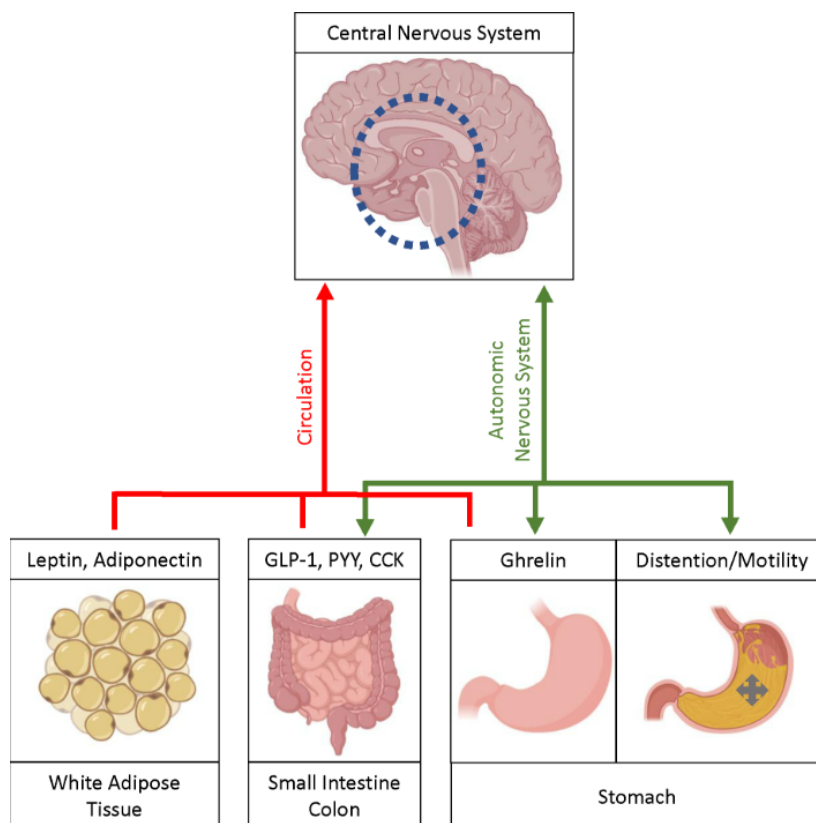


Figura 4. Regolazione energetica centrale e periferica. La figura illustra l'integrazione tra segnali periferici e sistema nervoso centrale nella regolazione dell'omeostasi energetica. Ormoni derivati dal tessuto adiposo, dall'intestino e dallo stomaco, insieme ai segnali meccanici di distensione gastrica, raggiungono il sistema nervoso centrale attraverso la circolazione sanguigna e il sistema nervoso autonomo, contribuendo al controllo dell'appetito, della sazietà e del bilancio energetico. (96).

2.4.5 Tessuto adiposo ed infiammazione cronica

Negli ultimi anni, il tessuto adiposo è stato riconosciuto come un vero e proprio organo endocrino metabolicamente attivo. Gli adipociti secernono numerose adipochine e citochine coinvolte nella regolazione metabolica e nei processi infiammatori. Nell'obesità, l'eccessivo accumulo lipidico determina ipertrofia adipocitaria, ipossia tissutale e infiltrazione di cellule immunitarie, in particolare macrofagi e linfociti T. Questa condizione induce uno stato di infiammazione cronica di basso grado caratterizzato da aumentata produzione di TNF- α , IL-6 e altre citochine proinfiammatorie (96,109,110).

L'accumulo eccessivo di acidi grassi liberi e intermedi lipidici, come le ceramidi e i diacilgliceroli, contribuisce inoltre alla disfunzione mitocondriale, allo stress ossidativo e all'attivazione di vie infiammatorie intracellulari, tra cui NF- κ B e protein chinasi C. Tali alterazioni compromettono la segnalazione insulinica e favoriscono lo sviluppo di insulino-resistenza sistemica (96).

2.4.6 Insulino-resistenza ed alterazioni metaboliche

L'insulino-resistenza rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici dell'obesità e coinvolge principalmente fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo. A livello epatico, essa determina un'aumentata produzione di glucosio e alterazioni del metabolismo lipidico; nel muscolo riduce l'utilizzo periferico del glucosio; nel tessuto adiposo favorisce una maggiore liberazione di acidi grassi liberi, aggravando ulteriormente il quadro metabolico (111).

2.4.7 Microbiota intestinale ed obesità

Un ulteriore elemento coinvolto nella fisiopatologia dell'obesità è rappresentato dal microbiota intestinale. Alterazioni qualitative e quantitative della flora batterica intestinale, definite disbiosi, sembrano influenzare il metabolismo energetico, la permeabilità intestinale e la risposta infiammatoria sistemica, contribuendo allo sviluppo dell'obesità e delle sue complicanze metaboliche (112).

2.4.8 Fattori genetici ed ambientali

La componente genetica riveste un ruolo significativo. Studi di associazione genomica hanno identificato oltre 1.100 loci associati a fenotipi correlati all'obesità, tra cui varianti coinvolte nella regolazione dell'appetito, del metabolismo energetico e del comportamento alimentare. Tuttavia, i fattori genetici da soli non spiegano completamente lo sviluppo della malattia.

L'interazione con fattori ambientali, quali sedentarietà, dieta ipercalorica, alterazioni del sonno e condizioni socioeconomiche sfavorevoli, contribuisce in modo determinante all'aumento della prevalenza dell'obesità (96,113).

2.5 Tessuto adiposo: struttura e funzione

Il tessuto adiposo non rappresenta un semplice deposito di energia, ma è un vero e proprio organo endocrino metabolicamente attivo, coinvolto nella regolazione del metabolismo energetico, dell'infiammazione, della sensibilità insulinica e dell'equilibrio ormonale. Esistono diverse tipologie di tessuto adiposo: il tessuto adiposo bianco (White Adipose Tissue, WAT), principale sede di accumulo dei trigliceridi; il tessuto adiposo bruno (Brown Adipose Tissue, BAT), coinvolto nella termogenesi; e il tessuto adiposo beige, con caratteristiche intermedie (114).

Il WAT è costituito principalmente da adipociti, cellule specializzate nell'immagazzinamento dei lipidi, ma include anche fibroblasti, cellule endoteliali e cellule del sistema immunitario. Gli adipociti secernono numerose molecole bioattive, denominate adipochine, tra cui leptina, adiponectina, resistina e citochine pro-infiammatorie (115).

Il tessuto adiposo bruno, invece, è costituito da adipociti multiloculari ricchi di mitocondri contenenti la proteina disaccoppiante 1 (Uncoupling Protein-1, UCP-1). Attraverso questo meccanismo, il BAT dissipa energia sotto forma di calore, contribuendo al mantenimento della temperatura corporea e alla regolazione del dispendio energetico (116).

Quando l'introito energetico supera cronicamente il dispendio calorico, il tessuto adiposo va incontro a espansione mediante due principali meccanismi: l'aumento delle dimensioni degli adipociti (ipertrofia) e l'aumento del numero degli adipociti attraverso il reclutamento e la differenziazione dei preadipociti (iperplasia) (117). Tale espansione del tessuto adiposo è associata a profondi processi di rimodellamento tissutale, caratterizzati da ipossia locale, alterazioni della matrice extracellulare e infiltrazione di cellule immunitarie, in particolare macrofagi. L'accumulo di cellule infiammatorie determina un aumento della produzione di mediatori proinfiammatori, quali Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleuchina-6 (IL-6) e Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), contribuendo allo sviluppo di uno stato di infiammazione cronica di basso grado tipico dell'obesità. Tale condizione favorisce l'insorgenza di alterazioni metaboliche sistemiche, tra cui l'insulino-resistenza, strettamente associata alle principali complicanze metaboliche e cardiovascolari (114).

2.6 Gene FTO e predisposizione genetica all' obesità

Tra i fattori genetici maggiormente associati allo sviluppo dell'obesità, il gene FTO (Fat Mass and Obesity-associated gene) rappresenta uno dei più studiati. Identificato per la prima volta nel 2007 attraverso studi di associazione genome-wide (GWAS), il gene FTO è stato associato in maniera significativa all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI), della massa grassa e del rischio di obesità sia negli adulti sia nei bambini.

Il gene FTO è localizzato sul cromosoma 16q12.2 ed è espresso in numerosi tessuti, in particolare a livello ipotalamico, regione cerebrale fondamentale per la regolazione dell'appetito e dell'omeostasi energetica. Le varianti genetiche più frequentemente associate all'obesità si trovano nel primo introne del gene, in particolare il polimorfismo rs9939609, ampiamente correlato a un aumentato rischio di eccesso ponderale.

I meccanismi attraverso cui il gene FTO contribuisce allo sviluppo dell'obesità non sono ancora completamente chiariti; tuttavia, numerose evidenze suggeriscono un coinvolgimento nella regolazione dell'assunzione alimentare, della sazietà e del comportamento alimentare. I soggetti portatori delle varianti di rischio del gene FTO tendono infatti a presentare un maggiore introito calorico, una preferenza per alimenti ad elevata densità energetica e una ridotta percezione della sazietà.

Dal punto di vista molecolare, il gene FTO codifica per un enzima appartenente alla famiglia delle demetilasi dipendenti da α -chetoglutarato, coinvolto nei processi di demetilazione dell'RNA e nella regolazione dell'espressione genica. Attraverso tali meccanismi epigenetici, il gene FTO sembra influenzare l'attività di diversi circuiti neuroendocrini implicati nel controllo del bilancio energetico e del metabolismo adiposo.

Recenti studi hanno inoltre evidenziato che alcune varianti del gene FTO possano influenzare indirettamente l'espressione di altri geni coinvolti nell'adipogenesi e nella termogenesi, come IRX3 e IRX5. L'aumentata espressione di questi geni favorirebbe l'accumulo di tessuto adiposo bianco a discapito della conversione in adipociti beige metabolicamente attivi, contribuendo così allo sviluppo dell'obesità.

Nonostante il ruolo significativo della predisposizione genetica, la presenza di varianti del gene FTO non determina inevitabilmente lo sviluppo dell'obesità. L'effetto genetico risulta infatti fortemente modulato da fattori ambientali e comportamentali, quali alimentazione, attività fisica e stile di vita. È stato dimostrato che l'esercizio fisico regolare può attenuare l'impatto delle varianti di rischio del gene FTO sull'aumento di peso corporeo.

Pertanto, il gene FTO rappresenta un importante esempio dell'interazione tra genetica ed ambiente nella fisiopatologia dell'obesità, evidenziando come la

predisposizione genetica possa essere modulata da fattori comportamentali e ambientali (118–121).

2.7 Correlazione tra obesità e DM di tipo 2

Numerosi studi hanno dimostrato una stretta relazione fisiopatologica tra obesità e diabete mellito di tipo 2 (T2DM), evidenziando come l'obesità, in particolare quella viscerale, rappresenti il principale fattore di rischio modificabile per lo sviluppo della malattia (122).

Dal punto di vista fisiopatologico, l'obesità è associata ad una ridotta sensibilità all'insulina nei tessuti periferici, quali muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo. L'espansione del tessuto adiposo, soprattutto in sede viscerale, determina un aumento del rilascio di acidi grassi liberi (Free Fatty Acids, FFA) nel circolo ematico, i quali interferiscono con la segnalazione insulinica a livello cellulare (122–124).

In particolare, l'accumulo ectopico di lipidi nei tessuti insulino-sensibili contribuisce all'attivazione di vie intracellulari che inibiscono la fosforilazione dei substrati del recettore dell'insulina, compromettendo l'assorbimento del glucosio.

Un ulteriore meccanismo chiave che lega obesità e T2DM è rappresentato dall'infiammazione cronica di basso grado. Nell'obesità, il tessuto adiposo va

incontro a infiltrazione da parte di cellule immunitarie, in particolare macrofagi pro-infiammatori, che secernono citochine come TNF- α , IL-6 e MCP-1. Queste molecole promuovono l'insulino-resistenza attraverso l'attivazione di vie di segnalazione infiammatorie, tra cui NF- κ B e JNK, che interferiscono con la segnalazione insulinica.

La disfunzione endocrina del tessuto adiposo contribuisce ulteriormente allo sviluppo del diabete di tipo 2. Nell'obesità si osserva una ridotta secrezione di adiponectina, un'adipochina con effetti insulino-sensibilizzanti e antinfiammatori, e un aumento di leptina, spesso accompagnato da leptino-resistenza. Questo squilibrio ormonale favorisce alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. Nel tempo, la condizione di insulino-resistenza cronica impone un aumento compensatorio della secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche (125).

Tuttavia, l'esposizione prolungata a elevati livelli di glucosio e lipidi (glucolipotossicità), insieme allo stress ossidativo e infiammatorio, conduce a un progressivo deterioramento della funzione β -cellulare, culminando nella comparsa del diabete mellito di tipo 2 conclamato.

Nel complesso, l'obesità e il diabete di tipo 2 condividono meccanismi patogenetici comuni, rendendo evidente come il controllo del peso corporeo e

la riduzione della massa grassa, in particolare viscerale, rappresentano strategie fondamentali per la prevenzione e la gestione del T2DM (117)

2.8 Impatto del calo ponderale sul T2DM

Il calo ponderale rappresenta uno degli interventi più efficaci nella prevenzione e nel trattamento del T2DM nei soggetti in sovrappeso o obesi.

Numerose evidenze cliniche e sperimentali dimostrano che anche una riduzione moderata del peso corporeo è in grado di migliorare significativamente il controllo glicemico e la sensibilità all'insulina, riducendo il rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari (126).

Dal punto di vista fisiopatologico, la perdita di peso comporta una riduzione della massa di tessuto adiposo, in particolare di quello viscerale, con conseguente diminuzione del rilascio di acidi grassi liberi nel circolo ematico. Tale riduzione contribuisce a migliorare la segnalazione insulinica nei tessuti periferici, favorendo un più efficiente utilizzo del glucosio da parte del muscolo scheletrico e una riduzione della produzione epatica di glucosio (122,127). Parallelamente, il calo ponderale è associato a una diminuzione dell'accumulo lipidico ectopico a livello epatico e muscolare, con effetti positivi sull'insulino-resistenza (128).

Un ulteriore beneficio del calo ponderale riguarda la modulazione dello stato infiammatorio sistemico. La riduzione della massa adiposa comporta una diminuzione dell'infiltrazione macrofagica nel tessuto adiposo e una ridotta secrezione di citochine pro-infiammatorie, come TNF- α e IL-6 (125,129).

Contestualmente, si osserva un aumento dei livelli di adiponectina, un'adipochina dotata di proprietà antinfiammatorie e insulino-sensibilizzanti, che contribuisce al miglioramento dell'omeostasi glucidica (130,131).

Il calo ponderale esercita effetti benefici anche sulla funzione delle cellule β pancreatiche. La riduzione dell'insulino-resistenza periferica diminuisce la richiesta di secrezione insulinica compensatoria, alleviando lo stress funzionale delle cellule β . Inoltre, la diminuzione della glucolipotossicità e dello stress ossidativo favorisce il mantenimento della funzione β -cellulare, rallentando la progressione del T2DM (132,133).

Studi clinici hanno inoltre evidenziato che una significativa perdita di peso, ottenuta attraverso interventi sullo stile di vita o strategie terapeutiche più intensive, può condurre, in alcuni casi, a una remissione del diabete di tipo 2, soprattutto se l'intervento avviene nelle fasi iniziali della malattia (134).

Questi dati sottolineano l'importanza di strategie mirate al controllo del peso corporeo come elemento centrale nella gestione integrata del T2DM.

Nel complesso, il calo ponderale rappresenta un approccio fondamentale per migliorare il controllo metabolico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, agendo su molteplici meccanismi patogenetici condivisi con l'obesità e contribuendo a una gestione più efficace e sostenibile della patologia (134).

2.9 Conclusioni

Nel complesso, l'insieme dei meccanismi fisiopatologici descritti evidenzia come l'obesità non rappresenti una condizione isolata, ma una patologia sistemica strettamente interconnessa con il diabete mellito di tipo 2, attraverso alterazioni endocrine, infiammatorie e metaboliche comuni. La presenza di questi meccanismi patogenetici condivisi sottolinea come il controllo del peso corporeo, in particolare della massa adiposa viscerale, costituisca un elemento cardine non solo nella prevenzione, ma anche nella gestione del T2DM.

In questo contesto, la modulazione del bilancio energetico e la riduzione della massa adiposa emergono come strategie terapeutiche fondamentali in grado di intervenire sui principali meccanismi patogenetici alla base della malattia.

Alla luce di tali evidenze, il capitolo successivo sarà dedicato all'approfondimento delle principali strategie terapeutiche dell'obesità e del diabete di tipo 2, con particolare attenzione agli interventi nutrizionali e ai nuovi approcci farmacologici basati sull'asse incretinico.

3 CAPITOLO III: TERAPIA NUTRIZIONALE NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E DELL'OBESITÀ

3.1 Introduzione

La terapia nutrizionale rappresenta il cardine del trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità ed è considerata un intervento di prima linea nelle linee guida cliniche internazionali (135).

Entrambe le condizioni condividono importanti meccanismi fisiopatologici, tra cui l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica di basso grado e l'alterazione del metabolismo energetico. L'approccio nutrizionale riveste quindi un ruolo essenziale, non soltanto nella riduzione del peso corporeo, ma anche nel miglioramento del controllo glicemico, del profilo lipidico e del rischio cardiovascolare (136,137).

Le evidenze mostrano che interventi nutrizionali strutturati migliorano significativamente HbA1c, peso corporeo e fattori di rischio metabolici (135,138).

3.2 Obiettivi della terapia nutrizionale

I componenti essenziali della Medical Nutrition Therapy (MNT) sono valutazione, diagnosi nutrizionale, intervento (educazione e consulenza) e monitoraggio continuo con follow-up strutturato (139,140).

Gli obiettivi della terapia nutrizionale non si limitano alla riduzione del peso corporeo, ma comprendono una serie di effetti metabolici interconnessi.

In primo luogo, la riduzione dell'introito energetico e il miglioramento della qualità della dieta determinano una riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale, con conseguente abbassamento dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c). Questo effetto è clinicamente rilevante anche in assenza di terapia farmacologica intensiva.

In secondo luogo, la perdita di peso contribuisce a migliorare la sensibilità insulinica periferica, riducendo la resistenza insulinica tipica del diabete di tipo 2 (135).

Anche una perdita di peso moderata, pari al 5–10% del peso corporeo iniziale, è associata a miglioramenti significativi dei parametri metabolici e cardiovascolari (141).

La terapia nutrizionale deve essere individualizzata considerando età, sesso, livello di attività fisica, terapia farmacologica, preferenze alimentari e presenza di eventuali comorbidità. Un approccio standardizzato risulta infatti

meno efficace rispetto ad un piano alimentare personalizzato e sostenibile nel lungo periodo (142).

3.3 Bilancio energetico e restrizione calorica

Il principio fondamentale alla base della perdita di peso è rappresentato dal bilancio energetico negativo, ottenuto quando l'introito calorico risulta inferiore al dispendio energetico totale (135).

La restrizione calorica induce una mobilitazione delle riserve lipidiche, con conseguente riduzione della massa adiposa totale e del grasso viscerale (138).

3.4 Modelli alimentari nel trattamento dell'obesità e del DM2

Diversi modelli alimentari si sono dimostrati efficaci nel miglioramento del peso corporeo e del controllo glicemico. Attualmente, nessun approccio dietetico risulta universalmente superiore, mentre l'aderenza a lungo termine rappresenta il principale determinante dell'efficacia terapeutica (137).

3.4.1 Dieta mediterranea

La dieta mediterranea (DM) è uno dei modelli nutrizionali maggiormente studiati nel trattamento del DM2 e dell'obesità (143).

Essa è caratterizzata da:

- elevato consumo di verdura, frutta, legumi e cereali integrali;
- prevalente utilizzo di olio extravergine d'oliva;
- moderato consumo di pesce;
- ridotto apporto di carni rosse e alimenti ultra-processati (144).

Questo pattern alimentare si associa a:

- miglioramento della sensibilità insulinica;
- riduzione dell'infiammazione cronica;
- miglioramento del profilo lipidico;
- riduzione del rischio cardiovascolare (112,145).

Nel diabete di tipo 2 l'aderenza alla dieta mediterranea è associata a una riduzione significativa del rischio di sviluppare la patologia (145). Studi prospettici e meta-analisi mostrano una riduzione del rischio fino al 13%, mentre trial clinici come PREDIMED evidenziano una riduzione fino al 30%

nei soggetti ad alto rischio. Inoltre, nei pazienti già diabetici o prediabetici, la dieta mediterranea migliora il controllo glicemico (112,145,146).

Nell'obesità, invece, una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è associata a minore incremento ponderale e ridotto rischio di sovrappeso e obesità. Studi di coorte e meta-analisi mostrano anche una riduzione del grasso viscerale e della circonferenza vita, soprattutto quando la dieta è ipocalorica. Alcuni trial indicano una perdita di peso maggiore rispetto alle diete a basso contenuto di grassi, se mantenuta nel lungo termine (147,148).

3.4.2 Diete a basso contenuto di carboidrati

Negli ultimi decenni le diete a basso contenuto di carboidrati (low-carb diets, LCD) e le diete chetogeniche (ketogenic diets, KD) hanno acquisito crescente popolarità nel trattamento dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2, sia in ambito clinico sia nella popolazione generale.

L'interesse verso questi approcci deriva dalla loro capacità di favorire la perdita di peso, migliorare il controllo glicemico e ridurre il fabbisogno farmacologico in alcuni pazienti diabetici. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti, persistono numerose controversie riguardo alla loro efficacia,

sicurezza e sostenibilità nel lungo termine, soprattutto in specifiche categorie di pazienti (147,148).

Tali approcci nutrizionali si basano sulla riduzione dell'introito glucidico con l'obiettivo di diminuire la secrezione insulinica, favorire l'utilizzo dei lipidi come fonte energetica e migliorare il controllo metabolico.

Le diete low-carb comprendono regimi nutrizionali molto diversi tra loro e non esiste una definizione universalmente accettata. Generalmente vengono definite low-carb le diete che apportano meno del 45% dell'energia totale dai carboidrati oppure meno di 100 g/die di carboidrati con una distribuzione complessiva dei macronutrienti pari al 50%-60% di grassi, meno del 30% di carboidrati e 20%-30% di proteine (147,149).

Le diete chetogeniche rappresentano una forma più restrittiva, caratterizzata da un introito glucidico inferiore a 50 g/die, sufficiente a indurre uno stato di chetosi nutrizionale con produzione di corpi chetonici epatici, quali acetoacetato, beta-idrossibutirrato e acetone, utilizzati come substrato energetico alternativo al glucosio (150).

La chetosi nutrizionale è associata a riduzione dell'appetito, diminuzione dei livelli insulinici e incremento della lipolisi, fattori che contribuiscono alla perdita di peso (151).

3.4.3 Carbohydrate-insulin model

Tradizionalmente l'obesità è stata interpretata come conseguenza di uno squilibrio energetico positivo, ovvero un introito calorico superiore al dispendio energetico (152).

Negli ultimi anni, tuttavia, è stata proposta un'interpretazione alternativa della patogenesi dell'obesità, nota come carbohydrate-insulin model (CIM).

Secondo questo modello, una dieta ricca di carboidrati, in particolare ad elevato indice glicemico, determinerebbe un'aumentata secrezione insulinica postprandiale, favorendo la deposizione di grasso nel tessuto adiposo, la riduzione dei substrati energetici circolanti e un conseguente aumento della fame. In questa prospettiva, l'iperinsulinemia rappresenterebbe uno dei principali meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'obesità e dell'insulino-resistenza (153).

L'insulina è infatti un potente ormone anabolico che stimola l'assorbimento del glucosio nei tessuti periferici, promuove la sintesi di glicogeno e trigliceridi e inibisce la lipolisi e la produzione epatica di corpi chetonici.

Secondo il CIM, l'eccesso di tessuto adiposo deriverebbe quindi principalmente dagli effetti ormonali indotti dalla dieta piuttosto che esclusivamente da un eccesso calorico (149).

In questo contesto assumono particolare importanza l'indice glicemico (IG) e il carico glicemico (CG) degli alimenti. L'indice glicemico rappresenta la velocità con cui un alimento contenente carboidrati determina un aumento della glicemia dopo l'ingestione (154), mentre il carico glicemico considera sia l'indice glicemico sia la quantità totale di carboidrati assunti. Quest'ultimo costituisce un indicatore più accurato dell'impatto glicemico complessivo di un pasto (155).

Alimenti caratterizzati da elevato indice e carico glicemico inducono maggiori oscillazioni glicemiche e una più marcata risposta insulinica postprandiale. Al contrario, carboidrati ricchi di fibre e a basso indice glicemico determinano un assorbimento più lento del glucosio, con minore secrezione insulinica e maggiore senso di sazietà.

Per questo motivo, numerose evidenze recenti suggeriscono che la qualità dei carboidrati possa avere un ruolo più rilevante rispetto alla quantità assoluta nell'influenzare il rischio metabolico (149).

Poiché i carboidrati rappresentano il principale stimolo nutrizionale alla secrezione insulinica, la loro riduzione nella dieta può determinare una diminuzione del fabbisogno insulinico, un miglioramento della sensibilità all'insulina e una riduzione della glicemia postprandiale (156).

Su queste basi fisiopatologiche, le diete low-carb e chetogeniche sono state proposte come possibili strategie nutrizionali nel trattamento dell'obesità e del diabete di tipo 2.

Tuttavia, il ruolo del modello carboidrati-insulina rimane ancora oggetto di dibattito scientifico. Sebbene alcune evidenze supportino effetti metabolici favorevoli delle diete a ridotto contenuto di carboidrati, altri studi suggeriscono che la perdita di peso dipenda principalmente dal deficit energetico complessivo e dall'aderenza al trattamento piuttosto che dalla specifica distribuzione dei macronutrienti (149).

3.4.4 Effetti clinici

Nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, le diete a basso contenuto di carboidrati hanno mostrato effetti favorevoli sul controllo glicemico. Diversi studi clinici randomizzati hanno evidenziato come tali approcci possano determinare una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c), della glicemia postprandiale e del fabbisogno farmacologico ipoglicemizzante (157).

In alcuni studi, le diete low-carb hanno inoltre migliorato la variabilità glicemica e alcuni parametri del profilo lipidico, soprattutto quando caratterizzate da un elevato apporto di grassi insaturi (148).

Le diete chetogeniche sono associate ad effetti metabolici ancora più marcati.

La severa restrizione glucidica induce infatti uno stato di chetosi nutrizionale che favorisce la mobilitazione dei depositi lipidici, la perdita di peso e la riduzione dell'insulinemia. Diversi studi hanno documentato una maggiore perdita ponderale e un miglior controllo glicemico rispetto alle tradizionali diete ipocaloriche, con possibilità di ridurre o sospendere parte della terapia antidiabetica in pazienti selezionati (158).

Oltre al miglioramento del compenso glicemico, tali approcci possono determinare una rapida riduzione della glicemia, dell'insulinemia e della fame percepita, favorendo un maggiore senso di sazietà (148).

3.4.5 Criticità

Nonostante questi risultati favorevoli, persistono importanti criticità riguardo alla sicurezza, alla sostenibilità e all'aderenza nel lungo termine (159).

È noto che modelli alimentari come la dieta mediterranea risultano sicuri, sostenibili nel lungo periodo e associati a effetti duraturi sul controllo glicemico rispetto a una dieta standard (160). Le evidenze disponibili suggeriscono infatti che molti dei benefici metabolici osservati siano strettamente correlati alla perdita di peso complessiva e al miglioramento dello stile di vita, piuttosto che esclusivamente alla specifica distribuzione dei

macronutrienti. Inoltre, alcuni studi hanno riportato un aumento dei livelli di colesterolo LDL nei soggetti che seguono diete chetogeniche, sollevando dubbi sul possibile impatto cardiovascolare a lungo termine (161).

Un ulteriore limite riguarda la difficoltà di mantenere tali regimi alimentari nel tempo. La marcata restrizione glucidica può infatti compromettere l'aderenza terapeutica e ridurre la varietà alimentare, soprattutto nei trattamenti prolungati. Le diete chetogeniche possono inoltre non essere appropriate in alcune categorie di pazienti, tra cui donne in gravidanza o allattamento, soggetti con disturbi del comportamento alimentare, insufficienza renale o pazienti trattati con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i), nei quali aumenta il rischio di chetoacidosi diabetica (147,162).

3.4.6 Altri modelli alimentari

Oltre ai modelli principali, esistono ulteriori approcci nutrizionali utilizzati nella gestione dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2, tra cui:

- diete ipocaloriche bilanciate
- diete low-fat
- dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
- digiuno intermittente

La dieta DASH, originariamente sviluppata per l'ipertensione, si è dimostrata efficace anche nel miglioramento del controllo glicemico e del profilo cardiovascolare (163).

Il digiuno intermittente rappresenta un ulteriore approccio emergente che alterna periodi di alimentazione e digiuno, con effetti positivi su peso corporeo e sensibilità insulinica, sebbene le evidenze a lungo termine siano ancora limitate (164).

3.5 Effetti metabolici della perdita di peso

La perdita di peso rappresenta un obiettivo centrale nella terapia nutrizionale del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità, in quanto associata a miglioramenti significativi di numerosi parametri metabolici e cardiovascolari (165,166).

In particolare, la riduzione del peso corporeo si associa a un miglioramento del controllo glicemico, con diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale e conseguente riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) (167). Tali effetti sono riconducibili principalmente al miglioramento della sensibilità insulinica periferica e alla riduzione della resistenza insulinica, che rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici alla base del diabete mellito di tipo 2 (168).

Parallelamente, la perdita di peso determina un miglioramento del profilo lipidico, con riduzione dei trigliceridi plasmatici e aumento del colesterolo HDL, contribuendo così alla riduzione del rischio cardiovascolare globale. È stato inoltre osservato un effetto favorevole sulla pressione arteriosa, probabilmente mediato dalla riduzione dell'attivazione del sistema nervoso simpatico e dal miglioramento della funzione endoteliale (168).

Un ulteriore effetto rilevante riguarda il miglioramento del profilo lipidico, con riduzione dei trigliceridi plasmatici e aumento del colesterolo HDL, contribuendo alla riduzione del rischio cardiovascolare globale. La perdita di peso si associa inoltre a una riduzione della pressione arteriosa sistemica, effetto mediato sia dalla diminuzione dell'attività simpatica sia dal miglioramento della sensibilità insulinica (169).

Nel complesso, tali effetti evidenziano come la perdita di peso non rappresenti esclusivamente una riduzione della massa corporea, ma un vero e proprio intervento metabolico in grado di migliorare in modo significativo il profilo glicemico, lipidico, infiammatorio e cardiovascolare del paziente con obesità e diabete mellito di tipo 2 (166).

3.6 Limiti della sola terapia nutrizionale

Nonostante la terapia nutrizionale rappresenti il cardine del trattamento dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2, la sua efficacia nel lungo periodo è spesso limitata da fattori biologici, comportamentali e ambientali che ne riducono la sostenibilità e l'aderenza. Le evidenze scientifiche mostrano infatti che, pur determinando inizialmente un miglioramento del controllo glicemico e una riduzione del peso corporeo, una quota significativa di pazienti tende a recuperare il peso perso nel tempo, con conseguente perdita dei benefici metabolici ottenuti (170).

Uno dei principali limiti è rappresentato dalla difficoltà di mantenimento a lungo termine degli interventi dietetici. Le diete ipocaloriche, indipendentemente dalla loro composizione in macronutrienti, sono associate a un'elevata variabilità individuale nell'aderenza e a un alto tasso di abbandono. Questo fenomeno è in parte spiegato dalla complessità delle modifiche comportamentali richieste e dalla necessità di cambiamenti permanenti dello stile di vita (134).

Dal punto di vista fisiopatologico, la perdita di peso induce adattamenti neuroendocrini compensatori che favoriscono il recupero ponderale. Tra questi si osservano un aumento della sensazione di fame, una riduzione dei segnali di sazietà e una diminuzione del dispendio energetico a riposo,

meccanismi che contribuiscono a contrastare la perdita di peso ottenuta inizialmente. Questi adattamenti rappresentano una risposta biologica “difensiva” dell’organismo alla restrizione calorica e rendono particolarmente difficile il mantenimento del peso ridotto nel lungo termine (171).

Un ulteriore limite è rappresentato dalla complessità della regolazione centrale dell’appetito nei soggetti con obesità. Alterazioni dei circuiti ipotalamici e dei sistemi di ricompensa cerebrale possono favorire un’eccessiva assunzione calorica e ridurre la risposta ai segnali di sazietà, rendendo meno efficaci gli interventi basati esclusivamente sulla volontà individuale e sull’educazione alimentare (172).

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che il diabete mellito di tipo 2 è una patologia progressiva caratterizzata da un graduale declino della funzione β -cellulare e da molteplici alterazioni fisiopatologiche, motivo per cui gli interventi basati esclusivamente sullo stile di vita risultano spesso insufficienti a garantire un controllo metabolico ottimale nel lungo periodo (173).

3.7 Conclusioni

Alla luce delle evidenze attuali, le principali linee guida internazionali non identificano un unico modello alimentare ideale per il diabete mellito di tipo 2 (137).

L'approccio nutrizionale dovrebbe pertanto essere personalizzato sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, delle preferenze individuali, degli obiettivi metabolici e della sostenibilità nel lungo termine. In questo contesto, le diete low-carb e chetogeniche rappresentano una possibile strategia terapeutica nei pazienti selezionati, purché inserite all'interno di un percorso clinico strutturato e sottoposte a monitoraggio continuo (148).

Nel complesso, la terapia nutrizionale rappresenta il pilastro del trattamento dell'obesità e del diabete di tipo 2, ma la sua efficacia è fortemente condizionata dall'aderenza nel tempo.

Per questo motivo, quando il solo intervento nutrizionale non è sufficiente a garantire un controllo metabolico adeguato, esso deve essere integrato con ulteriori strategie terapeutiche. In particolare, il trattamento farmacologico rappresenta il naturale passo successivo nell'approccio moderno al diabete tipo 2 e all'obesità.

4 CAPITOLO IV: TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 E DELL'OBESITÀ: RUOLO DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1

4.1 Evoluzione della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità e del diabete mellito tipo 2

Per lungo tempo la terapia del diabete si è basata prevalentemente sull'impiego di farmaci ipoglicemizzanti tradizionali, come metformina, sulfaniluree e insulina. Sebbene tali trattamenti risultino efficaci nel controllo glicemico, molti di essi presentano limiti importanti, tra cui il rischio di ipoglicemia e l'aumento ponderale, soprattutto nel caso di insulina e sulfaniluree (174). Inoltre, queste terapie mostrano un impatto limitato sulla regolazione dell'appetito e della composizione corporea (175).

Parallelamente, anche il trattamento dell'obesità è stato per anni fondato quasi esclusivamente sulla modifica dello stile di vita, attraverso interventi dietetici e incremento dell'attività fisica. Tuttavia, nonostante la terapia nutrizionale rappresenti ancora oggi il cardine fondamentale del trattamento, il mantenimento a lungo termine della perdita di peso risulta spesso complesso, soprattutto nei soggetti con obesità severa o con alterazioni neuroendocrine che favoriscono il recupero ponderale (176).

In questo contesto si inserisce lo sviluppo delle terapie incretiniche, che hanno modificato in maniera significativa l'approccio terapeutico al paziente con obesità e diabete di tipo 2. In particolare, gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA) hanno dimostrato effetti favorevoli non solo sul controllo glicemico, ma anche sulla riduzione del peso corporeo, sul senso di sazietà e sul rischio cardiovascolare (177).

L'interesse nei confronti di queste molecole è cresciuto rapidamente negli ultimi anni, soprattutto grazie ai risultati di numerosi studi clinici che hanno evidenziato una riduzione significativa del peso corporeo e un miglioramento dei parametri metabolici nei pazienti trattati (178).

Tali effetti hanno reso gli agonisti del GLP-1 strumenti terapeutici particolarmente rilevanti anche nell'ambito della nutrizione clinica, poiché permettono di integrare l'intervento dietetico con un supporto farmacologico in grado di influenzare direttamente i meccanismi della fame e della sazietà. Attualmente, le linee guida internazionali raccomandano un approccio terapeutico personalizzato, che tenga conto non solo del controllo glicemico ma anche del peso corporeo, del rischio cardiovascolare, della composizione corporea e dell'aderenza del paziente al trattamento (72). In tale prospettiva, la terapia nutrizionale continua a rappresentare un elemento centrale del

percorso terapeutico, anche nei pazienti sottoposti a trattamento farmacologico con agonisti del GLP-1 (179).

4.2 Il sistema incretinico e il GLP-1

Il crescente interesse verso gli agonisti del recettore del GLP-1 deriva dalla comprensione del ruolo fisiologico delle incretine nella regolazione del metabolismo glucidico e dell'assunzione alimentare. Le incretine sono ormoni prodotti a livello intestinale in risposta all'introduzione di nutrienti e contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi glicemica attraverso la stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente (180).

I molteplici effetti fisiologici delle incretine dipendono dall'ampia distribuzione dei loro recettori accoppiati a proteine G espressi in molti tessuti, tra cui pancreas, intestino e sistema nervoso centrale. Di conseguenza, gli ormoni incretinici sono bersagli interessanti perché non solo agiscono su diversi meccanismi coinvolti nella fisiopatologia, ma sono anche regolatori essenziali dell'assunzione di cibo e del peso corporeo. Più in dettaglio, una delle azioni primarie degli ormoni incretinici è quella di stimolare la secrezione di insulina dalle cellule β pancreatiche in modo glucosio-dipendente, il che significa che attivano la produzione di insulina solo quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati. Oltre ai suoi effetti sull'omeostasi

del glucosio, gli effetti delle incretine includono il rallentamento dello svuotamento gastrico e la promozione della sazietà, che aiuta a ridurre l'assunzione di cibo e il peso corporeo (117,181).

Le principali incretine identificate nell'uomo sono il glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e il glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Tra queste, il GLP-1 riveste un ruolo particolarmente importante sia nella regolazione metabolica sia nel controllo dell'appetito (117,182,183).

Il GLP-1 è un ormone peptidico che viene secreto principalmente dalle cellule L localizzate nell'ileo e nel colon in seguito all'assunzione di alimenti, soprattutto carboidrati e lipidi (184). Una volta rilasciato in circolo, questo ormone esercita molteplici effetti metabolici: stimola la secrezione insulinica da parte delle cellule β pancreatiche, inibisce la secrezione di glucagone dalle cellule α pancreatiche, rallenta lo svuotamento gastrico e promuove il senso di sazietà a livello centrale (117,182,184).

A differenza del GLP1, il GIP può stimolare la secrezione di glucagone a livelli di glucosio più bassi e promuovere la sintesi e l'immagazzinamento dei lipidi nel tessuto adiposo, il che può aumentare l'accumulo di grasso e l'aumento di peso corporeo (117). Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato che gli agonisti del recettore del GIP (GIPR), sia a livello centrale sia periferico, sono associati a una riduzione dell'introito calorico e del peso

corporeo. Questo effetto potrebbe dipendere dalla presenza dei recettori GIP principalmente nel tessuto adiposo bianco (WAT), dove il GIP favorisce la rimozione dei trigliceridi alimentari e favorisce una migliore funzionalità del tessuto adiposo. Inoltre, il GIP contribuisce a ridurre l'accumulo di grasso ectopico e l'infiammazione del tessuto adiposo, migliorando il profilo metabolico complessivo (185).

Nel soggetto sano, il sistema incretinico contribuisce in maniera significativa alla regolazione della glicemia post-prandiale. È stato infatti osservato che la risposta insulinica risulta maggiore dopo assunzione orale di glucosio rispetto alla somministrazione endovenosa della stessa quantità di glucosio, fenomeno definito “effetto incretinico” (186). Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 questo meccanismo appare alterato, con una riduzione dell'efficacia dell'azione incretinica (183).

Il GLP-1 fisiologico possiede tuttavia un'emivita molto breve, pari a circa 1–2 minuti, poiché viene rapidamente degradato dall'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (187).

Tale limitazione ha portato allo sviluppo di nuove strategie farmacologiche finalizzate a potenziare l'azione incretinica, attraverso due principali approcci:

- l'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 resistenti alla degradazione enzimatica;
- l'impiego di inibitori della DPP-4, capaci di prolungare l'attività del GLP-1 endogeno (188).

4.3 Agonisti del recettore del GLP-1: scoperta e caratteristiche generali

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) rappresentano una classe di farmaci sviluppata per riprodurre gli effetti del GLP-1 endogeno, superando il limite della sua rapida degradazione enzimatica (189). Queste molecole sono infatti resistenti all'azione della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e possiedono un'emivita significativamente più lunga rispetto al GLP-1 fisiologico, consentendo un effetto terapeutico prolungato (190).

Emulando l'attività biologica del GLP-1 naturale, i GLP-1RA svolgono efficacemente il ruolo di quest'ultimo, abbassando efficacemente i livelli di glucosio nel sangue senza aumentare il rischio di ipoglicemia e dimostrando profili di sicurezza favorevoli (191). I GLP-1RA rappresentano una categoria farmacoterapeutica di agenti ipoglicemizzanti iniettabili, approvati come

terapie aggiuntive alla dieta e all'esercizio fisico per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) nei pazienti adulti e potenzialmente promettenti per il trattamento di altre condizioni mediche (192).

L'origine degli agonisti del recettore del GLP-1 risale agli studi condotti sul veleno del mostro di Gila: *Heloderma suspectum*, un rettile diffuso nelle aree desertiche del Nord America noto per la capacità di mangiare fino alla metà del proprio peso corporeo in una sola volta, mantenendo la sua glicemia stabile (189). Nel 1992 il Dr. John Eng identificò nella saliva di questo animale un peptide denominato exendin-4, caratterizzato da una struttura simile al GLP-1 umano e resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 (193).

Questa scoperta ha costituito la base per lo sviluppo dell'exenatide, il primo agonista del recettore del GLP-1 introdotto nella pratica clinica e approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2005 per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (194).

Negli anni successivi sono stati sviluppati agonisti del GLP-1 a lunga durata d'azione, come liraglutide, dulaglutide e semaglutide, caratterizzati da una minore frequenza di somministrazione e da una migliore aderenza terapeutica.

Più recentemente, l'introduzione di formulazioni orali e di agonisti duali GIP/GLP-1, come tirzepatide, ha ulteriormente ampliato le prospettive terapeutiche nel trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità (195)

4.4 Classificazione degli agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) possono essere classificati secondo differenti criteri farmacologici e clinici. Una classificazione contemporanea propone un approccio integrato basato su indicazione terapeutica (diabete mellito di tipo 2 e obesità), via di somministrazione (orale o sottocutanea) e frequenza di somministrazione (giornaliera o settimanale), in linea con un modello decisionale centrato sul paziente (196).

Dal punto di vista strutturale, i GLP-1RA si distinguono in derivati dell'exendin-4 e analoghi del GLP-1 umano. I derivati dell'exendin-4 comprendono exenatide e lixisenatide, mentre gli analoghi del GLP-1 umano includono liraglutide, semaglutide, dulaglutide e albiglutide

Sotto il profilo farmacocinetico, gli agonisti del recettore del GLP-1 vengono inoltre distinti in molecole a breve durata d'azione ("short-acting") e a lunga durata d'azione ("long-acting"). I farmaci short-acting, come exenatide BID e

lixisenatide, esercitano prevalentemente un effetto sul rallentamento dello svuotamento gastrico e sul controllo della glicemia post-prandiale.

Al contrario, i GLP-1RA long-acting, tra cui liraglutide, dulaglutide, semaglutide ed exenatide a rilascio prolungato, garantiscono una stimolazione recettoriale continua, con effetti più marcati sulla glicemia a digiuno e sulla riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) (197).

Dal punto di vista della somministrazione, i GLP-1RA possono essere suddivisi in formulazioni sottocutanee giornaliere, sottocutanee settimanali e formulazioni orali. Tra le formulazioni giornaliere rientrano exenatide, lixisenatide e liraglutide; tra quelle settimanali dulaglutide, semaglutide ed exenatide LAR; mentre la semaglutide orale rappresenta il primo agonista del recettore del GLP-1 disponibile per via orale (197,198).

Infine, una categoria di crescente interesse è rappresentata dagli agonisti duali GIP/GLP-1, come tirzepatide, capaci di attivare simultaneamente i recettori del GLP-1 e del glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP).

Questa nuova categoria terapeutica ha mostrato risultati particolarmente promettenti nel miglioramento del controllo glicemico e nella riduzione del peso corporeo, ampliando ulteriormente le prospettive terapeutiche nel trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità (196)

4.5 Principali molecole disponibili

Tra le principali molecole attualmente disponibili nella pratica clinica rientrano exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide e tirzepatide. Come illustra la Tabella 3 le differenze principali tra i farmaci attualmente disponibili riguardano la struttura molecolare, la via e la frequenza di somministrazione, il profilo farmacocinetico e i dosaggi approvati.

Tabella 3. Principali agonisti del recettore del GLP-1 e relative caratteristiche farmacologiche.

Principio attivo	Struttura molecolare	Via di somministrazione	Frequenza	Dose iniziale	Dose massima approvata	Emivita
Exenatide	Analogo di Exendin-4	SC	2 volte/die	5 µg BID	10 µg BID	2,4 h
Exenatide ER	Exendin-4 a rilascio prolungato	SC	Settimanale	2 mg	2 mg	≈ 2 settimane
Lixisenatide	Analogo di Exendin-4	SC	Giornaliera	10 µg	20 µg	3 h
Liraglutide	Analogo del GLP-1 umano (97% omologia)	SC	Giornaliera	0,6 mg	1,8 mg*	13 h
Dulaglutide	Analogo del GLP-1 legato a Fc-IgG4	SC	Settimanale	0,75 mg	4,5 mg	≈ 5 giorni
Semaglutide SC	Analogo del GLP-1 acilato	SC	Settimanale	0,25 mg	2 mg*	≈ 7 giorni
Semaglutide orale	Analogo del GLP-1 + SNAC	Orale	Giornaliera	3 mg	14 mg	≈ 7 giorni
Tirzepatide**	Agonista duale GIP/GLP-1	SC	Settimanale	2,5 mg	15 mg	≈ 5 giorni

Note: SC = somministrazione sottocutanea; BID = due volte al giorno; ER (Extended Release) = formulazione a rilascio prolungato; SNAC = Sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate, promotore dell'assorbimento orale della semaglutide.

* Le dosi massime riportate fanno riferimento all'indicazione per il diabete mellito di tipo 2; per il trattamento dell'obesità possono essere approvate dosi differenti (ad esempio liraglutide 3,0 mg e semaglutide 2,4 mg).

** Tirzepatide è un agonista duale dei recettori GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) e GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) e pertanto non appartiene alla categoria degli agonisti puri del recettore del GLP-1.

L'exenatide è stato il primo agonista del recettore del GLP-1 approvato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Come riportato nella Tabella 3, si tratta di un derivato dell'exendin-4 disponibile sia in formulazione a breve durata d'azione, somministrata per via sottocutanea due volte al giorno, sia in formulazione a rilascio prolungato (extended release, ER) a somministrazione settimanale. Gli studi clinici hanno evidenziato una riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) di circa l'1% dopo 30 settimane di trattamento, associata a una perdita di peso compresa tra 1 e 2,5 kg (199).

Successivamente è stata sviluppata una formulazione a rilascio prolungato ("extended release", ER) somministrabile una volta a settimana, ottenuta mediante incorporazione dell'exenatide in microsfele biodegradabili. Tale formulazione ha mostrato una maggiore efficacia nella riduzione dell'HbA1c rispetto alla formulazione bis in die (BID), mantenendo effetti comparabili sulla perdita di peso e sul rischio di ipoglicemia. Inoltre, l'exenatide a somministrazione settimanale ha dimostrato effetti favorevoli sul profilo lipidico, con riduzione dei trigliceridi e delle lipoproteine LDL e incremento delle HDL (196).

La liraglutide rappresenta uno dei primi analoghi del GLP-1 umano a lunga durata d'azione. Somministrata una volta al giorno per via sottocutanea, ha dimostrato efficacia sia nel miglioramento del controllo glicemico sia nella riduzione del peso corporeo. Inoltre, studi clinici cardiovascolari hanno evidenziato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare (196).

Tra le molecole più utilizzate nella pratica clinica vi è la dulaglutide a somministrazione settimanale, caratterizzata da una buona efficacia metabolica e da una maggiore praticità terapeutica, elemento che può favorire l'aderenza del paziente al trattamento.

La semaglutide costituisce una delle molecole più innovative di questa classe farmacologica. Disponibile sia in formulazione sottocutanea settimanale sia orale, ha mostrato effetti particolarmente significativi sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento dei parametri glicometabolici. Per tali caratteristiche, la semaglutide rappresenta attualmente uno dei farmaci maggiormente impiegati sia nel trattamento del diabete mellito tipo 2 sia nella terapia farmacologica dell'obesità

Più recentemente è stata introdotta la tirzepatide, un agonista duale dei recettori GIP e GLP-1. Questa molecola associa gli effetti incretinici del GLP-1 con quelli del GIP, determinando una marcata riduzione dei livelli glicemici e una perdita di peso superiore rispetto a molti agonisti del GLP-1 tradizionali. I risultati degli studi clinici hanno evidenziato effetti particolarmente promettenti nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità severa (196).

4.6 Efficacia clinica e benefici metabolici de GLP—1 RA

Gli agonisti del recettore del GLP-1 hanno dimostrato un'elevata efficacia clinica nel trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità, grazie alla loro capacità di agire simultaneamente sul controllo glicemico e sulla regolazione del peso corporeo. Dal punto di vista glicemico, i GLP-1 RA determinano una riduzione significativa dell'emoglobina glicata (HbA1c), mediamente compresa tra 0,8% e 1,8%, a seconda della molecola e della durata del trattamento. Tale effetto è mediato dall'aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente e dalla riduzione della secrezione di glucagone, con conseguente miglioramento del controllo sia post-prandiale che a digiuno (200).

Un aspetto clinicamente rilevante è rappresentato dal basso rischio di ipoglicemia, che distingue questa classe farmacologica da altri agenti ipoglicemizzanti, in quanto l'azione insulino-secretiva è strettamente dipendente dai livelli glicemici (183).

Oltre al miglioramento del controllo glicemico, i GLP-1 RA determinano una significativa riduzione del peso corporeo, mediata principalmente dalla riduzione dell'appetito, dall'aumento della sazietà e dalla riduzione dell'introito calorico. La perdita di peso osservata negli studi clinici varia generalmente tra il 3% e il 15% del peso corporeo iniziale, con effetti più marcati nelle molecole di nuova generazione e negli agonisti duali GIP/GLP-1 (178).

Un ulteriore beneficio riguarda il miglioramento del profilo cardiovascolare. Diversi studi di outcome cardiovascolare hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), inclusi infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare, soprattutto nei pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio (201).

Infine, i GLP-1 RA mostrano effetti positivi su parametri metabolici aggiuntivi, tra cui la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e la riduzione dell'inflammation sistemica di basso grado. Tali effetti contribuiscono complessivamente al miglioramento del rischio cardiometabolico globale del paziente (202).

4.7 Sicurezza, tollerabilità e limiti dell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 presentano un profilo di sicurezza generalmente favorevole, che contribuisce in maniera rilevante alla loro diffusione nella pratica clinica. Tuttavia, il loro utilizzo è associato alla comparsa di alcuni effetti avversi, prevalentemente di natura gastrointestinale (203).

Gli eventi più frequentemente riportati includono nausea, vomito, diarrea e riduzione dell'appetito, che tendono a manifestarsi soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e risultano generalmente dose-dipendenti. Nella maggior parte dei casi, tali sintomi si riducono progressivamente nel tempo grazie a un fenomeno di adattamento fisiologico.

Un aspetto clinicamente rilevante è rappresentato dal basso rischio di ipoglicemia, che distingue questa classe farmacologica da altri agenti ipoglicemizzanti, in quanto la secrezione insulinica indotta è strettamente glucosio-dipendente. Il rischio di ipoglicemia aumenta principalmente nei pazienti in terapia combinata con insulina o sulfaniluree (204).

Tra i limiti clinici rientrano inoltre la via di somministrazione prevalentemente iniettiva, che può influenzare l'aderenza terapeutica, e il costo relativamente elevato rispetto alle terapie tradizionali. In alcuni casi, è stata inoltre descritta la formazione di anticorpi anti-farmaco, in particolare con molecole di derivazione exendin-4, sebbene nella maggior parte dei pazienti ciò non comporti una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia (205).

Infine, l'impiego degli agonisti del recettore del GLP-1 richiede cautela in pazienti con storia di patologie gastrointestinali severe e, secondo alcune segnalazioni, in soggetti con rischio di pancreatite, sebbene il nesso causale non sia stato definitivamente chiarito. Nel complesso, il rapporto beneficio/rischio risulta ampiamente favorevole, soprattutto nei pazienti con diabete mellito tipo 2 associato a obesità e elevato rischio cardiovascolare (206).

4.8 Conclusioni

Gli agonisti del recettore del GLP-1 rappresentano una delle innovazioni più rilevanti degli ultimi anni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità, grazie alla loro capacità di intervenire simultaneamente su più meccanismi fisiopatologici. Tali farmaci, infatti, non si limitano al controllo della glicemia, ma agiscono anche sulla regolazione dell'appetito, sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento del profilo cardiovascolare e metabolico globale (196).

Le evidenze cliniche hanno dimostrato non solo un'elevata efficacia ipoglicemizzante, ma anche una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti ad alto rischio. Questo aspetto ha determinato un progressivo cambio di paradigma nella gestione del diabete di tipo 2, in cui la scelta terapeutica non è più guidata esclusivamente dal controllo glicemico, ma da una visione più ampia orientata alla protezione d'organo e alla riduzione del rischio cardiometabolico complessivo (204).

L'introduzione di formulazioni a lunga durata d'azione, delle vie di somministrazione alternative e, più recentemente, degli agonisti duali GIP/GLP-1, ha ulteriormente ampliato le possibilità terapeutiche, migliorando l'efficacia clinica e l'aderenza al trattamento.

In questo contesto, farmaci come semaglutide e tirzepatide rappresentano l'evoluzione più avanzata della terapia incretinica, con risultati particolarmente significativi sulla perdita di peso e sul controllo metabolico (196).

Nonostante l'elevata efficacia, il loro impiego richiede una valutazione attenta del profilo di tollerabilità, delle caratteristiche del paziente e dell'integrazione con interventi sullo stile di vita, che restano fondamentali nel trattamento sia del diabete sia dell'obesità. In conclusione, gli agonisti del recettore del GLP-1 si configurano oggi come farmaci a spettro d'azione ampio, capaci di integrare controllo glicemico, riduzione del peso corporeo e protezione cardiovascolare, rappresentando un pilastro centrale nella gestione moderna del paziente con diabete mellito di tipo 2 e obesità (78).

5 CAPITOLO V: RAZIONALE DELLO STUDIO

L'obesità rappresenta una patologia cronica, multifattoriale e in progressivo aumento a livello globale, strettamente associata allo sviluppo di numerose complicanze metaboliche e cardiovascolari, tra cui insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia e steatosi epatica non alcolica. Alla base di queste condizioni vi è un complesso intreccio di alterazioni fisiopatologiche che coinvolgono il metabolismo energetico, la regolazione neuroendocrina dell'appetito e lo stato infiammatorio cronico di basso grado. Negli ultimi anni, l'approccio terapeutico all'obesità e al diabete di tipo 2 ha subito un'importante evoluzione grazie all'introduzione degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA), quali liraglutide, semaglutide e tirzepatide. Questi farmaci, inizialmente sviluppati come terapia ipoglicemizzante, hanno dimostrato un'efficacia significativa anche sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento del profilo cardiometabolico globale. Il loro meccanismo d'azione include la stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente, la riduzione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico e la modulazione dei centri ipotalamici coinvolti nella regolazione della fame e della sazietà.

Parallelamente, la terapia nutrizionale rimane il cardine fondamentale nella gestione dell'obesità e delle patologie metaboliche associate. In particolare, la dieta mediterranea è riconosciuta come modello alimentare di riferimento per la prevenzione e il trattamento delle malattie metaboliche, grazie ai suoi effetti favorevoli su controllo glicemico, profilo lipidico e rischio cardiovascolare globale. Tuttavia, l'efficacia degli interventi nutrizionali può risultare variabile e spesso limitata nel lungo termine a causa di difficoltà nell'aderenza e di fattori comportamentali e ambientali.

Il presente studio osservazionale retrospettivo è stato condotto con un periodo di follow-up della durata di 6 mesi e ha incluso due gruppi di pazienti con caratteristiche cliniche confrontabili. Il Gruppo 1 ($n = 14$) è stato sottoposto esclusivamente a intervento di terapia nutrizionale basata sui principi della dieta mediterranea, mentre il Gruppo 2 ($n = 25$) ha ricevuto un approccio terapeutico combinato costituito da terapia nutrizionale associata a trattamento farmacologico con agonisti del recettore del GLP-1.

La dieta mediterranea è stata utilizzata come modello nutrizionale di riferimento per le sue comprovate proprietà benefiche sul controllo metabolico e cardiovascolare, mentre la terapia farmacologica del secondo gruppo si basa sull'impiego di molecole incretiniche con comprovata efficacia

nel miglioramento del controllo glicemico e nella riduzione del peso corporeo.

Sono stati analizzati parametri antropometrici, tra cui peso corporeo e indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), al fine di valutare le variazioni dello stato nutrizionale e della composizione corporea nei due gruppi di studio. Parallelamente, sono stati valutati parametri del metabolismo glucidico, comprendenti glicemia a digiuno, insulinemia, indice di resistenza insulinica (HOMA-IR) ed emoglobina glicata (HbA1c), con l'obiettivo di analizzare l'efficacia degli interventi sul controllo glicometabolico e sulla sensibilità insulinica.

Ulteriori valutazioni hanno riguardato il profilo lipidico, mediante l'analisi dei livelli plasmatici di colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e trigliceridi, parametri fondamentali nella stratificazione del rischio cardiovascolare. Infine, sono stati considerati indici di funzionalità epatica, quali aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e gamma-glutamyl transferasi (γ GT), utili per valutare l'impatto degli interventi terapeutici sul metabolismo epatico e sulla possibile presenza di steatosi associata.

L'insieme di questi parametri consente una valutazione multidimensionale dell'efficacia delle due strategie terapeutiche, permettendo di analizzare non solo le variazioni ponderali, ma anche gli effetti complessivi sul profilo glicometabolico, lipidico ed epatico dei pazienti.

L'importanza di questo confronto risiede nel crescente utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1 nella pratica clinica e nella necessità di definirne con maggiore precisione il ruolo all'interno di un approccio terapeutico integrato e personalizzato. In particolare, risulta clinicamente rilevante determinare se l'aggiunta della terapia farmacologica incretinica possa determinare un beneficio aggiuntivo significativo rispetto al solo intervento nutrizionale strutturato, sia in termini di miglioramento dei parametri metabolici sia in relazione alla gestione globale del rischio cardiometabolico.

Tali evidenze possono contribuire a supportare un approccio sempre più personalizzato alla gestione del paziente con obesità e disturbi metabolici, orientato all'ottimizzazione dell'efficacia terapeutica e alla riduzione delle complicanze a lungo termine.

6 CAPITOLO VII: MATERIALI E METODI

6.1 Popolazione di studio

Sono stati inizialmente identificati 40 pazienti afferenti all'ambulatorio di Endocrinologia, selezionati in base alla disponibilità di dati clinici e laboratoristici completi al baseline e al follow-up. I criteri di inclusione prevedevano la presenza di un percorso terapeutico documentato e il controllo dei principali parametri metabolici a distanza di 6 mesi dall'inizio dell'intervento.

Un paziente è stato successivamente escluso dall'analisi finale a causa di un follow-up insufficiente (35 giorni), non ritenuto idoneo per la valutazione degli outcome previsti dallo studio. La popolazione finale analizzata è quindi risultata composta da 39 pazienti.

I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base al trattamento ricevuto:

- Gruppo 1 ("Dieta Mediterranea"): 14 pazienti sottoposti esclusivamente a terapia nutrizionale secondo i principi della dieta mediterranea;
- Gruppo 2 ("Dieta + agonisti del recettore del GLP-1"): 25 pazienti sottoposti a un intervento combinato comprendente terapia nutrizionale secondo dieta mediterranea e trattamento farmacologico con agonisti del recettore del GLP-1, includendo tirzepatide (Mounjaro), semaglutide (Wegovy, Ozempic, Rybelsus) o liraglutide (Saxenda), prescritti secondo indicazione clinica e disponibilità terapeutica.

I dati clinici e anagrafici dei pazienti sono stati raccolti in forma retrospettiva e successivamente anonimizzati mediante assegnazione di un identificativo progressivo (da P01 a P14 per il Gruppo 1 e da P15 a P39 per il Gruppo 2), garantendo la protezione della privacy e la conformità ai principi etici della ricerca osservazionale.

Tutti i dati analizzati sono stati estratti dalla documentazione clinica ambulatoriale e dalle indagini di laboratorio eseguite routinariamente durante il follow-up clinico.

Il disegno dello studio è di tipo osservazionale retrospettivo, con valutazione dei parametri a baseline e dopo 6 mesi dall'inizio del percorso terapeutico.

6.2 Definizione dei timepoint

Per ciascun paziente sono stati definiti due timepoint di riferimento:

- T0 (baseline): corrispondente, per il Gruppo 1, alla prima visita ambulatoriale disponibile; per il Gruppo 2, alla data della prima prescrizione dell'agonista del recettore del GLP-1. Nei pazienti già in terapia con GLP-1 RA al primo accesso ambulatoriale, T0 è stato fatto coincidere con la data della prima valutazione clinica disponibile. Per l'analisi dei parametri laboratoristici è stata considerata una finestra temporale compresa tra -90 e +30 giorni rispetto a T0.
- T1 (follow-up a 6 mesi): definito come la visita più prossima a $T0 + 180$ giorni. Per i parametri laboratoristici è stata adottata una finestra di tolleranza pari a ± 60 giorni rispetto al timepoint teorico di follow-up.

La scelta di finestre temporali flessibili è stata motivata dalla natura retrospettiva dello studio e dalla variabilità nella programmazione delle visite

e degli esami di laboratorio nella pratica clinica routinaria. Tale approccio ha permesso di ridurre la perdita di dati e di includere il maggior numero possibile di pazienti nell'analisi finale.

Nel caso in cui fossero disponibili più determinazioni laboratoristiche all'interno della finestra definita, è stato selezionato il valore temporalmente più vicino al timepoint di riferimento. Nei casi in cui non fosse disponibile alcun valore nel range temporale stabilito, il dato è stato considerato mancante per quella specifica variabile.

La definizione dei due timepoint ha consentito l'esecuzione di un'analisi longitudinale intra-soggetto, finalizzata a valutare le variazioni dei parametri metabolici nel tempo in risposta ai diversi interventi terapeutici.

Il follow-up di 6 mesi è stato scelto in quanto ritenuto clinicamente adeguato per osservare modificazioni significative dei parametri antropometrici e metabolici, in particolare in relazione agli effetti della terapia nutrizionale e degli agonisti del recettore del GLP-1.

6.3 Variabili considerate

Per ciascun timepoint sono state raccolte le seguenti variabili cliniche e laboratoristiche:

- Parametri antropometrici: peso corporeo (kg) e altezza (cm), utilizzati per il calcolo dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI; kg/m^2).
- Profilo lipidico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi (mg/dL).
- Parametri glicometabolici: glicemia a digiuno (mg/dL), insulinemia a digiuno ($\mu\text{U/mL}$) ed emoglobina glicata (HbA1c).
- Funzionalità epatica: aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e γ -glutamyl transferasi (γGT), espresse in U/L.

Sono state inoltre calcolate le seguenti variabili derivate:

- Indice di massa corporea (BMI): $\text{peso (kg)} / \text{altezza}^2 (\text{m}^2)$.
- HOMA-IR: $(\text{glicemia a digiuno [mg/dL]} \times \text{insulinemia a digiuno } [\mu\text{U/mL}]) / 405$.
- Colesterolo LDL (formula di Friedewald): $\text{LDL} = \text{colesterolo totale} - \text{HDL} - (\text{trigliceridi} / 5)$, applicata esclusivamente nei casi in cui il valore non fosse disponibile da misurazione diretta e con trigliceridi $< 400 \text{ mg/dL}$.

I valori di emoglobina glicata espressi in percentuale (DCCT) sono stati convertiti in unità mmol/mol (IFCC) mediante la seguente formula:

$$\text{HbA1c (mmol/mol)} = (\text{HbA1c \%} \times 10,93) - 23,5$$

6.4 Analisi statistica

Le variabili continue sono descritte come media $\pm$ deviazione standard (DS) e mediana; le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali.

Data la numerosità contenuta sono stati utilizzati preferenzialmente test non parametrici.

Per il confronto basale tra gruppi: test U di Mann-Whitney per variabili continue; test esatto di Fisher per variabili categoriche.

Per la valutazione delle variazioni $T0 \rightarrow T1$ entro ciascun gruppo: test di Wilcoxon per dati appaiati (signed-rank), limitando l'analisi alle osservazioni complete.

Il confronto tra gruppi delle variazioni percentuali ($\Delta\% = [(T1 - T0) / T0] \times 100$) è stato eseguito mediante test U di Mann-Whitney.

Data la differenza significativa al baseline tra i due gruppi per diversi parametri metabolici, è stata eseguita un'analisi di covarianza (ANCOVA) per ciascun parametro al T1, includendo il valore basale al T0 come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Questo approccio stima l'effetto del trattamento al netto delle differenze al baseline (a parità di valore T0).

L'assunzione di omogeneità delle pendenze è stata verificata mediante test di interazione $T0 \times \text{Gruppo}$.

La soglia di significatività è stata fissata a $p < 0,05$. Le analisi sono state condotte in Python (librerie SciPy e Statsmodels).

7 CAPITOLO VII: RISULTATI

7.1 Introduzione e caratteristiche della popolazione

Il presente capitolo riporta i risultati dell'analisi comparativa tra i due gruppi in esame: il Gruppo 1, trattato con sola dieta mediterranea, e il Gruppo 2, trattato con dieta mediterranea combinata con un agonista del GLP-1.

L'esposizione dei risultati segue un percorso progressivo che comprende:

1. Caratteristiche basali (T0): si descrivono le caratteristiche dei due gruppi al momento dell'arruolamento. Questo primo passo è indispensabile per capire da quale punto di partenza ciascun gruppo ha iniziato il percorso terapeutico.
2. Variazioni entro-gruppo ($T0 \rightarrow T1$): si analizza cosa è cambiato, all'interno di ciascun gruppo, tra il baseline e il controllo a 6 mesi. Questo consente di verificare se ciascun intervento ha prodotto effetti significativi, indipendentemente dal confronto con l'altro gruppo.
3. Variazioni percentuali ($\Delta\%$): si confrontano le variazioni percentuali tra i due gruppi. Questo tipo di analisi normalizza in parte le differenze di partenza, esprimendo il cambiamento in proporzione al valore iniziale di ciascun paziente.

4. Analisi ANCOVA: si corregge statisticamente per i valori basali, verificando se le differenze osservate tra i gruppi siano attribuibili al trattamento oppure siano in larga misura spiegate dalla diversa condizione metabolica di partenza.

5. Target clinici di calo ponderale: si verifica quanti pazienti in ciascun gruppo abbiano raggiunto soglie di perdita di peso clinicamente rilevanti ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$).

La popolazione totale analizzata comprende 39 pazienti, di cui 14 nel Gruppo 1 (Dieta Mediterranea: 8 F, 6 M) e 25 nel Gruppo 2 (Dieta + GLP-1: 20 F, 5 M). La distribuzione per sesso non differisce significativamente tra i due gruppi ($p = 0,156$).

Per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche e demografiche basali (T0), i due gruppi risultano sostanzialmente sovrapponibili. L'età media è pari a $48,1 \pm 15,6$ anni nel Gruppo 1 e $45,3 \pm 16,2$ anni nel Gruppo 2 ($p = 0,660$), senza differenze statisticamente significative.

Anche altezza, peso e BMI non mostrano differenze significative: l'altezza media è di $167,9 \pm 5,8$ cm nel Gruppo 1 e $164,3 \pm 8,7$ cm nel Gruppo 2 ($p = 0,117$); il peso medio è rispettivamente $96,0 \pm 15,0$ kg e $101,5 \pm 23,8$ kg ($p = 0,714$); il BMI è $34,0 \pm 4,6$ kg/m² nel Gruppo 1 e $37,4 \pm 7,5$ kg/m² nel Gruppo

2 ($p = 0,224$). Entrambi i gruppi rientrano quindi in una condizione di obesità, senza differenze statisticamente significative al baseline.

Analizzando il profilo lipidico, emergono invece alcune differenze significative. Il colesterolo totale risulta più elevato nel Gruppo 1 ($211,1 \pm 22,7$ mg/dL) rispetto al Gruppo 2 ($188,5 \pm 32,6$ mg/dL), con una differenza statisticamente significativa ($p = 0,020$).

I valori di HDL sono pressoché identici tra i due gruppi ($51,3 \pm 6,0$ vs $51,4 \pm 12,6$ mg/dL; $p = 0,727$), così come l'LDL non mostra differenze significative ($123,0 \pm 15,4$ vs $114,2 \pm 30,7$ mg/dL; $p = 0,183$). Al contrario, i trigliceridi risultano significativamente più elevati nel Gruppo 1 ($189,9 \pm 63,1$ mg/dL) rispetto al Gruppo 2 ($107,5 \pm 70,2$ mg/dL), con un'elevata significatività statistica ($p < 0,001$). Questo indica che, al baseline, il Gruppo 1 presenta un profilo lipidico globalmente più alterato, in particolare per quanto riguarda la componente trigliceridemica.

Anche i parametri glicometabolici mostrano differenze significative. La glicemia a digiuno è significativamente più alta nel Gruppo 1 ($103,2 \pm 8,1$ mg/dL) rispetto al Gruppo 2 ($89,7 \pm 10,6$ mg/dL; $p < 0,001$). Analogamente, l'insulinemia risulta maggiore nel Gruppo 1 ($19,8 \pm 7,0$ μ U/mL) rispetto al Gruppo 2 ($17,3 \pm 24,1$ μ U/mL), con differenza significativa ($p = 0,011$).

Anche l'indice HOMA-IR, indicativo di insulino-resistenza, è

significativamente più elevato nel Gruppo 1 ($5,2 \pm 2,0$) rispetto al Gruppo 2 ($4,3 \pm 7,4$; $p = 0,004$). L'emoglobina glicata (HbA1c) conferma questo andamento, risultando più alta nel Gruppo 1 ($43,8 \pm 4,0$ mmol/mol) rispetto al Gruppo 2 ($38,6 \pm 4,7$ mmol/mol; $p = 0,038$). Complessivamente, questi dati indicano che il Gruppo 1 presenta al baseline un quadro metabolico più compromesso, con maggiore alterazione del metabolismo glucidico e maggiore insulino-resistenza.

Infine, anche gli indici di funzionalità epatica risultano significativamente differenti tra i gruppi. I valori di AST, ALT e γ GT sono nettamente più elevati nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 (AST: $46,4 \pm 15,6$ vs $20,5 \pm 6,4$ U/L; $p < 0,001$; ALT: $50,8 \pm 24,9$ vs $25,0 \pm 11,7$ U/L; $p = 0,002$; γ GT: $54,1 \pm 10,9$ vs $23,1 \pm 8,5$ U/L; $p < 0,001$). Tali differenze, altamente significative, suggeriscono una maggiore compromissione epatica nel Gruppo 1 al momento dell'arruolamento.

In sintesi, mentre i due gruppi risultano comparabili per età e parametri antropometrici, emergono differenze significative nei parametri lipidici, glicometabolici ed epatici, con un quadro complessivamente più alterato nel Gruppo 1 (Dieta Mediterranea) rispetto al Gruppo 2 (Dieta + GLP-1) al baseline.

L'analisi delle caratteristiche basali (Tabella 4, Figura 5) conferma infatti una sostanziale sovrapponibilità dei due gruppi per età, peso e BMI di partenza, mentre risultano statisticamente significative le differenze per numerosi parametri metabolici. In particolare, il Gruppo 1 presentava al T0 valori più elevati di colesterolo totale, trigliceridi, glicemia, insulinemia, HOMA-IR, HbA1c, AST, ALT e γ GT rispetto al Gruppo 2.

Questa marcata differenza iniziale configura il Gruppo 1 come metabolicamente più compromesso già al baseline e rappresenta un elemento cruciale nell'interpretazione dei risultati successivi, poiché indica che i gruppi non partono da una condizione metabolica completamente sovrapponibile. Proprio per tenere conto di tale disomogeneità iniziale è stata quindi effettuata un'analisi ANCOVA, al fine di correggere statisticamente l'effetto delle differenze basali e rendere più accurato il confronto degli esiti tra i due gruppi.

La Tabella 4 riporta le caratteristiche basali complete dei due gruppi, con il risultato del test statistico per ogni variabile. Questa è organizzata in modo da permettere un confronto immediato tra i valori medi (media $\pm$ deviazione standard) di ciascun parametro nei due gruppi. La colonna del p-value indica se la differenza osservata al baseline è statisticamente significativa, ovvero se è improbabile che si sia prodotta per caso.

Tabella 4. Caratteristiche basali (T0) dei due gruppi

Variabile	Gruppo 1 — Dieta (n=14)	Gruppo 2 — GLP-1 (n=25)	p (Mann- Whitney)	Sig.
Età (anni)	48,1 ± 15,6	45,3 ± 16,2	0,660	
Altezza (cm)	167,9 ± 5,8	164,3 ± 8,7	0,117	
Peso (kg)	96,0 ± 15,0	101,5 ± 23,8	0,714	
BMI (kg/m²)	34,0 ± 4,6	37,4 ± 7,5	0,224	
Colesterolo totale (mg/dL)	211,1 ± 22,7	188,5 ± 32,6	0,020	*
HDL (mg/dL)	51,3 ± 6,0	51,4 ± 12,6	0,727	
LDL (mg/dL)	123,0 ± 15,4	114,2 ± 30,7	0,183	
Trigliceridi (mg/dL)	189,9 ± 63,1	107,5 ± 70,2	<0,001	***
Glicemia (mg/dL)	103,2 ± 8,1	89,7 ± 10,6	<0,001	***
Insulinemia (μU/mL)	19,8 ± 7,0	17,3 ± 24,1	0,011	*
HOMA-IR	5,2 ± 2,0	4,3 ± 7,4	0,004	**
HbA1c (mmol/mol)	43,8 ± 4,0	38,6 ± 4,7	0,038	*
AST (U/L)	46,4 ± 15,6	20,5 ± 6,4	<0,001	***
ALT (U/L)	50,8 ± 24,9	25,0 ± 11,7	0,002	**
γGT (U/L)	54,1 ± 10,9	23,1 ± 8,5	<0,001	***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

La Figura 5 mostra questi confronti in forma grafica, attraverso boxplot affiancati per ciascun parametro. I boxplot rendono visibile non solo la differenza tra le medie, ma anche la dispersione dei valori individuali (ovvero quanto i pazienti siano diversi tra loro all'interno di ciascun gruppo). Il p-value del test U di Mann-Whitney è riportato per ogni confronto. Il messaggio visivo principale è immediato: per quasi tutti i parametri metabolici ed epatici, i valori del Gruppo 1 sono sistematicamente più elevati e più dispersi rispetto al Gruppo 2.

In sintesi, nei limiti della numerosità campionaria, mentre i due gruppi risultano sovrapponibili per età e parametri antropometrici, il Gruppo 1 presentava al baseline un profilo metabolico ed epatico complessivamente più compromesso. Questa disomogeneità iniziale è l'elemento più importante da tenere a mente nell'interpretazione di tutti i risultati successivi: le differenze tra i gruppi osservate nelle analisi che seguono non possono essere attribuite al solo effetto del trattamento, senza prima considerare questa diversa condizione di partenza.

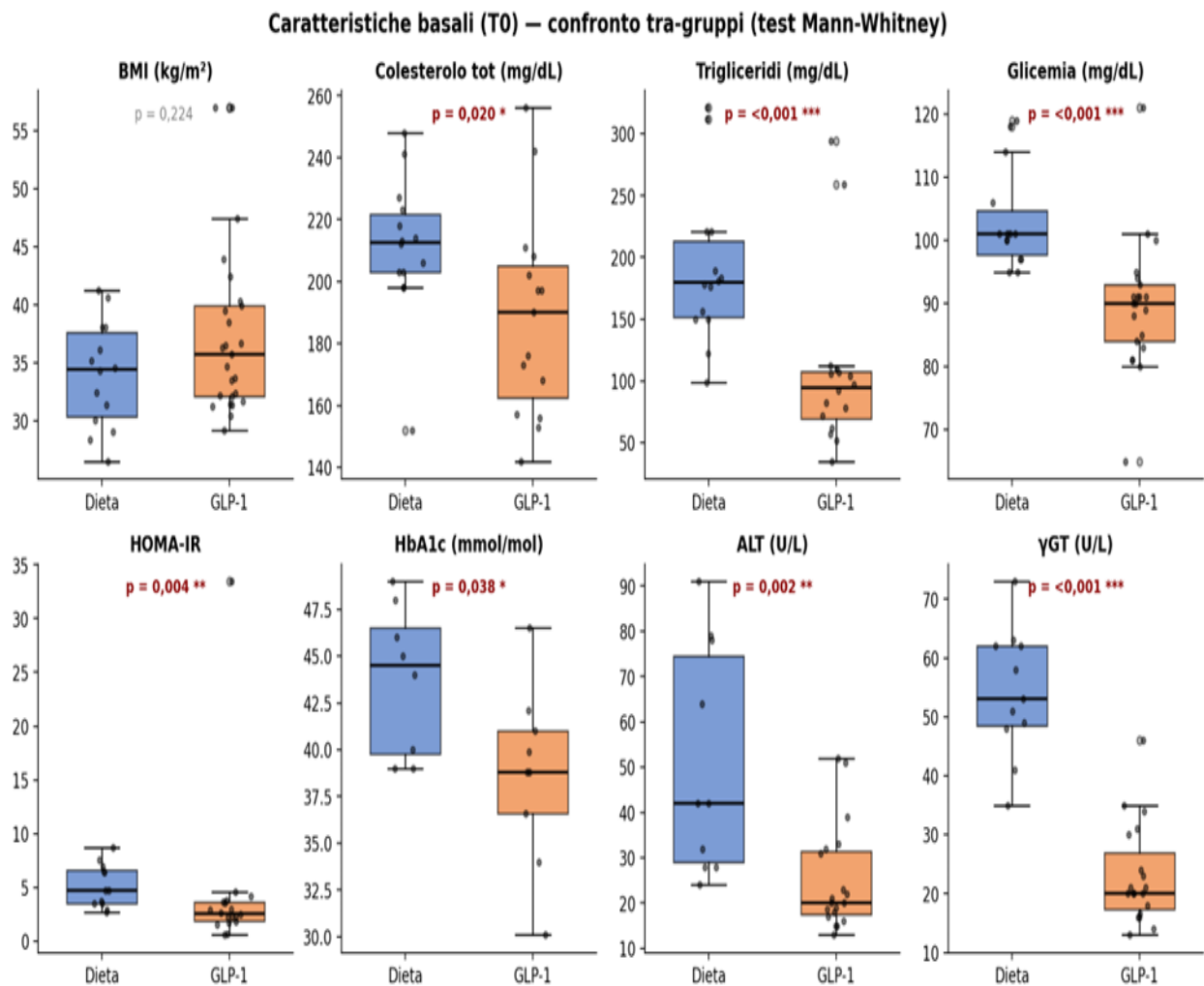


Figura 5. Confronto delle caratteristiche basali (T0) tra i due gruppi per i parametri metabolici principali. Boxplot con sovrapposizione dei valori individuali; in alto a destra il p-value del test U di Mann-Whitney. Si nota la maggiore compromissione metabolica basale del Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 per la quasi totalità dei parametri.

7.2 Variazioni entro-gruppo (T0 → T1)

Le variazioni intra-gruppo tra baseline (T0) e follow-up a 6 mesi (T1) sono state analizzate mediante test di Wilcoxon per dati appaiati, che consente di valutare le differenze tra le misurazioni dello stesso paziente prima e dopo l'intervento.

In altre parole, questa analisi permette di capire se, all'interno di ciascun gruppo, i parametri clinici sono cambiati nel tempo a seguito del trattamento ricevuto.

È importante notare che, in questa fase, i due gruppi vengono analizzati in modo indipendente: non si confrontano ancora i miglioramenti ottenuti dall'uno rispetto all'altro. Eventuali differenze nell'entità o nella significatività statistica delle variazioni vanno lette tenendo conto delle differenze di partenza: un gruppo che parte da valori molto alterati ha statisticamente più probabilità di mostrare variazioni significative, poiché il margine di miglioramento è maggiore.

L'analisi delle variazioni intra-gruppo (Tabella 5), effettuata mediante test di Wilcoxon per dati appaiati, evidenzia andamenti differenti tra i due gruppi nel periodo di osservazione.

Nel Gruppo 1 (Dieta Mediterranea) si osserva una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, che passa da 96,0 kg a 81,8 kg ($p < 0,001$), con conseguente diminuzione significativa del BMI da 34,0 a 29,0 kg/m² ($p < 0,001$). Parallelamente, si rileva un miglioramento significativo del profilo lipidico: il colesterolo totale si riduce da 211,1 a 193,6 mg/dL ($p < 0,001$) e i trigliceridi da 189,9 a 120,6 mg/dL ($p < 0,001$). Al contrario, le variazioni di HDL (51,3 → 52,8 mg/dL; $p = 0,093$) e LDL (123,0 → 117,3 mg/dL; $p = 0,068$) non raggiungono la significatività statistica.

Per quanto riguarda il metabolismo glucidico, si evidenzia una riduzione significativa della glicemia (103,2 → 90,6 mg/dL; $p < 0,001$), dell'insulinemia (19,8 → 9,2 μ U/mL; $p < 0,001$) e dell'indice HOMA-IR (5,2 → 2,1; $p < 0,001$), indicando un marcato miglioramento dell'insulino-resistenza. Anche l'HbA1c mostra una riduzione significativa (43,8 → 39,8 mmol/mol; $p = 0,008$).

Significativo risulta inoltre il miglioramento degli indici di funzionalità epatica: AST (46,4 → 35,6 U/L; $p = 0,002$), ALT (50,8 → 37,8 U/L; $p = 0,002$) e γ GT (54,1 → 44,6 U/L; $p < 0,001$) si riducono in maniera statisticamente significativa.

Complessivamente, nel Gruppo 1 si osserva quindi una riduzione significativa della quasi totalità dei parametri antropometrici e metabolici considerati, ad eccezione di HDL e LDL, con un miglioramento globale del profilo cardiometabolico ed epatico.

Nel Gruppo 2 (Dieta + agonisti del GLP-1), la riduzione del peso ($101,5 \rightarrow 85,5$ kg; $p < 0,001$) e del BMI ($37,4 \rightarrow 31,5$ kg/m²; $p < 0,001$) risulta anch'essa altamente significativa, confermando l'efficacia dell'intervento sul piano antropometrico. Tuttavia, la maggior parte degli altri parametri metabolici non raggiunge la significatività statistica: colesterolo totale ($p = 0,311$), HDL ($p = 0,676$), LDL ($p = 0,814$), trigliceridi ($p = 0,061$), glicemia ($p = 0,301$), insulinemia ($p = 0,206$), HOMA-IR ($p = 0,147$), AST ($p = 0,450$), ALT ($p = 0,062$) e γ GT ($p = 0,672$).

Questa minore evidenza di significatività statistica può essere attribuita sia alla ridotta numerosità dei sottogruppi con dati appaiati completi per alcune variabili, sia al fatto che diversi parametri del Gruppo 2 presentavano già al baseline valori medi più vicini alla norma, con conseguente minore margine di miglioramento osservabile.

In sintesi, entrambi i gruppi mostrano una significativa riduzione di peso e BMI; tuttavia, il Gruppo 1 evidenzia un miglioramento statisticamente significativo più esteso anche ai parametri lipidici, glicometabolici ed epatici, mentre nel Gruppo 2 le variazioni significative risultano principalmente limitate agli indicatori antropometrici.

Tabella 5. Variazioni T0 → T1 entro ciascun gruppo (test di Wilcoxon per dati appaiati).

Variabile	Gruppo 1 — Dieta T0 → T1 (p)	Gruppo 2 — GLP-1 T0 → T1 (p)	G1 Sig.	G2 Sig.
Peso (kg)	96,0 → 81,8 (p=<0,001)	101,5 → 85,5 (p=<0,001)	***	***
BMI (kg/m²)	34,0 → 29,0 (p=<0,001)	37,4 → 31,5 (p=<0,001)	***	***
Colesterolo totale (mg/dL)	211,1 → 193,6 (p=<0,001)	188,2 → 177,2 (p=0,311)	***	
HDL (mg/dL)	51,3 → 52,8 (p=0,093)	51,6 → 50,6 (p=0,676)		
LDL (mg/dL)	123,0 → 117,3 (p=0,068)	114,0 → 111,5 (p=0,814)		
Trigliceridi (mg/dL)	189,9 → 120,6 (p=<0,001)	110,2 → 82,9 (p=0,061)	***	
Glicemia (mg/dL)	103,2 → 90,6 (p=<0,001)	88,7 → 86,7 (p=0,301)	***	
Insulinemia (µU/mL)	19,8 → 9,2 (p=<0,001)	21,8 → 11,9 (p=0,206)	***	
HOMA-IR	5,2 → 2,1 (p=<0,001)	5,6 → 2,5 (p=0,147)	***	
HbA1c (mmol/mol)	43,8 → 39,8 (p=0,008)	—	**	
AST (U/L)	46,4 → 35,6 (p=0,002)	20,1 → 19,5 (p=0,450)	**	
ALT (U/L)	50,8 → 37,8 (p=0,002)	23,3 → 20,5 (p=0,062)	**	
γGT (U/L)	54,1 → 44,6 (p=<0,001)	22,8 → 20,5 (p=0,672)	***	

La figura 6 permette di apprezzare visivamente l'entità del calo ponderale, la sua consistenza all'interno di ciascun gruppo e la variabilità individuale. Si noti che quasi tutti i pazienti mostrano un trend di riduzione, con poche eccezioni; la variabilità individuale appare maggiore nel Gruppo 2, verosimilmente per effetto dell'eterogeneità dei farmaci utilizzati.

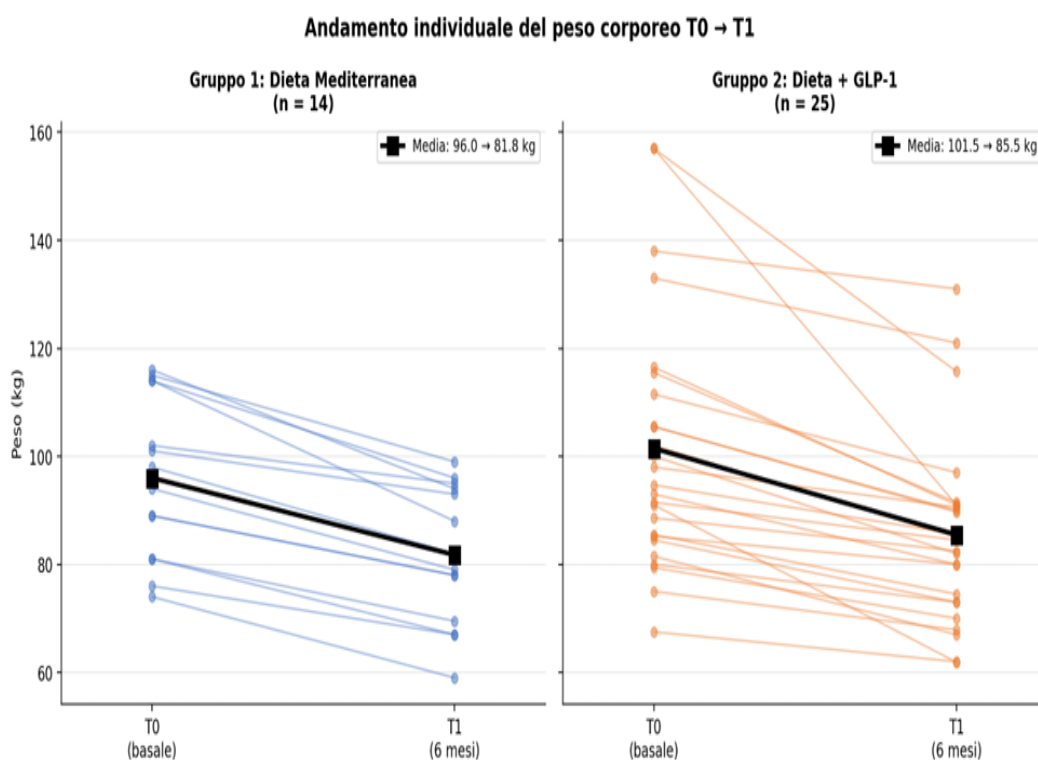


Figura 6. Andamento individuale del peso corporeo dal baseline (T0) al controllo a 6 mesi (T1). Ogni linea rappresenta un singolo paziente; la linea nera in grassetto indica l'andamento medio del gruppo. Entrambi i gruppi mostrano un trend di riduzione ponderale omogeneo, con maggiore variabilità individuale nel Gruppo 2.

7.3 Confronto tra-gruppi delle variazioni percentuali ($\Delta\%$)

Dopo aver descritto le variazioni all'interno di ciascun gruppo, è utile confrontare i due gruppi in termini di variazione percentuale ($\Delta\% = [T1 - T0] / T0 \times 100$). Questo tipo di misura esprime il cambiamento di ciascun paziente in proporzione al proprio valore di partenza: due pazienti con valori assoluti di partenza molto diversi producono un $\Delta\%$ comparabile se la loro risposta relativa al trattamento è simile. In questo senso, la $\Delta\%$ riduce, pur non eliminando completamente, il problema delle differenze basali, e consente un confronto tra i gruppi più equilibrato rispetto al semplice confronto delle variazioni assolute.

Il confronto tra le mediane delle $\Delta\%$ nei due gruppi è stato effettuato mediante test di Mann-Whitney. I risultati sono riportati nella Tabella 6 e nella Figura 7.

Le variazioni percentuali sono espresse come mediana della $\Delta\%$ per ciascun gruppo.

Per quanto riguarda i parametri antropometrici, la riduzione percentuale di peso e BMI a 6 mesi risulta sovrapponibile tra i due gruppi. In particolare, la mediana della $\Delta\%$ del peso è pari a $-15,0\%$ nel Gruppo 1 ($n = 14$) e $-13,0\%$

nel Gruppo 2 ($n = 25$), senza differenze statisticamente significative ($p = 0,473$). Analogo andamento si osserva per il BMI ($-15,0\%$ vs $-13,0\%$; $p = 0,473$).

Entrambi gli interventi hanno quindi determinato una riduzione ponderale clinicamente rilevante (superiore al 10%), percentualmente comparabile tra i due gruppi. In questa popolazione, la sola terapia nutrizionale ha prodotto un calo ponderale sovrapponibile a quello ottenuto con la combinazione dieta + farmaco GLP-1.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, non emergono differenze significative tra i gruppi nella variazione percentuale di colesterolo totale ($-7,9\%$ vs $-2,8\%$; $p = 0,539$), HDL ($3,6\%$ vs $-4,4\%$; $p = 0,396$) e LDL ($-5,1\%$ vs $+2,9\%$; $p = 0,286$). Diversamente, la riduzione dei trigliceridi risulta significativamente più marcata nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 (mediana $-35,4\%$ vs $-20,6\%$; $p = 0,019$), evidenziando un miglioramento percentuale maggiore nel gruppo trattato con sola dieta.

Anche per la glicemia si osserva una differenza statisticamente significativa: la riduzione percentuale è pari a $-11,9\%$ nel Gruppo 1 rispetto a $-2,7\%$ nel Gruppo 2, con $p = 0,005$.

Le variazioni percentuali di insulinemia ($-54,8\%$ vs $-36,4\%$; $p = 0,207$), HOMA-IR ($-59,8\%$ vs $-39,9\%$; $p = 0,131$) e HbA1c ($-8,6\%$ vs $-6,5\%$; $p = 1,000$) non raggiungono la significatività statistica, sebbene si osservi una tendenza a una maggiore riduzione nel Gruppo 1.

Per quanto riguarda gli indici di funzionalità epatica, si osserva una tendenza a una maggiore riduzione nel Gruppo 1 per AST ($-20,2\%$ vs $-5,4\%$; $p = 0,052$) e ALT ($-23,2\%$ vs $-12,7\%$; $p = 0,147$), pur senza raggiungere la significatività statistica; la variazione della γ GT risulta invece sovrapponibile tra i gruppi ($-19,0\%$ vs $-15,4\%$; $p = 0,526$).

In sintesi, mentre la riduzione percentuale di peso e BMI è risultata simile nei due gruppi, le diminuzioni di trigliceridi e glicemia sono state significativamente più marcate nel Gruppo 1. Tali differenze devono tuttavia essere interpretate alla luce dei valori basali significativamente più elevati nel

Gruppo 1, che configurano un maggior margine di miglioramento e un possibile effetto di regressione verso la media. Per tenere conto di questa disomogeneità iniziale è stata pertanto condotta l'analisi ANCOVA di seguito riportata.

Tabella 6. Variazione percentuale ($\Delta\% = [T1-T0] / T0 \times 100$) e confronto tra-gruppi.

Variabile	$\Delta\%$ Gruppo 1 (mediana; n)	$\Delta\%$ Gruppo 2 (mediana; n)	p (Mann-Whitney)	Sig.
Peso (kg)	-15,0%	-13,0%	0,473	
BMI (kg/m²)	-15,0%	-13,0%	0,473	
Colesterolo totale (mg/dL)	-7,9%	-2,8%	0,539	
HDL (mg/dL)	3,6%	-4,4%	0,396	
LDL (mg/dL)	-5,1%	2,9%	0,286	
Trigliceridi (mg/dL)	-35,4%	-20,6%	0,019	*
Glicemia (mg/dL)	-11,9%	-2,7%	0,005	**
Insulinemia (μU/mL)	-54,8%	-36,4%	0,207	
HOMA-IR	-59,8%	-39,9%	0,131	
HbA1c (mmol/mol)	-8,6%	-6,5%	1,000	
AST (U/L)	-20,2%	-5,4%	0,052	
ALT (U/L)	-23,2%	-12,7%	0,147	
γGT (U/L)	-19,0%	-15,4%	0,526	

Nella Figura 7, il confronto visivo tra i boxplot consente di apprezzare sia l'entità mediana del cambiamento sia la variabilità individuale all'interno di ciascun gruppo.

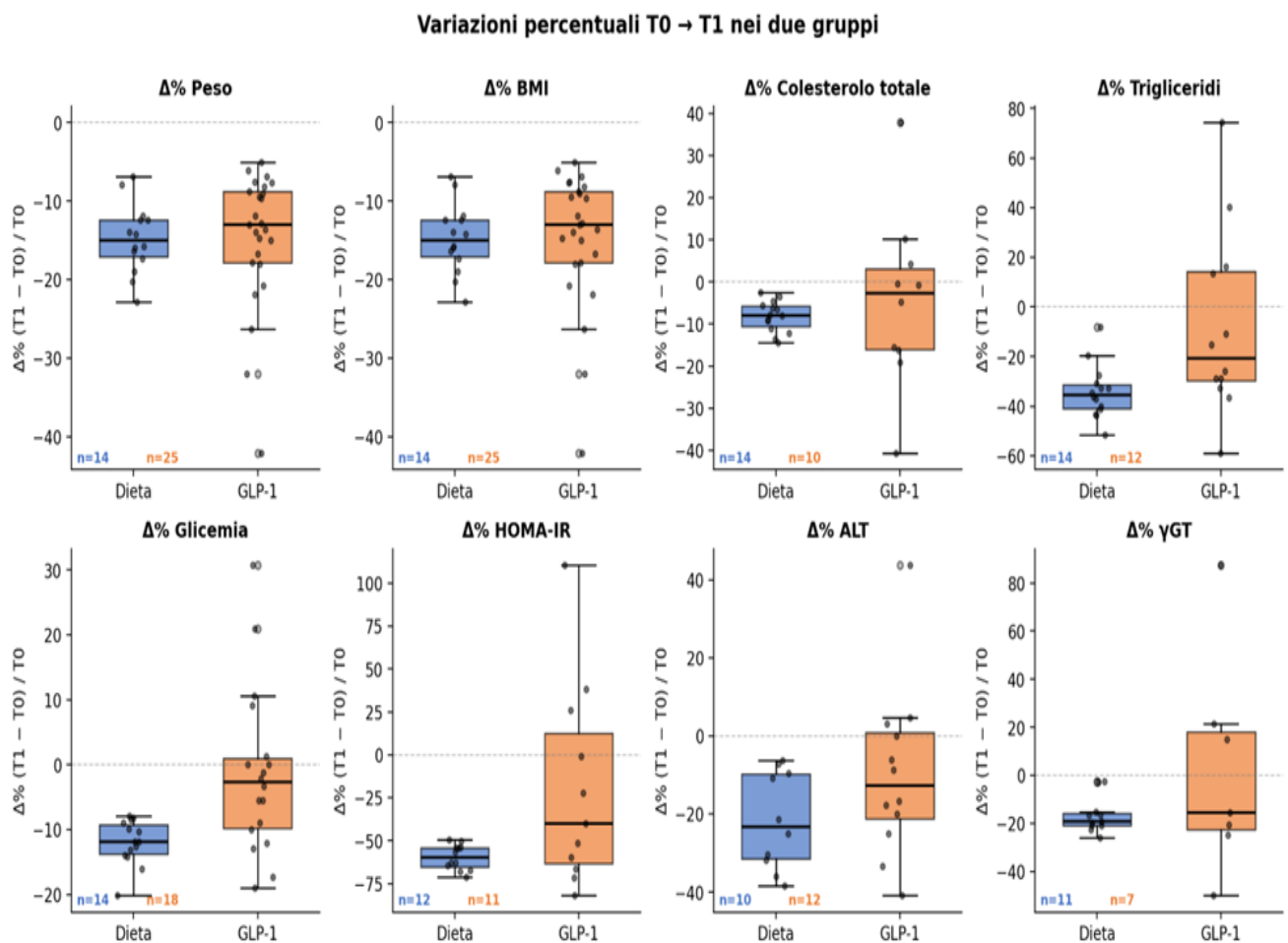


Figura 7. Variazioni percentuali T0 → T1 nei due gruppi per i parametri principali. Boxplot con sovrapposizione dei valori individuali; la linea tratteggiata orizzontale indica l'assenza di variazione. Valori negativi indicano riduzione rispetto al baseline

7.4 Analisi di covarianza (ANCOVA)

Nessuna delle analisi descritte finora tiene conto simultaneamente e in modo rigoroso del fatto che i due gruppi partivano da condizioni metaboliche diverse. Il confronto tra le variazioni assolute può riflettere differenze di partenza più che effetti del trattamento. Il confronto tra le variazioni percentuali mitiga in parte questo problema, ma non lo elimina. Per affrontarlo in modo statisticamente corretto, è stata effettuata un'analisi di covarianza (ANCOVA).

L'ANCOVA risponde a una domanda precisa: a parità di valore basale, i due gruppi raggiungono a T1 valori diversi? Il modello stimato per ciascun parametro ha la forma:

$$T1 = \beta_0 + \beta_1 \cdot T0 + \beta_2 \cdot \text{Gruppo} + \varepsilon$$

dove il coefficiente β_2 rappresenta la differenza media nel valore al T1 tra Gruppo 2 (Dieta + GLP-1) e Gruppo 1 (Dieta), fissato lo stesso valore al T0.

Un β_2 negativo indica che, controllata la condizione di partenza, il Gruppo 2 raggiunge a 6 mesi un valore più basso. Un valore di $p > 0,05$ per β_2 indica che, dopo questa correzione, la differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa.

I risultati dell'ANCOVA (Tabella 7) mostrano che, dopo aggiustamento per il valore basale, l'unica differenza statisticamente significativa tra i gruppi riguarda la γ GT. In particolare, il coefficiente β per il Gruppo 2 è pari a $-9,38$ U/L (IC 95%: $-18,61$; $-0,16$; $p = 0,047$), indicando che, a parità di γ GT iniziale, il Gruppo 2 presenta a 6 mesi un valore medio significativamente più basso rispetto al Gruppo 1.

L'interazione $T0 \times$ Gruppo non risulta significativa ($p_{int} = 0,081$), suggerendo che l'assunzione di omogeneità delle pendenze è sostanzialmente rispettata per questa variabile.

Per tutti gli altri parametri (peso, BMI, colesterolo totale, LDL, trigliceridi, glicemia, insulinemia, HOMA-IR, AST, ALT), il coefficiente di gruppo non risulta statisticamente significativo ($p > 0,05$), indicando che, una volta corretto per il valore basale, non emergono differenze indipendenti tra i due trattamenti a 6 mesi. In altre parole, le differenze osservate nelle analisi non aggiustate risultano in gran parte spiegate dai differenti valori di partenza.

Per l'HDL, il coefficiente β risulta negativo ($-2,43$), ma non significativo ($p = 0,278$), suggerendo assenza di differenze tra i gruppi dopo aggiustamento.

Per alcune variabili si osserva invece una violazione dell'assunzione di omogeneità delle pendenze, evidenziata da un p-value dell'interazione $T0 \times$ Gruppo $< 0,05$. Ciò avviene per HbA1c ($p_{\text{int}} = 0,013$) e al limite per HOMA-IR ($p_{\text{int}} = 0,050$). In questi casi, l'effetto del gruppo al T1 dipende dal valore basale, e il risultato dell'ANCOVA deve essere interpretato con cautela, poiché il modello standard potrebbe non descrivere adeguatamente la relazione tra T0 e T1 nei due gruppi.

Complessivamente, l'analisi ANCOVA conferma che, una volta controllato l'effetto dei valori basali, non emergono differenze significative tra dieta e dieta + GLP-1 nella maggior parte dei parametri antropometrici e metabolici a 6 mesi, ad eccezione della γ GT, per la quale il Gruppo 2 mostra un vantaggio indipendente dal baseline.

Questi risultati suggeriscono che molte delle differenze osservate nelle analisi descrittive e nelle variazioni percentuali erano in larga misura attribuibili alla maggiore compromissione metabolica iniziale del Gruppo 1, più che a un effetto differenziale del trattamento nel periodo di studio.

Tabella 7. Risultati dell'ANCOVA per ciascun parametro al T1, con valore T0 come covariata e Gruppo come fattore (Gruppo 1 = riferimento). β = coefficiente di Gruppo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%; p int = p-value del test di interazione T0 $\times$ Gruppo (omogeneità delle pendenze).

Variabile T1	n	β (Gruppo)	IC 95%	p	p int
γGT (U/L)	39	-9,38	[-18,61; -0,16]	0,047 *	0,081
HDL (mg/dL)	39	-2,43	[-6,96; +2,11]	0,278	0,715
Insulinemia (μU/mL)	39	+2,39	[-2,13; +6,91]	0,283	0,087
Trigliceridi (mg/dL)	39	-7,28	[-22,02; +7,47]	0,318	0,585
HOMA-IR	39	+0,37	[-0,60; +1,34]	0,433	0,050 Δ
BMI (kg/m²)	39	+0,72	[-1,17; +2,61]	0,447	0,054
Glicemia (mg/dL)	39	+2,08	[-3,90; +8,06]	0,483	0,657
ALT (U/L)	39	-1,56	[-6,64; +3,52]	0,528	0,474
AST (U/L)	39	-1,26	[-7,60; +5,09]	0,684	0,200
HbA1c (mmol/mol)	39	+0,85	[-4,09; +5,79]	0,696	0,013 Δ
Colesterolo totale (mg/dL)	39	-2,37	[-23,91; +19,17]	0,821	0,420
LDL (mg/dL)	39	-1,07	[-21,26; +19,11]	0,913	0,285
Peso (kg)	39	+0,27	[-5,46; +5,99]	0,925	0,240

Δ Assunzione di omogeneità delle pendenze violata (p int < 0,05): risultato

ANCOVA da interpretare con cautela.

La Figura 8 presenta i risultati dell'ANCOVA in forma di forest plot.

Le stime statisticamente significative sono evidenziate in rosso. La visualizzazione permette di cogliere rapidamente sia la direzione (favorevole al Gruppo 1 o al Gruppo 2) sia la precisione (ampiezza degli intervalli di confidenza) di ciascuna stima. Si noti come la grande maggioranza degli intervalli di confidenza sia ampia e attraversi lo zero, a conferma dell'assenza di differenze significative dopo correzione per il baseline.

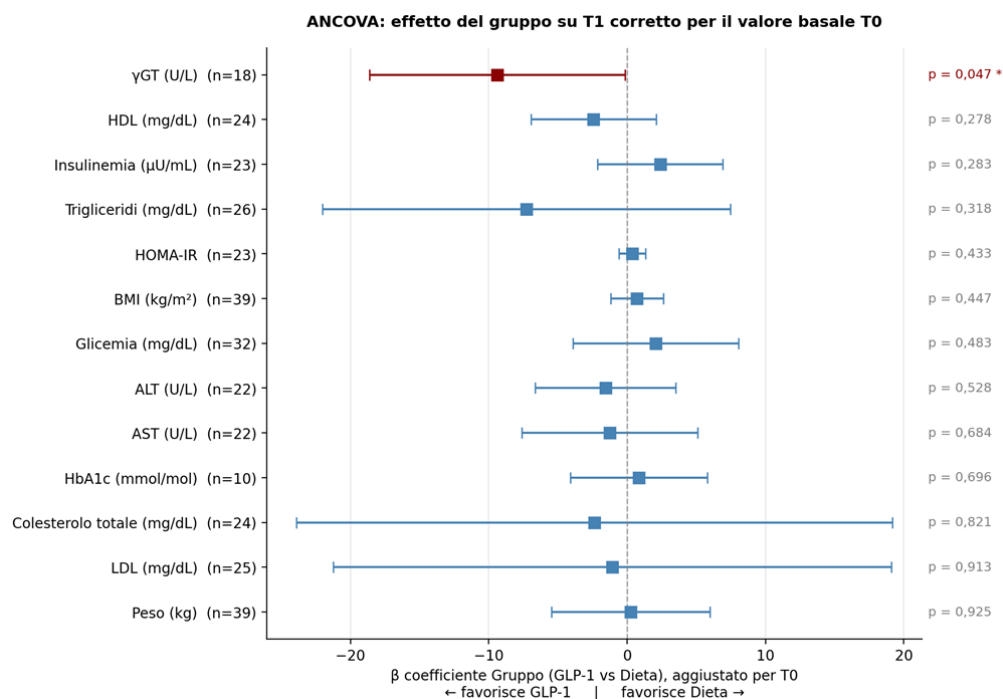


Figura 8. Forest plot dei coefficienti β di Gruppo dall'analisi ANCOVA, ordinati per significatività crescente. Ogni stima rappresenta la differenza attesa di T1 tra Gruppo 2 (GLP-1) e Gruppo 1 (Dieta) a parità di valore basale T0. La linea verticale indica l'assenza di effetto del gruppo ($\beta = 0$). In rosso le stime statisticamente significative.

7.5 Target clinici di calo ponderale

In aggiunta all'analisi delle variazioni medie di peso, è clinicamente utile valutare quanti pazienti abbiano raggiunto soglie di calo ponderale considerate rilevanti nella pratica clinica. Le soglie comunemente utilizzate sono: perdita di peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$ rispetto al peso basale. Il superamento di queste soglie è associato a benefici metabolici e cardiovascolari progressivamente maggiori. Il confronto tra le proporzioni nei due gruppi è stato effettuato mediante test esatto di Fisher.

I risultati sono riportati nella Tabella 8 e nella Figura 8.

Per quanto riguarda la soglia del $\geq 5\%$ di perdita di peso, si osserva che la totalità dei pazienti in entrambi i gruppi raggiunge tale obiettivo (Gruppo 1: 14/14, 100,0%; Gruppo 2: 25/25, 100,0%), senza differenze statisticamente significative ($p = 1,000$).

Per la soglia più stringente del $\geq 10\%$ di perdita di peso, si evidenzia una percentuale numericamente maggiore nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 (12/14, 85,7% vs 15/25, 60,0%), tuttavia la differenza non raggiunge la significatività statistica ($p = 0,151$).

Analogamente, anche per la soglia del $\geq 15\%$ di perdita di peso si osserva una proporzione più alta nel Gruppo 1 (7/14, 50,0%) rispetto al Gruppo 2 (8/25, 32,0%), ma senza differenze statisticamente significative ($p = 0,318$).

Nel complesso, entrambi gli interventi risultano altamente efficaci nel determinare una perdita di peso clinicamente rilevante, con il 100% dei pazienti che raggiunge almeno una riduzione del 5% del peso corporeo. Sebbene il Gruppo 1 mostri una tendenza a una maggiore proporzione di pazienti che raggiungono soglie di dimagrimento più elevate ($\geq 10\%$ e $\geq 15\%$), tali differenze non risultano statisticamente significative, probabilmente anche in relazione alla numerosità campionaria limitata.

Questi dati suggeriscono che, pur in presenza di differenze numeriche favorevoli al Gruppo 1 per le soglie più elevate, l'efficacia clinica complessiva dei due interventi nel raggiungere un calo ponderale significativo risulta sostanzialmente comparabile.

Tabella 8. Proporzione di pazienti che raggiungono soglie di calo ponderale clinicamente rilevanti a 6 mesi.

Soglia	Gruppo 1 — Dieta	Gruppo 2 — GLP-1	p (Fisher)
Calo peso $\geq 5\%$	14/14 (100,0%)	25/25 (100,0%)	1,000
Calo peso $\geq 10\%$	12/14 (85,7%)	15/25 (60,0%)	0,151
Calo peso $\geq 15\%$	7/14 (50,0%)	8/25 (32,0%)	0,318

Test esatto di Fisher. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi per nessuna delle soglie considerate.

La Figura 9 illustra le proporzioni di pazienti che raggiungono ciascuna soglia, rendendole immediatamente confrontabili tra i due gruppi. Le differenze numeriche osservate per le soglie $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$, pur non significative, suggeriscono una tendenza, nei limiti della numerosità campionaria, verso una quota leggermente superiore di forti risponditori nel Gruppo 1. Tuttavia, la mancata significatività statistica, unita alla modesta numerosità campionaria, non consente di trarre conclusioni definitive in merito.

Nel complesso, i dati sui target clinici confermano che entrambi i percorsi terapeutici hanno prodotto, in questa coorte, un calo ponderale clinicamente

rilevante. Le differenze tra i gruppi nelle proporzioni di forti risponditori non raggiungono la significatività e devono essere interpretate con la cautela dovuta a studi osservazionali con numerosità limitata.

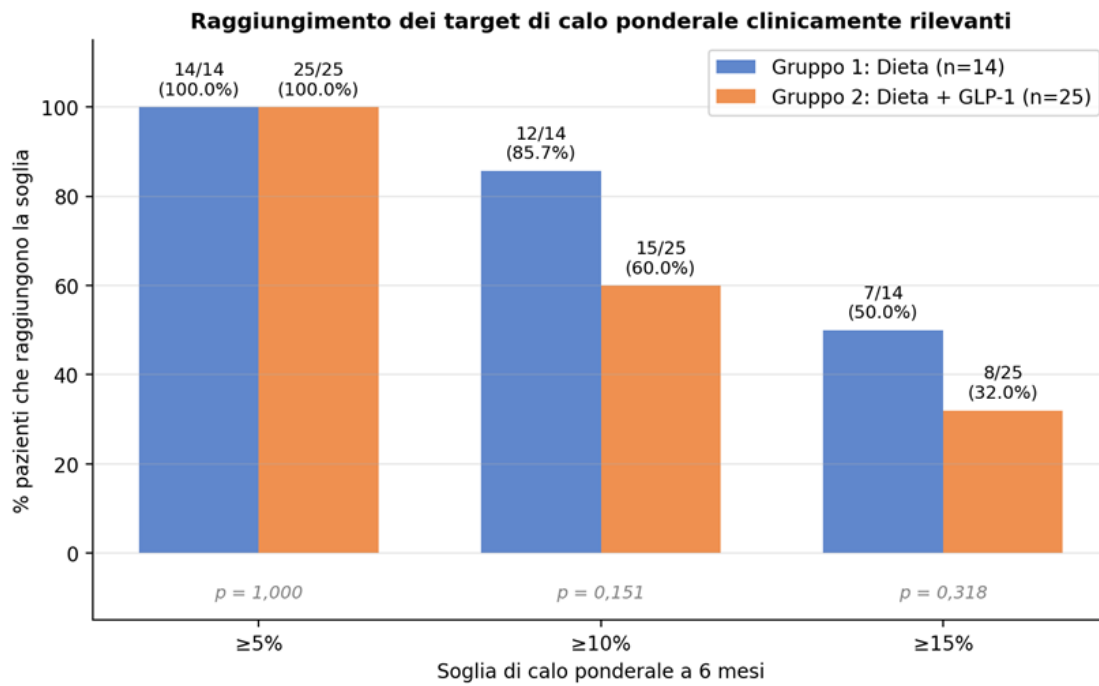


Figura 9. Percentuale di pazienti che raggiungono soglie di calo ponderale clinicamente rilevanti ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ del peso T0) nei due gruppi.

8 CAPITOLO VIII: DISCUSSIONE

Il presente studio osservazionale retrospettivo ha confrontato, su un follow-up di 6 mesi, l'efficacia di un intervento di sola terapia nutrizionale basata sui principi della dieta mediterranea (Gruppo 1) rispetto a un approccio combinato di dieta mediterranea e agonisti del recettore del GLP-1 (Gruppo 2), in una popolazione di 39 pazienti con obesità e alterazioni metaboliche. I risultati principali possono essere sintetizzati in tre punti: entrambi gli interventi hanno prodotto una riduzione ponderale clinicamente rilevante e percentualmente sovrapponibile; il Gruppo 1 ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi più estesi anche ai parametri lipidici, glicometabolici ed epatici; dopo aggiustamento per i valori basali mediante analisi di covarianza (ANCOVA), l'unica differenza indipendente tra i due trattamenti è emersa a carico della γ -glutamyl transferasi (γ GT), a favore del gruppo trattato con GLP-1.

Nel presente studio la riduzione mediana del peso corporeo a 6 mesi è stata del 15% nel Gruppo 1 e del 13% nel Gruppo 2, senza differenze statisticamente significative, e con il 100% dei pazienti di entrambi i gruppi che ha raggiunto un calo di almeno il 5% del peso iniziale. L'entità del calo

ottenuto nel braccio farmacologico è pienamente coerente con quanto documentato dai grandi trial registrativi: nel programma STEP la semaglutide 2,4 mg ha determinato riduzioni ponderali medie del 15% circa a 68 settimane e del 15,2% a 2 anni nello STEP 5, contro il 2–3% del placebo (178,207), mentre nel SURMOUNT-1 la tirzepatide ha prodotto cali del 16–22,5% in funzione della dose (208). Va tuttavia sottolineato che tali studi sono trial randomizzati controllati con placebo, in cui il confronto è farmaco verso placebo e non farmaco verso dieta strutturata; nel nostro campione, invece, il braccio di controllo era costituito da un intervento nutrizionale attivo e intensivo, il che spiega perché il calo ponderale della sola dieta sia risultato sovrapponibile a quello della combinazione.

Il dato è particolarmente interpretabile alla luce del SURMOUNT-3, lo studio disegnato in modo più vicino al nostro quesito clinico: in pazienti che avevano già perso almeno il 5% del peso con un intervento intensivo sullo stile di vita, l'aggiunta di tirzepatide produceva un ulteriore calo ponderale significativo rispetto al placebo (209). Ciò indica che il beneficio incrementale del GLP-1 si manifesta soprattutto come effetto additivo su una perdita di peso già avviata dalla dieta, coerentemente con l'osservazione che, nel nostro campione a 6 mesi e con la numerosità disponibile, la sola terapia nutrizionale abbia già saturato gran parte del beneficio ponderale osservabile.

Nel Gruppo 1 si è osservato un miglioramento significativo non solo dei parametri antropometrici, ma anche di colesterolo totale, trigliceridi, glicemia, insulinemia, HOMA-IR, HbA1c e degli indici di funzionalità epatica. Questo profilo di risposta è in linea con l'ampia evidenza sui benefici metabolici della dieta mediterranea: la meta-analisi di Papadaki et al., condotta su 57 trial e circa 37.000 soggetti, ha documentato effetti favorevoli su 18 delle 28 componenti e fattori di rischio della sindrome metabolica considerati, tra cui peso, BMI, circonferenza vita, glicemia, insulina, HOMA-IR, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, alanina aminotransferasi e massa grassa epatica (210). Il pannello di variabili migliorate in quella sintesi ricalca da vicino quello del nostro Gruppo 1, enzimi epatici compresi, e supporta la plausibilità biologica del risultato.

È opportuno ricordare, tuttavia, che una quota rilevante del beneficio metabolico e lipidico ottenuto con l'intervento nutrizionale è verosimilmente mediata dalla perdita di peso in sé, più che da proprietà specifiche del modello alimentare. Nel trial randomizzato MEDINA, il confronto tra dieta mediterranea e dieta ipolipidica in pazienti con steatosi epatica non ha evidenziato differenze significative tra i due schemi dietetici sugli esiti epatici e metabolici, con miglioramenti di lipidi intraepatici e HOMA-IR riconducibili soprattutto al calo ponderale e alla riduzione del grasso viscerale

(211). Questa considerazione è direttamente rilevante per l'interpretazione dei nostri dati, in cui la marcata riduzione dei trigliceridi e della glicemia nel Gruppo 1 va letta anche in rapporto al maggiore margine di miglioramento derivante dai valori basali più alterati.

Il risultato più specifico dello studio riguarda la γ GT, unico parametro per cui l'ANCOVA ha evidenziato una differenza statisticamente significativa e indipendente dal valore basale a favore del Gruppo 2 ($\beta = -9,38$ U/L; IC 95%: $-18,61$; $-0,16$; $p = 0,047$). Questo dato trova un preciso corrispettivo in letteratura. La meta-analisi di Rezaei et al., condotta su trial randomizzati controllati con placebo in pazienti con steatosi epatica, ha mostrato che gli agonisti del recettore del GLP-1 riducono in modo significativo γ GT (differenza media pesata $-11,53$ U/L; IC 95%: $-15,21$; $-7,85$), ALT e fosfatasi alcalina, senza modificare in maniera significativa il profilo lipidico (212). La direzione e l'ordine di grandezza dell'effetto sulla γ GT stimato nel nostro studio sono del tutto coerenti con quel dato aggregato; è inoltre notevole che, nella stessa meta-analisi, i GLP-1 RA non modificassero i lipidi, in linea con l'assenza di un effetto di gruppo indipendente sui parametri lipidici osservata nel nostro campione dopo aggiustamento.

Il miglioramento degli indici epatici in corso di terapia con GLP-1 RA è riconducibile alla riduzione ponderale, al miglioramento del controllo glicemico e alla riduzione dell'insulino-resistenza, con conseguente diminuzione del contenuto lipidico intraepatico. Uno studio prospettico su pazienti con steatosi epatica metabolica trattati con semaglutide per 6 mesi - durata identica al nostro follow-up - ha documentato riduzioni marcate di AST, ALT e γ -GTP, oltre che di HbA1c e frazione di steatosi epatica (213). L'insieme di queste evidenze rende biologicamente plausibile un vantaggio epatico specifico della componente farmacologica, pur nella cautela imposta dalla numerosità complessivamente contenuta del campione (39 pazienti) e dalla natura osservazionale del disegno.

Un elemento centrale nell'interpretazione dei risultati è la discordanza tra le analisi non aggiustate - che mostravano riduzioni percentuali significativamente più marcate di trigliceridi e glicemia nel Gruppo 1 - e l'analisi ANCOVA, che, una volta corretto l'effetto dei valori basali, non ha rilevato differenze indipendenti tra i due trattamenti per la quasi totalità dei parametri. Questa discordanza è attesa e clinicamente informativa: il Gruppo 1 partiva da un quadro metabolico significativamente più compromesso (valori basali più elevati di trigliceridi, glicemia, insulinemia, HOMA-IR,

HbA1c e transaminasi), condizione che comporta sia un maggiore margine di miglioramento assoluto sia un fisiologico fenomeno di regressione verso la media. Di conseguenza, gran parte delle differenze osservate nelle analisi descrittive risulta attribuibile ai diversi punti di partenza più che a un effetto differenziale del trattamento.

Questa lettura è coerente con il principio, ampiamente consolidato, per cui il beneficio metabolico segue in larga misura l'entità del calo ponderale, indipendentemente dal mezzo con cui viene ottenuto. Gli Standards of Care dell'American Diabetes Association ricordano che, nelle persone con diabete e sovrappeso o obesità, anche una modesta perdita di peso migliora la glicemia e riduce il fabbisogno di farmaci, mentre cali più marcati riducono sostanzialmente HbA1c e glicemia a digiuno (214). Nello studio Look AHEAD, un intervento intensivo sullo stile di vita ha consentito a circa un terzo dei partecipanti di mantenere un calo $\geq 10\%$ a 8 anni, con minore necessità di terapie ipoglicemizzanti, antipertensive e ipolipemizzanti (215). A parità di riduzione ponderale, quindi, è atteso che i due percorsi convergano sui principali esiti metabolici, come effettivamente osservato nel nostro campione dopo aggiustamento.

I risultati non vanno interpretati come una dimostrazione di equivalenza né, tantomeno, di superiorità della sola dieta rispetto alla terapia combinata: la natura osservazionale del disegno, la disomogeneità basale e la breve durata del follow-up non lo consentono. Il messaggio clinico più solido è che entrambe le strategie raggiungono un calo ponderale clinicamente rilevante e che il valore aggiunto della terapia incretinica, in questa popolazione e in questo orizzonte temporale, emerge in modo statisticamente indipendente soltanto sulla γ GT. Ciò rafforza l'idea che dieta e farmaco non siano alternative contrapposte, bensì componenti complementari di un percorso integrato.

In tal senso, l'evidenza più recente indica che la combinazione di terapie basate sul GLP-1 con interventi dietetici e di attività fisica strutturati produce effetti additivi sul calo ponderale rispetto a ciascuna strategia impiegata singolarmente, e che l'ottimizzazione nutrizionale rimane essenziale anche durante la terapia farmacologica, sia per potenziarne l'efficacia, sia per preservare la massa magra e la qualità del calo ponderale (216). Questi elementi orientano verso un uso della terapia incretinica non sostitutivo ma additivo rispetto alla terapia nutrizionale, all'interno di una gestione personalizzata che tenga conto del profilo metabolico basale del singolo

paziente, come suggerito dalla maggiore compromissione epatica e glicometabolica di partenza osservata nel nostro Gruppo 1.

I risultati ottenuti vanno interpretati alla luce di alcune importanti limitazioni metodologiche.

In primo luogo, la natura osservazionale e retrospettiva dello studio espone i risultati a potenziali bias di selezione: i pazienti afferenti al percorso GLP-1 presentavano caratteristiche cliniche differenti rispetto a quelli del solo percorso nutrizionale (in molti casi BMI più elevati ma valori metabolici basali più favorevoli, verosimilmente per effetto di terapie concomitanti già attive — statine, antiipertensivi, metformina — non rilevate sistematicamente in questa estrazione).

In secondo luogo, la numerosità campionaria è limitata (39 pazienti totali) e i dati di laboratorio appaiati T0–T1 sono talvolta incompleti, soprattutto nel Gruppo 2. Questo riduce la potenza statistica per il rilievo di differenze nelle variazioni di profilo lipidico ed epatico e, per l'HbA1c in particolare — variabile per la quale i dati appaiati completi sono scarsi, con assenza di dati utilizzabili nel Gruppo 2 alla valutazione entro-gruppo e violazione dell'assunzione di omogeneità delle pendenze ($p_{\text{int}} = 0,013$) — rende le

relative stime ANCOVA poco affidabili. Va inoltre ricordato che gli stessi trial di riferimento sull'effetto epatico dei GLP-1 RA sottolineano come questi esiti non fossero l'obiettivo primario degli studi e come le analisi disponibili si basino su casistiche relativamente contenute (212), il che invita a considerare il nostro dato sulla γ GT come generatore di ipotesi più che conclusivo.

In terzo luogo, il Gruppo 2 è eterogeneo per farmaco GLP-1 utilizzato (tirzepatide, semaglutide, liraglutide), dose finale e durata effettiva del trattamento; un paziente ha presentato switch multipli (Saxenda → Wegovy → Mounjaro → Wegovy). L'analisi non distingue tra i diversi principi attivi, che presentano potenze ed effetti metabolici differenti — come evidenziato dal maggiore calo ponderale e metabolico ottenuto con tirzepatide rispetto agli agonisti puri del GLP-1 nei trial di confronto (208).

In quarto luogo, le due popolazioni differiscono significativamente al baseline per i principali parametri metabolici. L'analisi ANCOVA condotta in questo studio rappresenta una parziale compensazione di questa eterogeneità. Va tuttavia sottolineato che il test di interazione $T0 \times$ Gruppo è risultato al limite della significatività per HOMA-IR e HbA1c, suggerendo che l'assunzione di omogeneità delle pendenze potrebbe non essere pienamente soddisfatta per

questi parametri e imponendo cautela nell'interpretazione dei relativi coefficienti.

Infine, per il Gruppo 2 la definizione di T0 come data di prima prescrizione GLP-1 può sottostimare il beneficio iniziale derivante dalla concomitante ottimizzazione dietetica avvenuta prima dell'introduzione del farmaco. Per i pazienti già in terapia GLP-1 al primo accesso ($n = 1$) il T0 antropometrico non rappresenta un vero baseline farmacologico.

9 CAPITOLO IX: CONCLUSIONI

In una popolazione con obesità e alterazioni metaboliche seguita per 6 mesi, sia la sola terapia nutrizionale secondo il modello mediterraneo sia la combinazione di dieta e agonisti del recettore del GLP-1 hanno determinato un calo ponderale clinicamente rilevante e percentualmente comparabile.

Dopo correzione per i valori basali, non sono emerse differenze indipendenti tra i due approcci per la maggior parte dei parametri antropometrici e metabolici, a eccezione della γ GT, per la quale il gruppo trattato con GLP-1 ha mostrato un vantaggio indipendente coerente con l'evidenza sugli effetti epatici di questa classe di farmaci. Nel complesso, i dati suggeriscono che gran parte del beneficio metabolico segua il calo ponderale ottenuto, indipendentemente dal mezzo, e sostengono un modello di cura in cui terapia nutrizionale e terapia incretinica si integrano in un approccio personalizzato, guidato dal profilo metabolico del singolo paziente. Studi prospettici, con numerosità maggiore, gruppi bilanciati al baseline e follow-up più lunghi, sono necessari per confermare l'entità e la durata del beneficio incrementale della terapia farmacologica.

Bibliografia

1. Schuster DP, Duvuuri V. Diabetes mellitus. *Clin Podiatr Med Surg.* gennaio 2002;19(1):79–107. doi:10.1016/S0891-8422(03)00082-X PubMed PMID: 11806167.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 16 dicembre 2013;37(Supplement_1):S81–90. doi:10.2337/dc14-S081
3. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 1 dicembre 2023;168:115734. doi:10.1016/j.biopha.2023.115734
4. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 13 ottobre 2020;10(4):174–88. doi:10.4103/ajm.ajm_53_20 PubMed PMID: 33437689; PubMed Central PMCID: PMC7791288.
5. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci.* 27 gennaio 2025;26(3):1094. doi:10.3390/ijms26031094 PubMed PMID: 39940862; PubMed Central PMCID: PMC11817707.
6. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci Weinh Baden-Wurttemberg Ger.* settembre 2021;8(18):e2100275. doi:10.1002/advs.202100275 PubMed PMID: 34319011; PubMed Central PMCID: PMC8456215.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 1 gennaio 2025;48(1 Suppl 1):S27–49. doi:10.2337/dc25-S002 PubMed PMID: 39651986; PubMed Central PMCID: PMC11635041.
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 agosto 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275 PubMed PMID: 32872570; PubMed Central PMCID: PMC7503727.
9. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *Int J Mol Sci.* 4 febbraio 2024;25(3):1882. doi:10.3390/ijms25031882 PubMed PMID: 38339160; PubMed Central PMCID: PMC10855901.
10. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* dicembre 2019;127(S 01):S1–7. doi:10.1055/a-1018-9078 PubMed PMID: 31860923.
11. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* luglio 2008;7(7):550–7. doi:10.1016/j.autrev.2008.04.008 PubMed PMID: 18625444.
12. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev.* luglio 2016;15(7):644–8. doi:10.1016/j.autrev.2016.02.017 PubMed PMID: 26903475.

13. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Type 1 Diabetes Mellitus and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 11 maggio 2025;26(10):4593. doi:10.3390/ijms26104593 PubMed PMID: 40429738; PubMed Central PMCID: PMC12110774.
14. Zhang J, Xiao Y, Hu J, Liu S, Zhou Z, Xie L. Lipid metabolism in type 1 diabetes mellitus: Pathogenetic and therapeutic implications. *Front Immunol.* 6 ottobre 2022;13:999108. doi:10.3389/fimmu.2022.999108 PubMed PMID: 36275658; PubMed Central PMCID: PMC9583919.
15. Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ, Shaw JE, Magliano DJ. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. *Nat Rev Endocrinol.* febbraio 2025;21(2):92–104. doi:10.1038/s41574-024-01046-z PubMed PMID: 39448829; PubMed Central PMCID: PMC12240003.
16. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;57(1):29–36. doi:10.3233/JAD-161250 PubMed PMID: 28222533.
17. Roep BO, Thomaïdou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol.* marzo 2021;17(3):150–61. doi:10.1038/s41574-020-00443-4 PubMed PMID: 33293704; PubMed Central PMCID: PMC7722981.
18. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2005;36(3):197–209. doi:10.1016/j.arcmed.2005.01.003 PubMed PMID: 15925010.
19. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* marzo 2008;9(3):193–205. doi:10.1038/nrm2327 PubMed PMID: 18200017.
20. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults. *JAMA.* 16 settembre 2025;334(11):984–1002. doi:10.1001/jama.2025.5956 PubMed PMID: 40549398; PubMed Central PMCID: PMC13014273.
21. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citato 10 febbraio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/> PubMed PMID: 31855345.
22. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol.* 21 aprile 2023;14:1161521. doi:10.3389/fendo.2023.1161521 PubMed PMID: 37152942.
23. Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *J Diabetes Investig.* gennaio 2022;13(1):6–13. doi:10.1111/jdi.13679 PubMed PMID: 34562302; PubMed Central PMCID: PMC8756316.
24. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 9 aprile 2005;365(9467):1333–46. doi:10.1016/S0140-6736(05)61032-X PubMed PMID: 15823385.

25. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013;4:37. doi:10.3389/fendo.2013.00037 PubMed PMID: 23542897; PubMed Central PMCID: PMC3608918.
26. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* febbraio 2018;14(2):88–98. doi:10.1038/nrendo.2017.151 PubMed PMID: 29219149.
27. Freychet L, Rizkalla SW, Desplanque N, Basdevant A, Zirinis P, Tchobroutsky G, et al. Effect of intranasal glucagon on blood glucose levels in healthy subjects and hypoglycaemic patients with insulin-dependent diabetes. *Lancet.* 18 giugno 1988;1(8599):1364–6. doi:10.1016/s0140-6736(88)92181-2 PubMed PMID: 2898045.
28. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med.* marzo 2016;48(3):e219. doi:10.1038/emmm.2016.6 PubMed PMID: 26964835; PubMed Central PMCID: PMC4892884.
29. Komatsu M, Takei M, Ishii H, Sato Y. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig.* 27 novembre 2013;4(6):511–6. doi:10.1111/jdi.12094 PubMed PMID: 24843702; PubMed Central PMCID: PMC4020243.
30. Sibrowski W, Seitz HJ. Rapid action of insulin and cyclic AMP in the regulation of functional messenger RNA coding for glucokinase in rat liver. *J Biol Chem.* 10 gennaio 1984;259(1):343–6. PubMed PMID: 6323405.
31. Miller TB, Larner J. Mechanism of control of hepatic glycogenesis by insulin. *J Biol Chem.* 25 maggio 1973;248(10):3483–8. PubMed PMID: 4349866.
32. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 1 ottobre 2018;98(4):2133–223. doi:10.1152/physrev.00063.2017 PubMed PMID: 30067154; PubMed Central PMCID: PMC6170977.
33. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest.* 4 gennaio 2021;131(1):e142239, 142239. doi:10.1172/JCI142239 PubMed PMID: 33393501; PubMed Central PMCID: PMC7773348.
34. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* luglio 2021;27(7):1154–64. doi:10.1038/s41591-021-01418-2 PubMed PMID: 34267380; PubMed Central PMCID: PMC8802620.
35. Le TKC, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Bui TMH, Le TH, et al. Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol.* 17 agosto 2023;14:1226655. doi:10.3389/fendo.2023.1226655 PubMed PMID: 37664840; PubMed Central PMCID: PMC10469844.
36. Rhea EM, Banks WA. Role of the Blood-Brain Barrier in Central Nervous System Insulin Resistance. *Front Neurosci.* 2019;13:521. doi:10.3389/fnins.2019.00521 PubMed PMID: 31213970; PubMed Central PMCID: PMC6558081.
37. Lawrence MC. Understanding insulin and its receptor from their three-dimensional structures. *Mol Metab.* 13 maggio 2021;52:101255. doi:10.1016/j.molmet.2021.101255 PubMed PMID: 33992784; PubMed Central PMCID: PMC8513149.

38. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem J.* settembre 1951;49(4):463–81. doi:10.1042/bj0490463 PubMed PMID: 14886310; PubMed Central PMCID: PMC1197535.
39. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem J.* settembre 1951;49(4):481–90. doi:10.1042/bj0490481 PubMed PMID: 14886311; PubMed Central PMCID: PMC1197536.
40. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science.* 11 agosto 1967;157(3789):697–700. doi:10.1126/science.157.3789.697 PubMed PMID: 4291105.
41. Rouillé Y, Duguay SJ, Lund K, Furuta M, Gong Q, Lipkind G, et al. Proteolytic processing mechanisms in the biosynthesis of neuroendocrine peptides: the subtilisin-like proprotein convertases. *Front Neuroendocrinol.* ottobre 1995;16(4):322–61. doi:10.1006/frne.1995.1012 PubMed PMID: 8557169.
42. Smeekens SP, Avruch AS, LaMendola J, Chan SJ, Steiner DF. Identification of a cDNA encoding a second putative prohormone convertase related to PC2 in AtT20 cells and islets of Langerhans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 gennaio 1991;88(2):340–4. doi:10.1073/pnas.88.2.340 PubMed PMID: 1988934; PubMed Central PMCID: PMC50806.
43. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav.* 1 luglio 2017;176:139–48. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040 PubMed PMID: 28363838; PubMed Central PMCID: PMC5510739.
44. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 1 gennaio 2013;9(1):25–53. PubMed PMID: 22974359; PubMed Central PMCID: PMC3934755.
45. Halban PA. Proinsulin processing in the regulated and the constitutive secretory pathway. *Diabetologia.* settembre 1994;37 Suppl 2:S65-72. doi:10.1007/BF00400828 PubMed PMID: 7821742.
46. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in β -cells. *Mol Metab.* settembre 2017;6(9):958–73. doi:10.1016/j.molmet.2017.04.010 PubMed PMID: 28951821; PubMed Central PMCID: PMC5605729.
47. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiol Rev.* 1 gennaio 2018;98(1):117–214. doi:10.1152/physrev.00008.2017 PubMed PMID: 29212789; PubMed Central PMCID: PMC5866358.
48. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest.* giugno 2011;121(6):2118–25. doi:10.1172/JCI45680 PubMed PMID: 21633180; PubMed Central PMCID: PMC3104758.
49. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* gennaio 2022;46(1):15–37. doi:10.4093/dmj.2021.0280 PubMed PMID: 34965646; PubMed Central PMCID: PMC8831809.

50. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2 ottobre 2024;9(1):262. doi:10.1038/s41392-024-01951-9 PubMed PMID: 39353925; PubMed Central PMCID: PMC11445387.
51. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 11 luglio 2017;23(7):804–14. doi:10.1038/nm.4350 PubMed PMID: 28697184; PubMed Central PMCID: PMC6048953.
52. Pearson T, Wattis JAD, King JR, MacDonald IA, Mazzatti DJ. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol.* giugno 2016;78(6):1189–217. doi:10.1007/s11538-016-0181-1 PubMed PMID: 27306890; PubMed Central PMCID: PMC4949305.
53. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 5 settembre 2002;90(5A):11G-18G. doi:10.1016/s0002-9149(02)02554-7 PubMed PMID: 12231074.
54. Satoh T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *Int J Mol Sci.* 16 ottobre 2014;15(10):18677–92. doi:10.3390/ijms151018677 PubMed PMID: 25325535; PubMed Central PMCID: PMC4227239.
55. Cherrington AD, Moore MC, Sindelar DK, Edgerton DS. Insulin action on the liver in vivo. *Biochem Soc Trans.* novembre 2007;35(Pt 5):1171–4. doi:10.1042/BST0351171 PubMed PMID: 17956305.
56. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab TEM.* luglio 2017;28(7):497–505. doi:10.1016/j.tem.2017.03.003 PubMed PMID: 28416361; PubMed Central PMCID: PMC5477655.
57. Maki KC, Kelley KM, Lawless AL, Hubacher RL, Schild AL, Dicklin MR, et al. Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes Technol Ther.* giugno 2011;13(6):661–6. doi:10.1089/dia.2010.0240 PubMed PMID: 21457067.
58. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab.* aprile 2020;34:27–42. doi:10.1016/j.molmet.2019.12.014 PubMed PMID: 32180558; PubMed Central PMCID: PMC6997501.
59. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* settembre 2019;7(9):726–36. doi:10.1016/S2213-8587(19)30076-2 PubMed PMID: 31097391.
60. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care.* aprile 2013;36(4):1047–55. doi:10.2337/dc12-1805 PubMed PMID: 23520370; PubMed Central PMCID: PMC3609491.
61. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* maggio 2020;16(5):442–9.

- doi:10.2174/1573399815666191024085838 PubMed PMID: 31657690; PubMed Central PMCID: PMC7475801.
62. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20 luglio 2023;46(10):e151. doi:10.2337/dci23-0036 PubMed PMID: 37471273.
 63. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2026;49(Supplement 1):S27–49. doi:10.2337/dc26-S002 PubMed PMID: 41358893; PubMed Central PMCID: PMC12690183.
 64. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. gennaio 2023;135(Suppl 1):7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y PubMed PMID: 37101021; PubMed Central PMCID: PMC10133036.
 65. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. luglio 2009;32(7):1327–34. doi:10.2337/dc09-9033 PubMed PMID: 19502545; PubMed Central PMCID: PMC2699715.
 66. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. dicembre 2006;29(12):2612–6. doi:10.2337/dc06-0914 PubMed PMID: 17130193.
 67. Chen B, Bestetti G, Day RM, Turner AP. The synthesis and screening of a combinatorial peptide library for affinity ligands for glycosylated haemoglobin. *Biosens Bioelectron*. 1 ottobre 1998;13(7–8):779–85. doi:10.1016/s0956-5663(98)00042-6 PubMed PMID: 9828372.
 68. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. settembre 2021;50(9):628–32. doi:10.31128/AJGP-03-21-5866 PubMed PMID: 34462769.
 69. Florkowski C. HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus – Reviewing the Evidence. *Clin Biochem Rev*. agosto 2013;34(2):75–83. PubMed PMID: 24151343; PubMed Central PMCID: PMC3799221.
 70. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 9 dicembre 2024;48(Suppl 1):S128–45. doi:10.2337/dc25-S006 PubMed PMID: 39651981; PubMed Central PMCID: PMC11635034.
 71. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 14 gennaio 2015;9(2):169–76. doi:10.1177/1932296814567227 PubMed PMID: 25591856; PubMed Central PMCID: PMC4604592.
 72. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, 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*. 1 novembre 2022;45(11):2753–86. doi:10.2337/dci22-0034 PubMed PMID: 36148880; PubMed Central PMCID: PMC10008140.

73. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. gennaio 2023;46(Suppl 1):S97–110. doi:10.2337/dc23-S006 PubMed PMID: 36507646; PubMed Central PMCID: PMC9810469.
74. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. aprile 2005;28(4):950–5. doi:10.2337/diacare.28.4.950 PubMed PMID: 15793205.
75. Wei X, Zou H, Zhang T, Huo Y, Yang J, Wang Z, et al. Gestational Diabetes Mellitus: What Can Medical Nutrition Therapy Do? *Nutrients*. 19 aprile 2024;16(8):1217. doi:10.3390/nu16081217 PubMed PMID: 38674907; PubMed Central PMCID: PMC11055016.
76. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Acad Nutr Diet*. febbraio 2018;118(2):343–53. doi:10.1016/j.jand.2017.11.021 PubMed PMID: 29389511.
77. Minari TP, Manzano CF, Tácito LHB, Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, Rubio T de A, et al. The Impact of a Nutritional Intervention on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Markers in Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 1 maggio 2024;16(9):1378. doi:10.3390/nu16091378 PubMed PMID: 38732624; PubMed Central PMCID: PMC11085322.
78. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66. doi:10.1007/s00125-022-05787-2 PubMed PMID: 36151309; PubMed Central PMCID: PMC9510507.
79. American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. gennaio 2020;43(Suppl 1):S89–97. doi:10.2337/dc20-S008 PubMed PMID: 31862751.
80. Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, Maraka S, Tamhane S, Montori VM, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. agosto 2016;4(8):706–16. doi:10.1016/S2213-8587(15)00468-4 PubMed PMID: 26915314.
81. Obesity [Internet]. [citato 9 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
82. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 2021;12:706978. doi:10.3389/fendo.2021.706978 PubMed PMID: 34552557; PubMed Central PMCID: PMC8450866.
83. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 27 agosto 2011;378(9793):804–14. doi:10.1016/S0140-6736(11)60813-1 PubMed PMID: 21872749.
84. Lee SJ, Shin SW. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 13 aprile 2017;376(15):1491–2. doi:10.1056/NEJMc1701944 PubMed PMID: 28406283.

85. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 26 febbraio 2009;360(9):859–73. doi:10.1056/NEJMoa0804748 PubMed PMID: 19246357; PubMed Central PMCID: PMC2763382.
86. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. gennaio 2019;13(1):3–15. doi:10.1080/17474124.2019.1543023 PubMed PMID: 30791839.
87. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. febbraio 2017;340(2):87–108. doi:10.1016/j.crv.2016.11.007 PubMed PMID: 28089486.
88. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;140:151–84. doi:10.1016/bs.pmbts.2016.02.002 PubMed PMID: 27288829.
89. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 16 marzo 2024;403(10431):1027–50. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2 PubMed PMID: 38432237.
90. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. luglio 2017;18(7):715–23. doi:10.1111/obr.12551 PubMed PMID: 28489290.
91. Yáñez-Esquivroz P, Olazarán L, Aguas-Ayesa M, Perdomo CM, García-Goñi M, Silva C, et al. ‘Obesities’: Position statement on a complex disease entity with multifaceted drivers. *Eur J Clin Invest*. luglio 2022;52(7):e13811. doi:10.1111/eci.13811
92. Kumanyika S, Dietz WH. Solving Population-wide Obesity — Progress and Future Prospects. *N Engl J Med*. 3 dicembre 2020;383(23):2197–200. doi:10.1056/NEJMp2029646
93. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253. PubMed PMID: 11234459.
94. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 22 maggio 2020;126(11):1477–500. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316101 PubMed PMID: 32437302.
95. Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metab Open*. settembre 2025;27:100375. doi:10.1016/j.metop.2025.100375 PubMed PMID: 41041606; PubMed Central PMCID: PMC12486175.
96. Busebee B, Ghosn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clin Proc*. dicembre 2023;98(12):1842–57. doi:10.1016/j.mayocp.2023.05.026 PubMed PMID: 37831039; PubMed Central PMCID: PMC10843116.
97. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but

- is stimulated by leptin. *Diabetes*. febbraio 1998;47(2):294–7. doi:10.2337/diab.47.2.294 PubMed PMID: 9519731.
98. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 26 marzo 2015;161(1):119–32. doi:10.1016/j.cell.2015.03.008 PubMed PMID: 25815990.
 99. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 18 luglio 1996;382(6588):250–2. doi:10.1038/382250a0 PubMed PMID: 8717038.
 100. Yu JH, Kim MS. Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes Metab J*. dicembre 2012;36(6):391–8. doi:10.4093/dmj.2012.36.6.391 PubMed PMID: 23275931; PubMed Central PMCID: PMC3530708.
 101. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*. settembre 1973;84(3):488–95. doi:10.1037/h0034870 PubMed PMID: 4745816.
 102. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest*. aprile 1985;75(4):1144–52. doi:10.1172/JCI111809 PubMed PMID: 2580857; PubMed Central PMCID: PMC425438.
 103. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto 2003;88(8):3989–92. doi:10.1210/jc.2003-030630 PubMed PMID: 12915697.
 104. Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes*. giugno 1980;29(6):428–30. doi:10.2337/diab.29.6.428 PubMed PMID: 7380112.
 105. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Dixon K. Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. novembre 1983;57(5):1074–80. doi:10.1210/jcem-57-5-1074 PubMed PMID: 6352724.
 106. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. novembre 1985;89(5):1070–7. doi:10.1016/0016-5085(85)90211-2 PubMed PMID: 3840109.
 107. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*. 15 giugno 1993;214(3):829–35. doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x PubMed PMID: 8100523.
 108. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 23 maggio 2002;346(21):1623–30. doi:10.1056/NEJMoa012908 PubMed PMID: 12023994.
 109. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol*

- Endocrinol Metab. maggio 2001;280(5):E745-751. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745 PubMed PMID: 11287357.
110. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. Clin Chem. giugno 2008;54(6):945–55. doi:10.1373/clinchem.2007.100156 PubMed PMID: 18436717.
 111. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. Diabetes. luglio 2002;51(7):2005–11. doi:10.2337/diabetes.51.7.2005 PubMed PMID: 12086926.
 112. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Effects of the Mediterranean Diet on Health and Gut Microbiota. Nutrients. 29 aprile 2023;15(9):2150. doi:10.3390/nu15092150 PubMed PMID: 37432307; PubMed Central PMCID: PMC10180651.
 113. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet. febbraio 2022;23(2):120–33. doi:10.1038/s41576-021-00414-z PubMed PMID: 34556834; PubMed Central PMCID: PMC8459824.
 114. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. Diabetes Metab J. settembre 2023;47(5):595–611. doi:10.4093/dmj.2023.0011 PubMed PMID: 37482656; PubMed Central PMCID: PMC10555533.
 115. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415–45. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322 PubMed PMID: 21219177.
 116. Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. Nat Rev Mol Cell Biol. giugno 2021;22(6):393–409. doi:10.1038/s41580-021-00350-0 PubMed PMID: 33758402; PubMed Central PMCID: PMC8159882.
 117. Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options. Molecules. 30 marzo 2023;28(7):3094. doi:10.3390/molecules28073094 PubMed PMID: 37049856; PubMed Central PMCID: PMC10095867.
 118. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. Nat Rev Endocrinol. gennaio 2014;10(1):51–61. doi:10.1038/nrendo.2013.227 PubMed PMID: 24247219; PubMed Central PMCID: PMC4188449.
 119. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. Science. 11 maggio 2007;316(5826):889–94. doi:10.1126/science.1141634 PubMed PMID: 17434869; PubMed Central PMCID: PMC2646098.
 120. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. N Engl J Med. 3 settembre 2015;373(10):895–907. doi:10.1056/NEJMoa1502214 PubMed PMID: 26287746; PubMed Central PMCID: PMC4959911.

121. Boll B, Taubitz T, Heide L. Role of MbtH-like Proteins in the Adenylation of Tyrosine during Aminocoumarin and Vancomycin Biosynthesis. *J Biol Chem*. 21 ottobre 2011;286(42):36281–90. doi:10.1074/jbc.M111.288092 PubMed PMID: 21890635; PubMed Central PMCID: PMC3196098.
122. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 14 dicembre 2006;444(7121):840–6. doi:10.1038/nature05482 PubMed PMID: 17167471.
123. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. luglio 2004;88(4):787–835, ix. doi:10.1016/j.mcna.2004.04.013 PubMed PMID: 15308380.
124. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. maggio 2008;9(5):367–77. doi:10.1038/nrm2391 PubMed PMID: 18401346; PubMed Central PMCID: PMC2886982.
125. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. dicembre 2006;444(7121):860–7. doi:10.1038/nature05485
126. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2023;46(Suppl 1):S49–67. doi:10.2337/dc23-S004 PubMed PMID: 36507651; PubMed Central PMCID: PMC9810472.
127. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 18 settembre 2014;371(12):1131–41. doi:10.1056/NEJMra1011035 PubMed PMID: 25229917.
128. Lettner A, Roden M. Ectopic fat and insulin resistance. *Curr Diab Rep*. giugno 2008;8(3):185–91. doi:10.1007/s11892-008-0032-z PubMed PMID: 18625114.
129. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. febbraio 2022;14(2):e22711. doi:10.7759/cureus.22711 PubMed PMID: 35386146; PubMed Central PMCID: PMC8967417.
130. Gianopoulos I, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Adiponectin and Adiponectin Receptors in Atherosclerosis. *Endocr Rev*. 10 gennaio 2025;46(1):1–25. doi:10.1210/endrev/bnae021
131. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzearella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed Res Int*. 2014;2014:658913. doi:10.1155/2014/658913 PubMed PMID: 25110685; PubMed Central PMCID: PMC4109424.
132. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. luglio 2006;116(7):1802–12. doi:10.1172/JCI29103 PubMed PMID: 16823478; PubMed Central PMCID: PMC1483155.
133. Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*. 1 dicembre 2004;53(suppl_3):S16–21. doi:10.2337/diabetes.53.suppl_3.S16

134. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. febbraio 2018;391(10120):541–51. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1
135. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. maggio 2019;42(5):731–54. doi:10.2337/dci19-0014 PubMed PMID: 31000505; PubMed Central PMCID: PMC7011201.
136. Barrea L, Vetrani C, Verde L, Frias-Toral E, Ceriani F, Cernea S, et al. Comprehensive Approach to Medical Nutrition Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: From Diet to Bioactive Compounds. *Antioxidants*. 10 aprile 2023;12(4):904. doi:10.3390/antiox12040904 PubMed PMID: 37107279; PubMed Central PMCID: PMC10135374.
137. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *The BMJ*. 13 giugno 2018;361:k2234. doi:10.1136/bmj.k2234 PubMed PMID: 29898883; PubMed Central PMCID: PMC5998736.
138. Hansen M, Lund MT, Jørgensen ALK, Palsøe MK, van Hall G, Helge JW, et al. The effects of diet- and RYGB-induced weight loss on insulin sensitivity in obese patients with and without type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. giugno 2016;53(3):423–32. doi:10.1007/s00592-015-0812-2 PubMed PMID: 26496769.
139. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. ottobre 2017;117(10):1659–79. doi:10.1016/j.jand.2017.03.022 PubMed PMID: 28533169.
140. Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc*. agosto 2003;103(8):1061–72. doi:10.1016/s0002-8223(03)00971-4 PubMed PMID: 12891159.
141. Ryan DH. Energy Balance and Weight Loss for Diabetes Remission. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. maggio 2020;33(2):117–24. doi:10.2337/ds20-0005 PubMed PMID: 32425448; PubMed Central PMCID: PMC7228820.
142. Zeinalian R, Ahmadikhatir S, Esfahani EN, Namazi N, Larijani B. The roles of personalized nutrition in obesity and diabetes management: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 4 aprile 2022;21(1):1119–27. doi:10.1007/s40200-022-01016-0 PubMed PMID: 35673489; PubMed Central PMCID: PMC9167367.
143. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. giugno 2019;67:1–55. doi:10.1016/j.mam.2019.06.001 PubMed PMID: 31254553.
144. KIANI AK, MEDORI MC, BONETTI G, AQUILANTI B, VELLUTI V, MATERA G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg*. 17 ottobre 2022;63(2 Suppl 3):E36–43. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745 PubMed PMID: 36479477; PubMed Central PMCID: PMC9710405.

145. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med.* settembre 2021;290(3):549–66. doi:10.1111/joim.13333 PubMed PMID: 34423871.
146. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 7 gennaio 2014;160(1):1–10. doi:10.7326/M13-1725 PubMed PMID: 24573661.
147. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* gennaio 2019;42(Suppl 1):S46–60. doi:10.2337/dc19-S005 PubMed PMID: 30559231.
148. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 26 aprile 2019;11(5):962. doi:10.3390/nu11050962 PubMed PMID: 31035514; PubMed Central PMCID: PMC6566854.
149. Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* febbraio 2006;7(1):49–58. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00222.x PubMed PMID: 16436102.
150. Abbasi J. Interest in the Ketogenic Diet Grows for Weight Loss and Type 2 Diabetes. *JAMA.* 16 gennaio 2018;319(3):215–7. doi:10.1001/jama.2017.20639 PubMed PMID: 29340675.
151. Hamdy O, Tasabehji MW, Elseaidy T, Tomah S, Ashrafzadeh S, Mottalib A. Fat Versus Carbohydrate-Based Energy-Restricted Diets for Weight Loss in Patients With Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 17 ottobre 2018;18(12):128. doi:10.1007/s11892-018-1103-4 PubMed PMID: 30328516; PubMed Central PMCID: PMC6209021.
152. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 1 agosto 2017;38(4):267–96. doi:10.1210/er.2017-00111 PubMed PMID: 28898979; PubMed Central PMCID: PMC5546881.
153. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond «Calories In, Calories Out». *JAMA Intern Med.* 1 agosto 2018;178(8):1098–103. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2933 PubMed PMID: 29971406; PubMed Central PMCID: PMC6082688.
154. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 8 maggio 2002;287(18):2414–23. doi:10.1001/jama.287.18.2414 PubMed PMID: 11988062.
155. Wolever TM, Bolognesi C. Prediction of glucose and insulin responses of normal subjects after consuming mixed meals varying in energy, protein, fat, carbohydrate and glycemic index. *J Nutr.* novembre 1996;126(11):2807–12. doi:10.1093/jn/126.11.2807 PubMed PMID: 8914952.
156. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab.* 8 aprile 2008;5:9. doi:10.1186/1743-7075-5-9 PubMed PMID: 18397522; PubMed Central PMCID: PMC2359752.

157. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* ottobre 2015;102(4):780–90. doi:10.3945/ajcn.115.112581 PubMed PMID: 26224300.
158. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 19 settembre 2016;6(9):e230. doi:10.1038/nutd.2016.36 PubMed PMID: 27643725; PubMed Central PMCID: PMC5048014.
159. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* maggio 2018;139:239–52. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.026 PubMed PMID: 29522789.
160. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care.* luglio 2014;37(7):1824–30. doi:10.2337/dc13-2899 PubMed PMID: 24722497.
161. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* aprile 2018;9(2):583–612. doi:10.1007/s13300-018-0373-9 PubMed PMID: 29417495; PubMed Central PMCID: PMC6104272.
162. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* giugno 2016;22(6):753–62. doi:10.4158/EP161292.PS PubMed PMID: 27082665.
163. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihos CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 24 aprile 2020;11(5):1150–60. doi:10.1093/advances/nmaa041 PubMed PMID: 32330233; PubMed Central PMCID: PMC7490167.
164. DONG TA, SANDESARA PB, DHINDSA DS, MEHTA A, ARNESON LC, DOLLAR AL, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med.* agosto 2020;133(8):901–7. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.030 PubMed PMID: 32330491; PubMed Central PMCID: PMC7415631.
165. Farhana A, Rehman A. Metabolic Consequences of Weight Reduction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 11 maggio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572145/> PubMed PMID: 34283511.
166. Mohamed TA, Mckeown M, Saxena M. Effectiveness of Calorie Restriction for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus.* 17(2):e78348.

doi:10.7759/cureus.78348 PubMed PMID: 40034634; PubMed Central PMCID: PMC11875213.

167. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* ottobre 2018;69(5). doi:10.26402/jpp.2018.5.02 PubMed PMID: 30683819.
168. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 11 luglio 2013;369(2):145–54. doi:10.1056/NEJMoa1212914 PubMed PMID: 23796131; PubMed Central PMCID: PMC3791615.
169. Ruggenenti P, Abbate M, Ruggiero B, Rota S, Trillini M, Aparicio C, et al. Renal and Systemic Effects of Calorie Restriction in Patients With Type 2 Diabetes With Abdominal Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes.* gennaio 2017;66(1):75–86. doi:10.2337/db16-0607 PubMed PMID: 27634224.
170. Paixão C, Dias CM, Jorge R, Carraça EV, Yannakoulia M, de Zwaan M, et al. Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* maggio 2020;21(5):e13003. doi:10.1111/obr.13003 PubMed PMID: 32048787; PubMed Central PMCID: PMC9105823.
171. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 27 ottobre 2011;365(17):1597–604. doi:10.1056/NEJMoa1105816 PubMed PMID: 22029981.
172. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* giugno 2014;15(6):367–78. doi:10.1038/nrn3745 PubMed PMID: 24840801; PubMed Central PMCID: PMC4076116.
173. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1 aprile 2009;58(4):773–95. doi:10.2337/db09-9028
174. Cheng V, Kashyap SR. Weight Considerations in Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes. *J Obes.* 2011;2011:984245. doi:10.1155/2011/984245 PubMed PMID: 20885921; PubMed Central PMCID: PMC2946585.
175. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes.* gennaio 2008;32(1):61–72. doi:10.1038/sj.ijo.0803695 PubMed PMID: 17653063.
176. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am.* gennaio 2018;102(1):183–97. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.012 PubMed PMID: 29156185; PubMed Central PMCID: PMC5764193.
177. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 3 aprile 2018;27(4):740–56. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001 PubMed PMID: 29617641.
178. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 18 marzo 2021;384(11):989–1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183 PubMed PMID: 33567185.

179. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity*. agosto 2025;33(8):1475–503. doi:10.1002/oby.24336 PubMed PMID: 40445127; PubMed Central PMCID: PMC12304835.
180. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. ottobre 2007;87(4):1409–39. doi:10.1152/physrev.00034.2006 PubMed PMID: 17928588.
181. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. febbraio 2022;23(2):e13372. doi:10.1111/obr.13372 PubMed PMID: 34713962; PubMed Central PMCID: PMC9286339.
182. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. gennaio 2014;16(1):9–21. doi:10.1111/dom.12119 PubMed PMID: 23617798.
183. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. febbraio 2018;20 Suppl 1:5–21. doi:10.1111/dom.13129 PubMed PMID: 29364588.
184. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 23 aprile 2020;25(8):1987. doi:10.3390/molecules25081987 PubMed PMID: 32340373; PubMed Central PMCID: PMC7221535.
185. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. luglio 2010;53(7):1270–87. doi:10.1007/s00125-010-1684-1 PubMed PMID: 20361178; PubMed Central PMCID: PMC2877338.
186. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects*. *J Clin Invest*. dicembre 1967;46(12):1954–62. doi:10.1172/JCI105685 PubMed PMID: 6074000; PubMed Central PMCID: PMC292948.
187. DPP-4 degradation and structural engineering in incretin analogues - Life Peptide [Internet]. 2 marzo 2026 [citato 12 maggio 2026]. Disponibile su: <https://life-peptide.com/dpp-4-degradation-peptide-engineering/>
188. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 11 novembre 2006;368(9548):1696–705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5 PubMed PMID: 17098089.
189. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 18 settembre 2024;9:234. doi:10.1038/s41392-024-01931-z PubMed PMID: 39289339; PubMed Central PMCID: PMC11408715.
190. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol*. 2020;11:178. doi:10.3389/fendo.2020.00178 PubMed PMID: 32308645; PubMed Central PMCID: PMC7145895.

191. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* dicembre 2012;8(12):728–42. doi:10.1038/nrendo.2012.140 PubMed PMID: 22945360.
192. Graaf C de, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev.* ottobre 2016;68(4):954–1013. doi:10.1124/pr.115.011395 PubMed PMID: 27630114; PubMed Central PMCID: PMC5050443.
193. Christel CM, DeNardo DF, Secor SM. Metabolic and digestive response to food ingestion in a binge-feeding lizard, the Gila monster (*Heloderma suspectum*). *J Exp Biol.* ottobre 2007;210(Pt 19):3430–9. doi:10.1242/jeb.004820 PubMed PMID: 17872997.
194. Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology.* 15 marzo 2012;59(4):464–71. doi:10.1016/j.toxicon.2010.12.016 PubMed PMID: 21194543.
195. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab.* dicembre 2018;18:3–14. doi:10.1016/j.molmet.2018.09.009 PubMed PMID: 30473097; PubMed Central PMCID: PMC6308032.
196. Kalra S, Bhattacharya S, Kapoor N. Contemporary Classification of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP1RAs). *Diabetes Ther.* agosto 2021;12(8):2133–47. doi:10.1007/s13300-021-01113-y PubMed PMID: 34268675; PubMed Central PMCID: PMC8342688.
197. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Ther.* settembre 2015;6(3):239–56. doi:10.1007/s13300-015-0127-x PubMed PMID: 26271795; PubMed Central PMCID: PMC4575308.
198. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 9 marzo 2021;12:2042018821997320. doi:10.1177/2042018821997320 PubMed PMID: 33767808; PubMed Central PMCID: PMC7953228.
199. Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BKS. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* settembre 2009;26(9):837–46. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02790.x PubMed PMID: 19719703.
200. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* agosto 2003;26(8):2370–7. doi:10.2337/diacare.26.8.2370 PubMed PMID: 12882864.
201. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 luglio 2016;375(4):311–22. doi:10.1056/NEJMoa1603827 PubMed PMID: 27295427; PubMed Central PMCID: PMC4985288.

202. Sierra Poyatos R, Riobó Serván P, Vázquez Martínez C. [Effects of exenatide lar in type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Nutr Hosp.* 24 ottobre 2014;31(1):292–8. doi:10.3305/nh.2015.31.1.8283 PubMed PMID: 25561121.
203. Tan X, Cao X, Zhou M, Zou P, Hu J. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* settembre 2017;26(9):1083–9. doi:10.1080/13543784.2017.1360274 PubMed PMID: 28741970.
204. Farnngren J, Ahrén B. Incretin-based medications (GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors) as a means to avoid hypoglycaemic episodes. *Metabolism.* ottobre 2019;99:25–31. doi:10.1016/j.metabol.2019.06.016 PubMed PMID: 31279738.
205. Fineman MS, Mace KF, Diamant M, Darsow T, Cirincione BB, Booker Porter TK, et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab.* giugno 2012;14(6):546–54. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01561.x PubMed PMID: 22236356.
206. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* giugno 2017;19(6):906–8. doi:10.1111/dom.12885 PubMed PMID: 28105738.
207. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* ottobre 2022;28(10):2083–91. doi:10.1038/s41591-022-02026-4 PubMed PMID: 36216945; PubMed Central PMCID: PMC9556320.
208. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 21 luglio 2022;387(3):205–16. doi:10.1056/NEJMoa2206038 PubMed PMID: 35658024.
209. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* novembre 2023;29(11):2909–18. doi:10.1038/s41591-023-02597-w PubMed PMID: 37840095; PubMed Central PMCID: PMC10667099.
210. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients.* 30 ottobre 2020;12(11):3342. doi:10.3390/nu12113342 PubMed PMID: 33143083; PubMed Central PMCID: PMC7692768.
211. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, Ryan MC, Itsiopoulos C, Abbott G, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* giugno 2022;42(6):1308–22. doi:10.1111/liv.15264 PubMed PMID: 35357066; PubMed Central PMCID: PMC9544144.
212. Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, Jalali M, Atkin SL, Al-Rasadi K, et al. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:8936865. doi:10.1155/2021/8936865 PubMed PMID: 34805029; PubMed Central PMCID: PMC8604595.

213. Kakegawa T, Sugimoto K, Saito K, Yunaiyama D, Araki Y, Wada T, et al. Favorable liver and skeletal muscle changes in patients with MASLD and T2DM receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 7 giugno 2024;103(23):e38444. doi:10.1097/MD.00000000000038444 PubMed PMID: 38847728; PubMed Central PMCID: PMC11155541.
214. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026. *Diabetes Care*. 8 dicembre 2025;49(Suppl 1):S166–82. doi:10.2337/dc26-S008 PubMed PMID: 41358882; PubMed Central PMCID: PMC12690172.
215. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 11 luglio 2013;369(2):145–54. doi:10.1056/NEJMoa1212914 PubMed PMID: 23796131; PubMed Central PMCID: PMC3791615.
216. Noronha JC, Van Gaal LF, Neeland IJ, Fitch A, Pfeiffer AF, Chiavaroli L, et al. Optimizing GLP-1 therapies for obesity and diabetes management. *Obes Pillars*. dicembre 2025;16:100222. doi:10.1016/j.obpill.2025.100222 PubMed PMID: 41322078; PubMed Central PMCID: PMC12661421.