

La malattia obesità ed il rischio cardiovascolare: evoluzione della terapia farmacologica

Obesity as a Disease and Cardiovascular Risk: Advances in Pharmacological Therapy

Guido Salvetti¹; Alessio Basolo¹; Paola Fierabracci¹; Giulia Galli²

¹ Centro obesità e Lipodistrofie, Endocrinologia 1 – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

² AUSL Toscana Nordovest, Ospedale Versilia, U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche

ABSTRACT

L'obesità è oggi riconosciuta come una malattia cronica, recidivante e complessa, determinata dall'interazione di molteplici fattori genetici, ambientali, metabolici, psicologici e socio-culturali. Rappresenta uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello globale, con oltre un miliardo di persone affette, inclusi bambini e adolescenti. Attualmente, la classificazione dell'obesità si basa prevalentemente sull'indice di massa corporea (IMC), un parametro semplice ma limitato, in quanto non distingue tra massa grassa e massa magra né valuta la distribuzione del tessuto adiposo, elemento cruciale nella stratificazione del rischio cardiometabolico.

L'obesità è associata a un incremento significativo del rischio di sviluppare patologie croniche non trasmissibili, quali diabete mellito tipo 2, ipertensione, dislipidemie, malattie cardiovascolari, MASLD/MASH, apnee ostruttive del sonno, alcune neoplasie e disturbi neuropsichiatrici. La riduzione del peso corporeo, anche modesta (5–10%), si associa a miglioramenti clinici rilevanti; perdite $\geq 15\%$ mostrano un impatto ancora più marcato, fino alla possibile remissione del diabete tipo 2 e a una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e totale.

In quanto patologia cronica, l'obesità richiede un approccio terapeutico personalizzato, multidisciplinare e prolungato nel tempo, volto non solo al raggiungimento del calo ponderale, ma soprattutto al mantenimento dei risultati e al miglioramento delle comorbidità.

Negli ultimi anni, l'introduzione di farmaci anti-obesità innovativi ha rappresentato un cambio di paradigma. In particolare, gli agonisti del recettore GLP-1 (come semaglutide) e i dual agonisti GLP-1/GIP (come tirzepatide) hanno dimostrato un'efficacia superiore nel ridurre il peso corporeo. Oltre alla perdita ponderale, questi farmaci mostrano benefici cardiovascolari diretti, indipendenti dal calo di peso, come la riduzione dell'infiammazione sistemica, il miglioramento della funzione endoteliale e la protezione a livello miocardico e renale. Tali evidenze, emerse da studi clinici di grandi dimensioni, indicano una reale possibilità di modificare la storia naturale della malattia e delle sue complicanze.

L'obesità, pertanto, deve essere trattata con la stessa sistematicità riservata ad altre malattie croniche, superando stigma e approcci frammentari. Le nuove opzioni terapeutiche offrono strumenti concreti per una gestione più efficace e sostenibile, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e l'outcome dei pazienti.

Parole chiave: Obesità; Rischio cardiometabolico; Agonisti del recettore GLP-1/GLP-1-GIP.

Obesity is now recognized as a chronic, relapsing, and complex disease, resulting from the interaction of multiple genetic, environmental, metabolic, psychological, and socio-cultural factors. It represents one of the most problem of global public health challenges, affecting over one billion individuals, including children and adolescents. Currently, obesity is predominantly classified based on body mass index (BMI), a simple yet limited tool, as it does not differentiate between fat and lean mass nor assess fat distribution—an essential element in cardiometabolic risk stratification.

Obesity is strongly associated with an increased risk of developing non-communicable chronic diseases, including type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, MASLD/MASH, obstructive sleep apnea, certain cancers, and neuropsychiatric disorders. Even modest weight loss (5–10%) is associated with clinically meaningful improvements; reductions of

≥15% have shown even greater benefits, including potential remission of type 2 diabetes and significant reductions in cardiovascular and all-cause mortality.

As a chronic disease, obesity requires a personalized, multidisciplinary, and long-term therapeutic approach – aimed not only at achieving weight loss but, more importantly, at maintaining results and improving associated comorbidities.

In recent years, the emergence of innovative anti-obesity pharmacotherapies has marked a paradigm shift. Notably, GLP-1 receptor agonists (e.g., semaglutide) and dual GLP-1/GIP receptor agonists (e.g., tirzepatide) have demonstrated superior efficacy in promoting weight loss. Beyond weight reduction, these agents confer direct cardiovascular benefits – independent of weight loss – such as reductions in systemic inflammation, improved endothelial function, and myocardial and renal protection. Evidence from large-scale clinical trials supports their potential to significantly alter the natural course of obesity and its complications.

Obesity should therefore be managed with the same systematic clinical approach as other chronic diseases, overcoming stigma and fragmented care. New therapeutic options offers concrete tools for more effective and sustainable management, with the overarching goal of improving patients' quality of life and clinical outcomes.

Key words: Obesity; Cardiometabolic risk; GLP-1/GLP-1-GIP receptor agonists.

INTRODUZIONE

L'obesità è oggi riconosciuta come una malattia cronica, complessa e recidivante, caratterizzata da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo che può compromettere lo stato di salute generale. Non è più riconducibile semplicemente ad una condizione legata a scelte di vita, ma si tratta di una vera patologia influenzata da fattori genetici, ambientali, metabolici, psicologici e socio-culturali. L'obesità viene tuttora classificata principalmente attraverso l'indice di massa corporea (IMC), un indicatore semplice ottenuto dal rapporto tra peso e altezza (kg/m^2). Sebbene utile come strumento di screening su larga scala, l'IMC è un indice che non distingue tra massa grassa e massa magra, né fornisce informazioni sulla distribuzione del grasso corporeo, aspetto cruciale nel rischio cardiometabolico^{1,2}.

Come tutte le patologie croniche, l'obesità richiede un approccio terapeutico strutturato, continuativo, multidisciplinare e personalizzato, con la consapevolezza che il calo ponderale, per quanto essenziale, rappresenta solo una fase del percorso di cura e non un punto d'arrivo definitivo e che la cosa più difficile è quella di mantenere nel tempo i risultati ottenuti³.

Dal punto di vista epidemiologico, l'obesità ha raggiunto proporzioni allarmanti a livello globale. Dal 1990 al 2020 la prevalenza di obesità è più che raddoppiata nelle donne e quasi triplicata negli uomini e nei bambini è aumentata di circa 4 volte⁴. Secondo le stime più recenti dell'Organizzazione

Mondiale della Sanità, oltre 1 miliardo di persone vivono con obesità, inclusi bambini ed adolescenti, con una crescita costante in tutte le fasce d'età. In Europa ed in Italia, si osserva una prevalenza significativa sia tra la popolazione adulta che pediatrica, con importanti ricadute in termini di salute pubblica, costi sanitari e carico assistenziale.

Come malattia cronica l'obesità rappresenta un importante fattore predisponente e di collegamento per molte patologie croniche non trasmissibili, contribuendo in modo sostanziale alla riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita. Tra le principali condizioni associate vi sono il diabete mellito di tipo 2 (T2D), l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, le malattie cardiovascolari (come l'infarto del miocardio e l'ictus), la steatosi epatica non alcolica (MASLD), alcune forme di tumore (tra cui colon, seno, endometrio), le apnee ostruttive del sonno (OSAS), problematiche osteoarticolari e disturbi psichiatrici come depressione e ansia.

L'impatto dell'obesità e delle sue complicanze sulla sopravvivenza è ben documentato in studi epidemiologici dove, rispetto a soggetti con IMC normale ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), l'aspettativa di vita può ridursi in media di 2-4 anni nei soggetti con obesità di grado I ($\text{IMC } 30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) e fino a 8-10 anni nei soggetti con obesità grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$). Questo dato è paragonabile o superiore alla riduzione di sopravvivenza osservata nei forti fumatori, sottolineando la gravità clinica dell'obesità e la necessità di un precoce inquadramento e trattamento sistematico e continuativo⁵.

Ottenere un calo ponderale significativo nei pazienti con obesità non ha solo un valore estetico o simbolico, ma rappresenta un obiettivo clinico di primaria importanza per ridurre il carico delle comorbidità associate (Figura 1). È ormai ampiamente documentato che anche una perdita di peso relativamente modesta, pari al 5-10% del peso corporeo iniziale, comporta miglioramenti sostanziali in termini di controllo glicemico, pressione arteriosa, profilo

lipidico e funzionalità epatica. Recenti lavori scientifici mostrano inoltre che un calo ponderale del 15% o superiore può avere effetti ancora più rilevanti e, in alcuni casi, determinare la remissione del T2D in una quota significativa di pazienti, soprattutto se ottenuta nelle fasi iniziali della malattia. A ciò si aggiunge una riduzione documentata della mortalità cardiovascolare e totale, sottolineando l'impatto diretto della perdita di peso sulla prognosi a lungo termine ^{6,7}.

Figura 1

Perdita di peso (% rispetto al peso iniziale).

Perdita percentuale di peso	Comorbidità in riduzione
0-5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione • Iperglicemia
5-10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione del T2D • MASLD • PCOS (sindrome dell'ovaio policistico) • Dislipidemia
10-15 %	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie cardiovascolari • Incontinenza urinaria da stress • MASH (steatoepatite) • OSAS (sindrome delle apnee ostruttive del sonno) • MRGE • Osteoartrosi del ginocchio
> 15 %	<ul style="list-style-type: none"> • Remissione del T2D • Mortalità CV

Una perdita di peso del 16% può essere associata a una riduzione della mortalità per tutte le cause

LA PIRAMIDE DI TRATTAMENTO

Questi dati rafforzano la necessità di considerare il trattamento dell'obesità non solo come un intervento preventivo, ma come una vera e propria strategia terapeutica, con obiettivi clinici misurabili e condivisi all'interno del team multidisciplinare.

Il concetto di *treat-to-target* applicato all'obesità, rappresenta un'evoluzione nella gestione clinica di questa patologia ⁸. L'obiettivo terapeutico non deve focalizzarsi unicamente sul calo ponderale come obiettivo primario ma l'approccio suggerisce di valutare l'efficacia del trattamento in base al raggiungimento di obiettivi clinici concreti, come la riduzione del rischio di T2D e di malattia

cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Questo richiede un approccio strutturato, che combini la valutazione dell'adiposità con l'uso di biomarcatori metabolici e cardiovascolari, allo scopo di definire meglio il profilo di rischio e monitorare la risposta clinica. È essenziale riconoscere l'obesità come una condizione cronica e recidivante, che richiede un trattamento continuativo e multidisciplinare, non limitato ad interventi isolati.

Le modifiche dello stile di vita – in particolare l'adozione di un corretto ed equilibrato comportamento alimentare e la pianificazione di programmi di esercizio fisico adattati alle caratteristiche individuali da portare avanti in modo graduale e progressivo – costituiscono la base imprescindibile del trattamento

dell'obesità. Tuttavia, è ampiamente riconosciuto che, nonostante siano fondamentali, questi interventi da soli difficilmente garantiscono un calo ponderale significativo e duraturo, a causa di meccanismi biologici adattativi, fattori ambientali e psicologici. Per questo motivo, nei casi in cui le modifiche dello stile di vita da sole non siano sufficienti, è indicato l'impiego della terapia farmacologica antiobesità, oggi sempre più efficace e meglio tollerata. Infine nei pazienti con obesità grave e/o complicata, selezionati secondo criteri clinici precisi, la chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione terapeutica molto valida se inserita all'interno di un percorso multidisciplinare. L'approccio integrato e personalizzato, con un follow-up a lungo termine, è essenziale per aumentare l'efficacia degli interventi e ridurre il rischio di recidiva.

L'efficacia delle sole modificazioni dello stile di vita, pur rappresentando la base imprescindibile di ogni trattamento dell'obesità, risulta spesso limitata in termini di calo ponderale. In genere si riesce ad ottenere una riduzione del peso corporeo compresa tra il 3% e l'8%, con una notevole variabilità individuale e una tendenza al recupero del peso nel tempo. All'apice della piramide terapeutica si colloca la chirurgia bariatrica, che nei pazienti selezionati consente perdite di peso molto più consistenti e durature, con percentuali che possono raggiungere e superare il 30% del peso corporeo iniziale, in particolare con interventi come il bypass gastrico o la diversione bilio-pancreatica. Pertanto, compito della terapia farmacologica

antiobesità ed in particolare delle nuove terapie è quella di rappresentare una strategia in grado di colmare in parte il gap in termini di calo ponderale tra lo stile di vita e la chirurgia e contribuire a mantenere nel tempo i risultati raggiunti^{9,10}.

TERAPIA FARMACOLOGICA ANTI OBESITÀ

Ad oggi la terapia farmacologica antiobesità può essere prescritta in soggetti adulti con obesità, identificata con IMC ≥ 30 kg/m² anche in assenza di comorbidità o in soggetti con sovrappeso (IMC ≥ 27 kg/m²) in presenza di almeno una comorbidità che migliora con il calo ponderale (**Tabella 1**)¹¹.

Liraglutide e semaglutide sono gli unici due farmaci che ad oggi possono essere prescritti anche in età adolescenziale (> 12 anni). Tutti i farmaci sono in fascia C, dunque a totale carico del paziente e la prescrizione deve essere accompagnata da schema terapeutico che preveda un incremento posologico graduale, definito in modo quanto più possibile personalizzato in base alla tollerabilità e alla risposta individuale. Sebbene la prescrizione possa essere effettuata da qualsiasi medico, è auspicabile che il trattamento venga avviato da un professionista con esperienza specifica nella gestione dell'obesità e, idealmente, all'interno di un team multidisciplinare, al fine di garantire un approccio personalizzato, sicuro ed efficace.

Tabella 1
Criteri di prescrivibilità dei farmaci anti-obesità.

Condizione del Paziente	Criteri per la prescrizione della terapia farmacologica
Obesità (IMC ≥ 30 kg/m ²)	In aggiunta a dieta ed esercizio fisico
Sovrappeso (IMC 27-29,9 kg/m ²)	Se presente almeno una comorbidità tra: <ul style="list-style-type: none">○ T2D o prediabete○ ipertensione arteriosa○ dislipidemia○ malattia cardiovascolare○ OSAS○ MASLD/MASH○ PCOS○ osteoartrosi o limitazione funzionale legata al peso

In **tabella 2** sono riportati i farmaci attualmente disponibili in Italia per la cura dell'obesità e del

sovrappeso complicato con la data relativa alla loro commercializzazione

Tabella 2

Farmaci antiobesità disponibili in Italia.

Nome commerciale	Principio attivo	Categoria farmacologica
Orlistat® Dal 1999	Orlistat	Inibitore delle lipasi intestinali
Mysimba® Novembre 2017	Naltrexone /Bupropione 8/90 mg	Modulatori del sistema dopaminergico e oppioidi
Saxenda® Novembre 2015	Liraglutide 3 mg	Agonista recettore GLP-1 (giornaliero)
Wegovy® Luglio 2024	Semaglutide 2,4 mg	Agonista recettore GLP-1 (settimanale)
Mounjaro® Ottobre 2024	Tirzepatide	Agonista recettore GLP-1/GIP (settimanale)

STORIA ED ATTUALITÀ DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

In generale, la terapia farmacologica dell'obesità ha attraversato un'evoluzione lunga e complessa. La storia terapeutica dell'obesità è stata caratterizzata da numerosi insuccessi, imputabili sia alla scelta di molecole poco appropriate, sia all'impiego di farmaci con un profilo rischio-beneficio sfavorevole, il cui beneficio era spesso limitato alla sola riduzione del peso corporeo, senza un impatto clinicamente significativo sulle comorbidità associate.

Un esempio emblematico di farmaco i cui benefici erano dovuti solo all'efficacia in termini di calo ponderale è rappresentato dalla **sibutramina**, un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, utilizzato per alcuni anni con buoni effetti sulla riduzione del peso corporeo alla posologia di 10 e 15 mg. Tale farmaco, uscito in Italia nel 2001, non era prescrivibile ai soggetti con elevato rischio cardiovascolare o nei soggetti in prevenzione secondaria. Tuttavia, l'FDA, ha richiesto uno studio di sicurezza cardiovascolare utilizzando Sibutramina in quei soggetti dove la sua prescrivibilità non era ammessa. I dati dello studio SCOUT¹² hanno evidenziato un

aumento del rischio di eventi cardiovascolari, come infarto miocardico e ictus non fatali. In questi soggetti, infatti, l'azione simpatomimetica del farmaco portava a un incremento della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca, annullando i potenziali benefici metabolici e quindi Sibutramina nel 2010 è stata tolta dal commercio.

Solo qualche anno più tardi un'analisi "post hoc", che ha analizzato solo i pazienti del gruppo farmaco differenziandoli in *responder* e *non responder* in termini di calo ponderale, ha evidenziato che nei soggetti che ottenevano un significativo calo ponderale con sibutramina non si osservava aumento della PA sistolica e/o della FC e quindi della mortalità CV che risultava ridotta in questi soggetti per gli effetti metabolici positivi determinati dal calo ponderale¹³.

Dopo il ritiro della sibutramina, le agenzie regolatorie internazionali (EMA, FDA) hanno rafforzato i criteri di approvazione per i farmaci anti-obesità. È diventato necessario dimostrare non solo l'efficacia sulla perdita di peso, ma anche la sicurezza cardiovascolare, soprattutto nei pazienti ad alto rischio attraverso studi cardiovascolari di outcome (CVOT).

Il ritiro dal commercio di Sibutramina era stato preceduto da quello del Rimonabant che era stato

impresso in commercio in Italia per soli circa 6 mesi. **Rimonabant**, un antagonista dei recettori CB1 (sistema endocannabinoide), introdotto per il trattamento dell'obesità grazie alla sua capacità di ridurre l'appetito, fu ritirato dal mercato europeo nel 2008 a causa di un aumento del rischio di depressione, ansia e ideazione suicidaria, emersi nei trial clinici e nella farmacovigilanza post-marketing. Sembra che questi eventi avversi si siano verificati anche in pazienti senza precedenti disturbi psichiatrici e per questo è stato ritirato dal commercio¹⁴. Dopo il caso rimonabant, le agenzie regolatorie (EMA ed FDA) hanno rafforzato i requisiti di sicurezza neuropsichiatrica per i farmaci anti-obesità. Viene oggi richiesta un'attenta valutazione del profilo neuropsichiatrico nei trial registrativi, l'esclusione o monitoraggio attivo dei soggetti con storia di disturbi dell'umore e la sorveglianza post-marketing per eventi avversi psichiatrici.

Dal 2010 al 2015 come farmaco con indicazione anti-obesità in Italia abbiamo avuto il solo **Orlistat 120 mg**, introdotto in commercio nel 1999, con una azione a livello gastrointestinale attraverso l'inibizione delle lipasi intestinali, impedendo l'idrolisi e l'assorbimento di circa il 30% dei trigliceridi introdotti con la dieta. Clinicamente, induce una perdita di peso modesta ma significativa (2,5–3,5 kg rispetto al placebo in 12 mesi), soprattutto se associato a dieta ipocalorica e modifiche dello stile di vita. Riduce del 37% il rischio di insorgenza di T2D, migliora il controllo glicemico nei diabetici e ha effetti favorevoli su LDL-C e trigliceridi¹⁵. Gli eventi avversi più comuni includono steatorrea, flatulenza, urgenza fecale e incontinenza oleosa.

Mysimba® (bupropione 8 mg/naltrexone 90 mg) è disponibile in Italia dal 2017 per il trattamento dell'obesità. L'associazione agisce a livello del sistema nervoso centrale su due target principali:

- Bupropione è un inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina che stimola i neuroni POMC dell'ipotalamo, contribuendo alla riduzione dell'appetito.

- Naltrexone, antagonista dei recettori μ e κ degli oppioidi, blocca il feedback inibitorio sui neuroni

POMC, potenziando l'effetto del bupropione.

L'effetto combinato produce una modulazione sinergica del comportamento alimentare, con riduzione del *craving* e miglioramento del controllo dell'appetito. Si somministra a dosi crescenti, iniziando con 1 compressa al giorno fino a raggiungere la dose target di 2 compresse due volte al giorno (dose totale: 32 mg di naltrexone/360 mg di bupropione al giorno), con incrementi settimanali per almeno 4 settimane.

Lo studio di fase 3 COR-I ha valutato l'efficacia della combinazione nei soggetti con obesità e senza diabete mellito. Dopo 56 settimane, il 48% dei pazienti trattati ha raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$ rispetto al 16% nel gruppo placebo. La riduzione ponderale media nel gruppo attivo è stata del 6%, contro l'1,3% del placebo¹⁶. Il farmaco presenta un profilo di sicurezza complessivamente accettabile. Gli eventi avversi più comuni includono nausea (molto frequente), cefalea, insonnia, stipsi, secchezza delle fauci, ansia, irritabilità, tremori. In rari casi è stata riportata ideazione suicidaria, che richiede attento monitoraggio, soprattutto in soggetti predisposti. Le principali controindicazioni all'utilizzo di Mysimba sono rappresentate dalla presenza di ipertensione arteriosa non controllata, epilessia e storia di convulsioni, astinenza acuta da alcol o benzodiazepine, disturbi dell'alimentazione (anoressia, bulimia), uso concomitante di oppioidi o IMAO recenti, grave compromissione epatica o renale e gravidanza, allattamento.

Lo studio LIGHT, disegnato per valutare la sicurezza cardiovascolare della combinazione bupropione/naltrexone, è stato interrotto anticipatamente a causa della divulgazione non autorizzata di dati preliminari, compromettendo la validità dell'analisi finale. L'analisi intermedia (al 25% degli eventi cardiovascolari maggiori – MACE) mostrava un possibile beneficio rispetto al placebo. Tuttavia, con il progredire dello studio (50% degli eventi), la non inferiorità rispetto al placebo risultava borderline, senza un chiaro margine di sicurezza. Alla chiusura anticipata dello studio (64% degli eventi previsti), è stato osservato un aumento dell'incidenza di ictus non fatali, sollevando dubbi sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine¹⁷.

UTILIZZO DEGLI AGONISTI DEL GLP-1 (GLP-1 RA) NELL'OBESITÀ

Negli ultimi anni, l'introduzione dei farmaci **agonisti del recettore del GLP-1** ha rivoluzionato il trattamento farmacologico dell'obesità, consentendo di raggiungere risultati in termini di calo ponderale significativamente superiori rispetto alle terapie precedenti, soprattutto se associati alle modificazioni dello stile di vita. Il GLP-1 è un ormone incretinico prodotto fisiologicamente dalle cellule L dell'intestino tenue in risposta all'ingestione di nutrienti. I suoi principali effetti includono la stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente, l'inibizione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico e, soprattutto, la modulazione dei segnali centrali della sazietà a livello dell'ipotalamo¹⁸.

I farmaci agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) sono stati inizialmente sviluppati e approvati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ed il loro utilizzo era associato ad una significativa riduzione del peso corporeo. Questo effetto, osservato sia nei pazienti diabetici che nei soggetti con normoglicemia, ha portato a una rivalutazione del loro potenziale terapeutico in ambito non esclusivamente diabetologico.

Infatti le incretine o GLP-1 esercitano effetti dose-dipendenti. A basse concentrazioni, come quelle ottenute con dosaggi più contenuti degli agonisti del recettore GLP-1, predomina l'effetto insulino-stimolante glucosio-dipendente e l'inibizione della secrezione di glucagone, con un conseguente miglior controllo glicemico. A questi effetti si associa frequentemente anche un miglioramento del profilo lipidico e una lieve riduzione della pressione arteriosa. Tuttavia, per ottenere un significativo calo ponderale, sono generalmente necessari dosaggi più elevati, in grado di attivare anche i circuiti centrali dell'appetito e rallentare lo svuotamento gastrico, con conseguente riduzione dell'introito calorico e perdita di peso¹⁹.

Dosaggi più elevati di alcuni di questi farmaci sono stati studiati in popolazioni affette da sovrappeso e

obesità senza diabete, dimostrando risultati rilevanti in termini di calo ponderale. Queste evidenze hanno aperto la strada a nuove indicazioni terapeutiche per i GLP-1 RA, segnando un'importante evoluzione nella gestione farmacologica dell'obesità.

Liraglutide 3,0 mg (Saxenda®) è stato il primo agonista del recettore del GLP-1 approvato per l'obesità, a un dosaggio superiore rispetto a quello impiegato per il diabete tipo 2. Lo studio SCALE²⁰, condotto su 3.731 adulti con obesità o in sovrappeso con comorbidità (escluso T2D), ha dimostrato che liraglutide 3,0 mg, in associazione a dieta ipocalorica e attività fisica, induceva una riduzione media di peso del 9% (- 8,4 kg vs - 2,8 kg con placebo). Risultati significativi si osservavano anche nella percentuale di pazienti che raggiungevano una perdita di peso $\geq 5\%$ (63,2% vs 27,1%) e $\geq 10\%$ (33,1% vs 10,6%). Oltre al calo ponderale, liraglutide ha migliorato parametri metabolici (glicemia a digiuno, profilo lipidico, pressione arteriosa sistolica, PCR). Il profilo di sicurezza è risultato favorevole: gli eventi avversi più comuni sono stati disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, stipsi, vomito), per lo più lievi/moderati e transitori. Non sono emerse segnalazioni rilevanti di pancreatite o neoplasie tiroidee²⁰. In uno studio real-life italiano²¹, i dati confermano l'efficacia clinica. Circa due terzi dei pazienti raggiungevano la dose target di 3,0 mg; un terzo interrompeva precocemente il trattamento, principalmente per motivi economici, scarsa tollerabilità o efficacia percepita. L'efficacia in termini di perdita di peso risultava in linea con i trial registrativi.

Semaglutide 2,4 mg, agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione, è stato approvato in Italia per il trattamento dell'obesità nel luglio 2024 e rappresenta un significativo avanzamento nella terapia farmacologica anti-obesità. La semaglutide viene somministrata per via sottocutanea una volta a settimana, seguendo uno schema di titolazione graduale volto a migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Il trattamento, nel soggetto con obesità e non diabetico, inizia con una dose di 0,25 mg/settimana per le prime 4 settimane, seguita da incrementi progressivi ogni 4 settimane come segue:

- 0,5 mg/settimana per almeno 4 settimane

- 1,0 mg/settimana per almeno 4 settimane
- 1,7 mg/settimana per almeno 4 settimane
- fino alla dose target di 2,4 mg/settimana.

Questo schema di titolazione consente di ridurre il rischio di effetti avversi gastrointestinali e migliorare l'aderenza al trattamento. Nei trial di fase III del programma STEP, ha mostrato una potenza terapeutica superiore a liraglutide, con perdite di peso medie che superano il 15% del peso corporeo iniziale, risultati che si avvicinano molto a quelli della chirurgia bariatrica nei pazienti responder. Nello studio STEP 1, condotto su circa 1900 soggetti con obesità o sovrappeso ma senza diabete tipo 2, il trattamento con semaglutide 2,4 mg in aggiunta ad interventi sullo stile di vita ha portato, a 68 settimane, a una riduzione media del peso di circa 15% rispetto al 2,4% del gruppo placebo ²².

Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto cali di peso clinicamente rilevanti sono state significativamente superiori nel gruppo semaglutide rispetto al placebo e precisamente

- ≥ 5%: 86,4% vs 31,5%
- ≥ 10%: 69,1% vs 12%
- ≥ 15%: 50,5% vs 4,9%
- ≥ 20%: 32% vs 2%.

Oltre al calo ponderale, sono stati osservati miglioramenti significativi nei valori di pressione arteriosa, nell'HbA1c, nel profilo lipidico e nella qualità della vita correlata alla percezione di un miglioramento della salute. Gli eventi avversi sono risultati prevalentemente gastrointestinali (nausea, diarrea, stipsi), per lo più lievi o moderati e transitori. Il tasso di interruzione per eventi avversi è stato del 7,0% nei pazienti trattati rispetto al 3,1% con placebo. Un'analisi di sottogruppo dello STEP 1 (n = 140) ha documentato, oltre al calo ponderale, una significativa riduzione della massa grassa viscerale e totale, con aumento relativo della percentuale di massa magra. La preservazione della massa muscolare è rilevante dal punto di vista clinico, in quanto contribuisce al mantenimento del metabolismo basale, della performance fisica e della stabilità del peso a lungo termine, riducendo anche il rischio di sarcopenia, specialmente nei soggetti anziani o fragili ²³.

A novembre 2024 è stata introdotta in Italia **Tirzepatide**, il primo agonista settimanale a doppia azione sui recettori del GLP-1 e del GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), entrambi ormoni incretinici prodotti a livello intestinale. L'attivazione combinata di questi due pathway ha mostrato, nei modelli preclinici e clinici, un'efficacia superiore nella regolazione dell'appetito, nel miglioramento del metabolismo glucidico e nella modulazione del trofismo del tessuto adiposo. Questo duplice meccanismo suggerisce un'interazione sinergica con il recettore del GLP-1, potenzialmente più efficace rispetto ai singoli agonisti incretinici. La tirzepatide viene somministrata per via sottocutanea con cadenza settimanale, seguendo uno schema di titolazione progressiva finalizzato a migliorare la tollerabilità, in particolare per gli effetti gastrointestinali. Il trattamento inizia con una dose di 2,5 mg/settimana per le prime 4 settimane, seguita da incrementi di 2,5 mg ogni almeno 4 settimane, fino a raggiungere la dose target di 15 mg/settimana, sulla base della risposta clinica e della tollerabilità individuale. Tale strategia consente un'escalation graduale del dosaggio, ottimizzando l'equilibrio tra efficacia terapeutica e gestione degli eventi avversi. Nel programma di studi clinici SURMOUNT, tirzepatide ha dimostrato un impatto significativo sulla riduzione del peso corporeo, raggiungendo medie di calo ponderale anche superiori al 20% nei pazienti trattati con il dosaggio massimo, avvicinandosi ai risultati tipici della chirurgia bariatrica nei responder. Il SURMOUNT-1 ²⁴, è uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, che ha valutato l'efficacia di tirzepatide nel trattamento dell'obesità e del sovrappeso in soggetti adulti senza diabete mellito. I partecipanti sono stati assegnati a trattamento settimanale con tirzepatide alle dosi di 5 mg, 10 mg o 15 mg, oppure a placebo, per 72 settimane, in associazione a modifiche dello stile di vita. Tirzepatide ha determinato una riduzione media del peso corporeo significativamente superiore al placebo e dose dipendete con:

- -15,0% con 5 mg a 72 settimane
- -19,5% con 10 mg a 72 settimane

- -20,9% con 15 mg a 72 settimane
- contro -3,1% nel gruppo placebo.

Anche in questo studio le percentuali di pazienti che hanno raggiunto percentuali di calo di peso clinicamente rilevanti sono state significativamente superiori nel gruppo farmaco rispetto al placebo come segue:

Perdita di peso	5 mg	10 mg	15 mg	Placebo
≥ 5%	85,1%	88,9%	90,9%	34,5%
≥ 10%	69,5%	79,7%	83,5%	16,5%
≥ 15%	50,9%	67,4%	71,0%	8,0%
≥ 20%	30,0%	50,1%	56,7%	3,1%

Oltre alla perdita di peso, tirzepatide ha determinato miglioramenti clinicamente significativi in diversi parametri metabolici e cardiovascolari come la riduzione della glicemia a digiuno, la diminuzione dei trigliceridi, il miglioramento della steatosi epatica ed una riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa. Oltre a questo, nel gruppo farmaco si è assistito ad un miglioramento della qualità della vita.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati di tipo gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), con incidenza dose-dipendente, ma nella maggior parte dei casi lievi o moderati e gestibili. Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato contenuto, suggerendo una buona tollerabilità complessiva e un'adeguata aderenza terapeutica.

In un sottogruppo di 160 pazienti dello studio, la valutazione della composizione corporea tramite DEXA ha evidenziato una riduzione significativa della massa grassa totale e viscerale, nonché della circonferenza vita, con una riduzione proporzionale della massa magra. Questi dati supportano un effetto favorevole sulla qualità della composizione corporea, mantenendo la massa magra in modo coerente con la perdita di peso complessiva, elemento chiave per la stabilità metabolica e la prevenzione della sarcopenia nei soggetti vulnerabili ²⁵.

Questi dati evidenziano l'efficacia significativa di **semaglutide e tirzepatide** nella gestione del peso corporeo e nel miglioramento delle comorbidità associate all'obesità. La scelta del trattamento dovrebbe

essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, alle comorbidità presenti e alla tollerabilità individuale dei farmaci.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEGLI ANALOGHI DEL GLP-1 OLTRE LA PERDITA DEL PESO

L'introduzione dei GLP-1 RA nella terapia del diabete mellito tipo 2 ha rappresentato un cambio di paradigma nella gestione della patologia, in quanto ha permesso, per la prima volta, di dimostrare un beneficio clinico esteso oltre il semplice controllo glicemico. Storicamente, i trattamenti antidiabetici si erano mostrati efficaci nel ridurre il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia), senza tuttavia dimostrare un impatto favorevole sui grandi eventi cardiovascolari (MACE: infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare), che costituiscono la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Diversi studi cardiovascolari di esito (CVOT), tra cui LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutide), REWIND (dulaglutide) e altri, hanno evidenziato come i GLP-1 RA siano in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, in particolare nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o ad alto rischio cardiovascolare ¹³. Tali risultati hanno ridefinito le priorità terapeutiche, affermando il ruolo di queste molecole non solo come ipoglicemizzanti, ma come farmaci modificanti la prognosi cardiovascolare. Questo effetto si aggiunge ai benefici metabolici ben noti dei GLP-1 RA, che includono miglioramento dell'HbA1c, riduzione del peso corporeo, abbassamento della pressione arteriosa e miglioramento del profilo lipidico, contribuendo ulteriormente alla riduzione del rischio globale nei pazienti con diabete tipo 2. Dopo queste evidenze ormai consolidate rimaneva aperto l'interrogativo se tali benefici potessero estendersi anche a soggetti non diabetici, ma affetti da obesità o sovrappeso, al di là della mera riduzione ponderale.

Lo studio **SELECT** (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or

Obesity)²⁶ ha colmato questa lacuna, fornendo per la prima volta una robusta prova sul beneficio cardiovascolare dei GLP-1 RA in una popolazione non diabetica, ma ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di obesità o sovrappeso, in contesto di prevenzione secondaria. Lo studio SELECT è un trial clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, che ha arruolato oltre 17.000 pazienti adulti (età ≥ 45 anni), con IMC ≥ 27 kg/m², senza diabete, ma con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica (infarto del miocardio, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica). L'obiettivo primario era valutare se semaglutide 2,4 mg somministrato settimanalmente per via sottocutanea potesse ridurre il rischio di MACE (definito come composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al placebo. Dopo un follow-up mediano di circa 39,8 mesi, semaglutide ha determinato una **riduzione del 20% del rischio relativo di MACE** rispetto al placebo (HR 0,80; IC 95% 0,72-0,90; $p < 0,001$), dimostrando un beneficio cardiovascolare indipendente dalla presenza di diabete. Importante sottolineare che questo effetto si è manifestato in modo molto precoce e quindi prima ed oltre la perdita di peso ottenuta con il farmaco (peraltro il calo ponderale medio in questa popolazione è stato del 9.6%), suggerendo meccanismi addizionali fra i quali effetti antinfiammatori, miglioramento della funzione endoteliale, riduzione della pressione arteriosa e miglioramento del profilo lipidico. I risultati dello studio SELECT rappresentano un cambio di paradigma nella gestione del rischio cardiovascolare in pazienti non diabetici con obesità o sovrappeso. In relazione ai risultati dello studio SELECT le linee guida ESC 2024 sulla prevenzione cardiovascolare hanno introdotto un'importante novità riconoscendo l'utilizzo di semaglutide nei soggetti non diabetici con obesità o sovrappeso e preesistente malattia cardiovascolare aterosclerotica²⁷. Per la prima volta, un farmaco anti-obesità viene raccomandato non solo per la riduzione del peso corporeo, ma anche per la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in prevenzione secondaria. L'inserimento di semaglutide

rappresenta un'evoluzione significativa nell'approccio terapeutico al paziente obeso ad alto rischio cardiovascolare, sottolineando l'importanza del trattamento farmacologico dell'obesità come parte integrante della strategia di prevenzione CV²⁸.

A differenza di semaglutide, per **tirzepatide** al momento non sono ancora disponibili dati definitivi sulla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), in quanto lo studio SURMOUNT-MMO (A Study of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity), che è un trial cardiovascolare *event-driven*, ideato proprio per valutare l'effetto della tirzepatide su eventi cardiovascolari in soggetti affetti da obesità e senza diabete, è tuttora in corso. Comunque numerosi studi clinici hanno dimostrato l'elevata efficacia della tirzepatide nel trattamento dell'obesità, con benefici che vanno oltre la riduzione del peso corporeo e si estendono al miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare. In particolare, i trial della serie SURMOUNT²⁴ hanno evidenziato significative riduzioni della pressione arteriosa, dei livelli di trigliceridi, del colesterolo LDL e della circonferenza vita, associati a un marcato calo ponderale. Inoltre, analisi secondarie e sotto-studi suggeriscono effetti favorevoli su marcatori di danno cardiovascolare subclinico, come riduzione della massa ventricolare sinistra, miglioramento della funzione endoteliale e del profilo infiammatorio sistemico²⁹. Infine recenti dati suggeriscono un potenziale ruolo di tirzepatide nella gestione dell'OSAS (sindrome delle apnee ostruttive del sonno) nei pazienti con obesità. Oltre agli effetti ben documentati sulla perdita di peso e sul controllo glicemico, la significativa riduzione della massa grassa viscerale ottenuta con tirzepatide può contribuire a migliorare la pervietà delle vie aeree superiori, riducendo così la severità dell'OSAS³⁰.

IL FUTURO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

Il futuro della terapia farmacologica dell'obesità appare particolarmente promettente, grazie allo

sviluppo di molecole sempre più efficaci e ben tollerate. L'attuale traiettoria della ricerca si concentra in particolare su agonisti multipli, che includono sempre un GLP-1 RA, con l'obiettivo di amplificare la perdita di peso oltre i risultati ottenuti con le terapie attualmente disponibili.

In fase avanzata di sviluppo clinico si trovano i bi-agonisti, come la combinazione di cagrilintide (analogo dell'amilina) e semaglutide³¹, che agiscono sinergicamente per sopprimere l'appetito e prolungare la sazietà. Più recentemente sono entrati in fase III anche i tri-agonisti, attivi simultaneamente sui recettori di GLP-1, GIP e glucagone, come retatrutide³². Questa molecola di nuova generazione non si limita a ridurre l'introito calorico e a migliorare il metabolismo glucidico, ma mira anche a incrementare la spesa energetica e promuovere l'ossidazione lipidica attraverso l'attivazione del recettore del glucagone. I dati preliminari degli studi di fase II sono molto incoraggianti, con perdite di peso potenzialmente superiori al 25% del peso corporeo iniziale e un profilo di sicurezza favorevole, che ha permesso l'avvio degli studi di fase III.

Un'altra molecola promettente è MariTide (mari-debart cafraglutide), attualmente in fase 3 dopo una fase 2 positiva. Si tratta di un peptide coniugato a un anticorpo monoclonale che agisce come **agonista del recettore GLP-1 e antagonista del recettore GIP**. Questa duplice azione, unita alla maggiore stabilità molecolare e alla ridotta clearance renale, consente una

somministrazione prolungata (ogni 2-4 settimane) e un effetto più costante sulla regolazione dell'appetito. Alcuni studi suggeriscono che l'antagonismo del GIP possa potenziare l'efficacia del GLP-1 e migliorare il metabolismo lipidico, con risultati potenzialmente superiori agli attuali agonisti incretinici³³.

In parallelo, sono in corso studi su nuove vie di somministrazione (orale, intranasale) e molecole con meccanismi d'azione misti endocrini e neurali, finalizzate a un controllo centrale più potente del comportamento alimentare. L'orizzonte terapeutico dell'obesità si sta dunque rapidamente ampliando, aprendo la strada a strategie sempre più personalizzate e mirate.

CONCLUSIONI

L'introduzione degli agonisti del recettore GLP-1 nella terapia dell'obesità ha rappresentato una svolta epocale, dimostrando una chiara efficacia nella riduzione dei MACE anche in pazienti non diabetici, al di là della semplice perdita di peso. Queste molecole si impongono oggi come pilastri nella prevenzione cardiovascolare, travalicando i confini tradizionali tra diabetologia, cardiologia e medicina dell'obesità. L'evoluzione della terapia farmacologica dell'obesità ha dunque già trasformato il presente clinico, offrendo un approccio integrato, personalizzabile e centrato sulla riduzione del rischio cardiometabolico su larga scala.

BIBLIOGRAFIA

1. Kesztyüs D, Lampl J, Kesztyüs T. The Weight Problem: Overview of the Most Common Concepts for Body Mass and Fat Distribution and Critical Consideration of Their Usefulness for Risk Assessment and Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(21). DOI: [10.3390/ijerph182111070](https://doi.org/10.3390/ijerph182111070).
2. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45(3): 511-520. DOI: [10.1016/j.ecl.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.004).
3. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020; 192(31): E875-e891. DOI: [10.1503/cmaj.191707](https://doi.org/10.1503/cmaj.191707).
4. 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. *Lancet*. 2024; 403(10431): 1027-1050. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
5. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003; 289(2): 187-193. DOI: [10.1001/jama.289.2.187](https://doi.org/10.1001/jama.289.2.187).
6. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017; 6(2): 187-194. DOI: [10.1007/s13679-017-0262-y](https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y).
7. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(11): 913-921. DOI: [10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0).

8. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nature Medicine*. 2024; 30(9): 2395-2399. DOI: [10.1038/s41591-024-03095-3](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3).
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S102-138. DOI: [10.1161/01.cir.000.437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161/01.cir.000.437739.71477.ee).
10. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *Jama*. 2013; 310(22): 2416-2425. DOI: [10.1001/jama.2013.280928](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280928).
11. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6): 402-424. DOI: [10.1159/000442721](https://doi.org/10.1159/000442721).
12. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(6): 523-530. DOI: [10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x).
13. Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: A review. *Obes Rev*. 2021; 22(1): e13112. DOI: [10.1111/obr.13112](https://doi.org/10.1111/obr.13112).
14. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007; 370(9600): 1706-1713. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61721-8).
15. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *Bmj*. 2007; 335(7631): 1194-1199. DOI: [10.1136/bmj.39385.413113.25](https://doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25).
16. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9741): 595-605. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4).
17. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016; 315(10): 990-1004. DOI: [10.1001/jama.2016.1558](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558).
18. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019; 30: 72-130. DOI: [10.1016/j.molmet.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010).
19. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87(4): 1409-1439. DOI: [10.1152/physrev.00034.2006](https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006).
20. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 11-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892).
21. Ferrari F, Fierabracci P, Salvetti G, et al. Weight loss effect of liraglutide in real-life: the experience of a single Italian obesity center. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(12): 1779-1785. DOI: [10.1007/s40618-020-01334-1](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01334-1).
22. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989-1002. DOI: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183).
23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Impact of Semaglutide on Body Composition in Adults With Overweight or Obesity: Exploratory Analysis of the STEP 1 Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2021; 5 (Supplement_1): A16-A17. doi: [10.1210/jendso/bvab048.030](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.030).
24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205-216. DOI: [10.1056/NEJMoa2206038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038).
25. Look M, Dunn JP, Kushner RF, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 2025; 27(5): 2720-2729. DOI: [10.1111/dom.16275](https://doi.org/10.1111/dom.16275).
26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023; 389(24): 2221-2232. DOI: [10.1056/NEJMoa2307563](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563).
27. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024; 45(36): 3415-3537. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177).
28. Basolo A, Fierabracci P, Salvetti G, Santini F. Comment on: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47(5): 1047-1049. DOI: [10.1007/s40618-023-02290-2](https://doi.org/10.1007/s40618-023-02290-2).
29. Kramer CM, Borlaug BA, Zile MR, et al. Tirzepatide Reduces LV Mass and Paracardiac Adipose Tissue in Obesity-Related Heart Failure: SUMMIT CMR Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2025; 85(7): 699-706. DOI: [10.1016/j.jacc.2024.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.001).
30. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024; 391(13): 1193-1205. DOI: [10.1056/NEJMoa2404881](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881).
31. Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2502081](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502081).
32. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023; 389(6): 514-526. DOI: [10.1056/NEJMoa2301972](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972).
33. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, et al. Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2504214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504214).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Guido Salvetti

E-mail: g.salvetti@int.med.unipi.it