

Università
di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea
Dipartimento di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

"Differenti strategie terapeutiche nell'obesità: risposta ponderale, composizione corporea e possibili determinanti di efficacia"

Relatrice:
Chiar.ma Prof.ssa Mara Boschetti

Candidato:
Luca Alghisi

Correlatrice:
Chiar.ma Dott.ssa Ilaria Patelli

Anno accademico 2025/2026

1. Introduzione **1**

1.1 Obesità **1**

1.1.1 Epidemiologia e impatto sociale dell'obesità 3
1.1.2 Cause 8
1.1.3 I rischi 10
1.1.4 Complicanze dell'obesità 11
1.1.5 Prevenzione 13
1.1.6 Strategie individuali di prevenzione 14
1.1.7 L'importanza dell'ambiente e delle politiche pubbliche 14

1.2 Meccanismi fisiopatologici **15**

1.2.1 Microbiota intestinale 15
1.2.2 Il ruolo della genetica 18
1.2.3 Modificazioni epigenetiche 20

1.3 Terapie dell'obesità **23**

1.3.1 Terapia non farmacologica 23
1.3.2 Terapia chirurgica 25
1.3.3 Terapia farmacologica 27

1.4 GLP-1 agonisti **29**

1.4.1 Meccanismi d'azione del GLP-1 29
1.4.2 Ruolo del GLP-1 nel dispendio energetico 32
1.4.3 Liraglutide nel trattamento dell'obesità 33
1.4.4 Semaglutide e la nuova formulazione orale 35
1.4.5 Tirzepatide: il duplice agonista GLP-1/GIP nella gestione dell'obesità 37
1.4.6 Orfoglipron: il nuovo GLP-1A non peptidico 38
1.4.7 Effetto farmacologico sulla ricomposizione corporea 40
1.4.8 Mantenimento del peso corporeo post-terapia 41
1.4.9 Effetti cardiovascolari ed epatici dei GLP-1A 42

2. Obiettivi studio **44**
3. Materiali e metodi **46**

3.1 Disegno dello studio **46**
3.2 Strategie terapeutiche e popolazione analitica **47**
3.3 Variabili cliniche, antropometriche e bioimpedenziometriche **48**
3.4 Definizione degli endpoint **51**
3.5 Analisi descrittiva e rappresentazione grafica **51**
3.6 Confronto tra strategie terapeutiche **51**
3.7 Analisi dei predittori basali **52**
3.8 Analisi delle sottopopolazioni **53**
3.9 Analisi della dose di semaglutide **54**
3.10 Identificazione degli outlier e controllo di qualità **54**
3.11 Software e soglia di significatività **55**

4. Risultati **56**

4.1 Popolazione e disponibilità del follow-up **56**
4.2 Traiettorie individuali e variabilità della risposta **57**
4.3 Confronto tra dieta e semaglutide **59**
4.4 Tirzepatide e dieta chetogenica rispetto alla dieta **61**
4.5 Predittori basali della risposta **63**
4.6 Analisi delle sottopopolazioni **65**
4.7 Dosaggio di semaglutide **67**
4.8 Outlier e profili individuali incongrui **68**

5. Discussione **69**

5.1 Sintesi dei principali risultati **69**
5.2 Eterogeneità della risposta **70**
5.3 Dieta e semaglutide **71**
5.4 Tirzepatide e dieta chetogenica **72**
5.5 Composizione corporea **73**
5.6 Predittori basali **74**
5.7 Analisi delle sottopopolazioni **76**
5.8 Dose di semaglutide **77**
5.9 Follow-up, dati mancanti e validità **78**
5.10 Implicazioni cliniche **79**
5.11 Punti di forza **80**
5.12 Limiti dello studio **81**

6. Conclusione **83**
7. *Bibliografia* **84**

1. Introduzione

1.1 Obesità

L'obesità è stata riconosciuta come malattia per la prima volta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1948 e, ad oggi, è definita come una malattia cronica, recidivante e progressiva di tipo sistemico, caratterizzata da un eccesso o da una disfunzione del tessuto adiposo, che compromette la salute attraverso alterazioni strutturali, fisiologiche e metaboliche degli organi e dei tessuti. Il sovrappeso è invece definito come una condizione caratterizzata da depositi eccessivi di grasso, che può sfociare in obesità, con decorso cronico e imprevedibile, e compromettere la salute del paziente[1]

Complesse interazioni tra fattori genetici, neurobiologici, fisiologici, comportamentali e ambientali contribuiscono al suo sviluppo, che può manifestarsi come adiposità centrale o viscerale, ossia un eccessivo accumulo di grasso metabolicamente attivo intorno agli organi addominali. Nella ricerca e nella pratica clinica, l'obesità è stata studiata a lungo attraverso l'indice di massa corporea (BMI), che ha preso campo grazie alla sua forte correlazione con l'eccesso di adiposità e con lo stato di salute generale dell'organismo. Gli studi epidemiologici, infatti, hanno messo in evidenza un'associazione costante tra valori di BMI elevati e un maggiore rischio di sviluppare numerose malattie, tra cui il diabete, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari[2], nonché di complicanze che coinvolgono la salute ossea, la riproduzione e l'aumento del rischio di alcuni tumori. In contemporanea, può compromettere la qualità della vita, influenzando aspetti come il sonno e la mobilità.[3]

Il BMI esprime il rapporto tra il peso corporeo e il quadrato dell'altezza (BMI = peso (kg) / altezza (m^2)).

L'OMS definisce un individuo normopeso come BMI ≥ 18,5 kg/m^2 e < 25 kg/m^2, sottopeso se < 18,5 kg/m^2, in sovrappeso se ≥ 25 kg/m^2 e obeso se ≥ 30 kg/m^2. Nonostante il BMI sia semplice da calcolare e applicare, pur essendo correlato per circa il 60% con la quantità di grasso corporeo, non ne misura direttamente né la quantità né la distribuzione corporea e, pertanto, non fornisce un quadro completo che permetta di valutare le percentuali di massa grassa, massa magra, massa scheletrica, VAT e angolo di fase; per questo motivo si rendono necessarie ulteriori misurazioni, utilizzando risorse come la bioimpedenziometria e la circonferenza vita, fondamentali nella diagnosi di obesità.[4] [3]

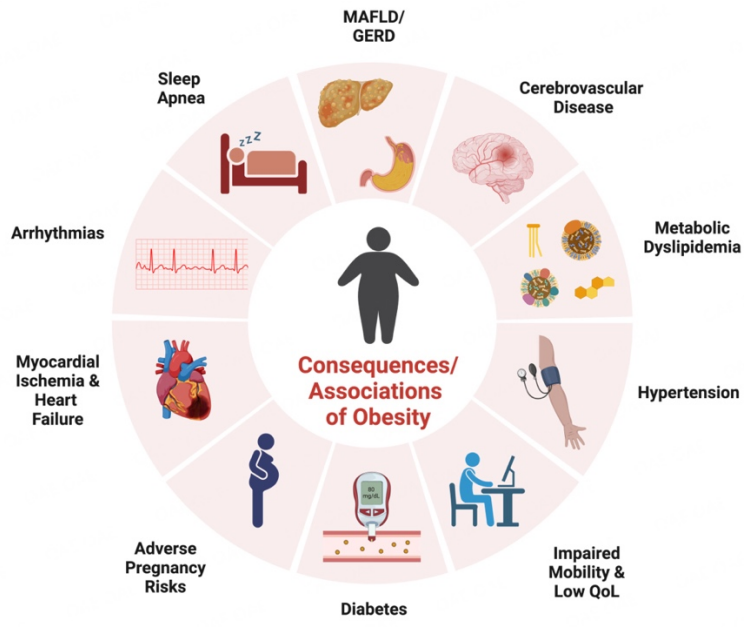


Figura 1: diagramma delle conseguenze dell'obesità[1]

[1] *Emory University, CC-BY-SA. MAFLD/GERD: Malattia del fegato grasso associata a disfunzione metabolica/Malattia da reflusso gastroesofageo; QoL: Qualità della vita.*

Quando il grasso in eccesso si localizza soprattutto a livello addominale, si parla di obesità addominale, una condizione che comporta la comparsa di depositi di grasso viscerale e lo sviluppo concomitante di cellule adipose ingrossate e disfunzionali (adiposopatia o grasso malato).[5]

Il tessuto adiposo disfunzionale rilascia biomarcatori pro-infiammatori tra cui prostaglandine, proteina C-reattiva (PCR) e citochine come le interleuchine (ad esempio IL-6), il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α) e la leptina. Con il peggioramento del quadro clinico si osserva anche una riduzione dei livelli di adiponectina, un'adipochina ad azione antiaterosclerotica. I mediatori infiammatori rilasciati dal tessuto adiposo contribuiscono allo sviluppo di patologie come il diabete di tipo 2, l'iperlipidemia e le malattie cardiovascolari. La definizione e le linee guida sull'obesità addominale non sono standardizzate e differiscono tra l'OMS, l'IDF (International Diabetes Federation) e l'AHA (American Heart Association).[5]

1.1.1 Epidemiologia e impatto sociale dell'obesità

Nel 2022, 2,5 miliardi di adulti di età pari o superiore a 18 anni erano in sovrappeso, di cui oltre 890 milioni affetti da obesità. Ciò corrisponde al 43% degli adulti di età pari o superiore a 18 anni (43% degli uomini e 44% delle donne), con un aumento significativo rispetto al 1990, quando il dato era pari al 25%. La prevalenza del sovrappeso variava a seconda della regione: dal 31% nelle regioni del Sud-Est asiatico e dell'Africa al 67% in America. Nel 2022, si è stimato che 37 milioni di bambini sotto i 5 anni fossero in sovrappeso, mentre nella fascia d'età 5-19 anni si sfiorano i 390 milioni.[6]

Nonostante fossero storicamente considerati una problematica dei paesi ad alto reddito, il sovrappeso e l'obesità sono in rapido aumento anche nei paesi a reddito medio-basso. In Africa, infatti, è evidente che la percentuale di bambini sotto i 5 anni in sovrappeso è aumentata di quasi il 23% negli anni 2000. La prevalenza di sovrappeso e obesità in questa fascia d'età è aumentata significativamente, passando dall'8% nel 1990 al 20% nel 2022. L'aumento ha interessato sia le ragazze che i ragazzi: nel 2022, rispettivamente il 19% e il 21% erano in sovrappeso; l'obesità ha riguardato l'8% della stessa fascia di età, pari a 160 milioni di giovani[6].

Il World Obesity Atlas del 2024 ha fornito dati importanti e ha definito con il termine "*high BMI"* tutte le condizioni di sovrappeso e obesità (BMI > 25 kg/m²). Inoltre, ha mostrato che, nel caso in cui non vengano adottate strategie preventive e interventistiche efficaci, nel 2035 si assisterà a un marcato aumento degli adulti con BMI elevato, fino a raggiungere i 3,3 miliardi, contro i 2,2 miliardi del 2020, passando quindi dal 42% al 54% della popolazione mondiale.

Per quanto riguarda i dati relativi alla fascia d'età compresa tra i 5 e i 19 anni, indicano che la frazione con "high BMI" passerebbe dal 22% (circa 430 milioni di giovani nel 2020) al 39% nel 2035, pari a 770 milioni di soggetti. La classifica dei Paesi con i livelli di BMI più elevati evidenzia un quadro critico per alcuni stati insulari del Pacifico e del Medio Oriente. Nel 2020 Tonga, Samoa, Stati Uniti, Malta, Kuwait, Nuova Zelanda e Australia presentavano proporzioni di uomini con elevato BMI comprese tra il 76% e l'80%, mentre per le donne Tonga e Samoa raggiungevano rispettivamente l'87% e l'86%. Anche paesi come la Spagna, la Grecia e il Regno Unito riportavano valori superiori al 70% tra gli uomini.[7]

	Proportion of men with high BMI		Proportion of women with high BMI
Tonga	80%	Tonga	87%
Samoa	79%	Samoa	86%
United States	79%	Kuwait	79%
Malta	78%	Jordan	78%
Kuwait	77%	Saudi Arabia	78%
New Zealand	76%	Qatar	77%
Australia	76%	Turkey	76%
Israel	76%	Libya	75%

Figura 2: paesi con la più alta proporzione di uomini e donne adulti che vivono con un BMI elevato nel 2020 [2]

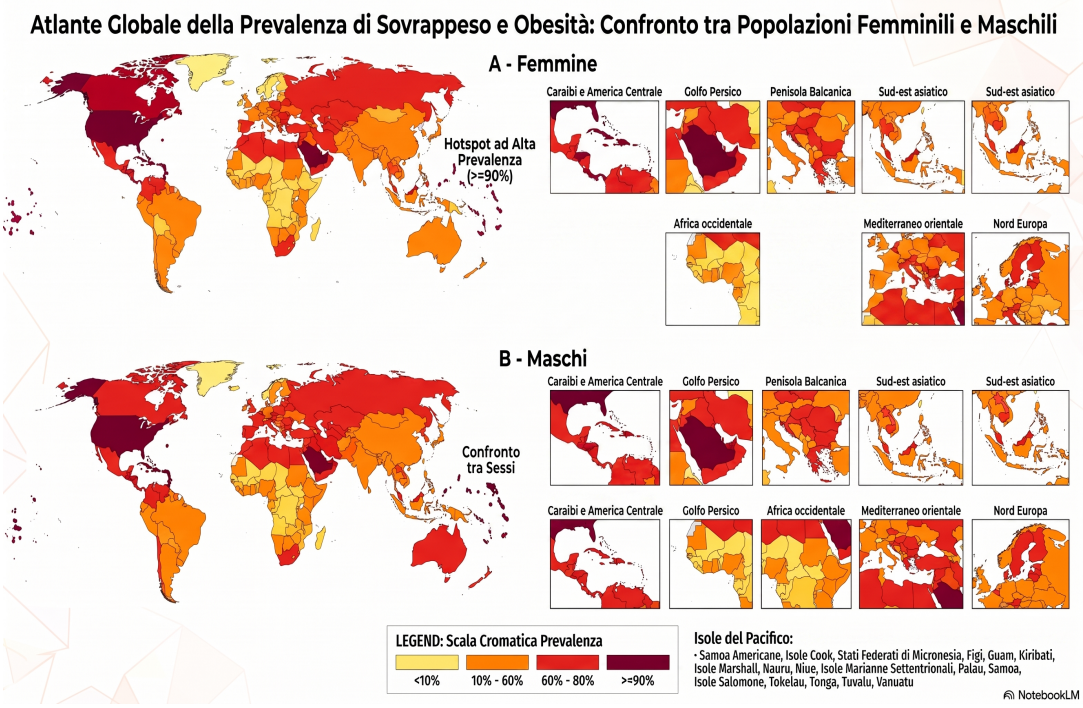


Figura 3 Prevalenza globale di sovrappeso e obesità negli adulti per sesso, 2022:[3]

[2] *World Obesity Federation, 2023b*

[3] *Adattato da: NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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.*

L’aumento del sovrappeso e dell’obesità che colpisce la popolazione pediatrica si correla a un incremento delle manifestazioni presintomatiche di malattie croniche non trasmissibili (NCDs). Si stima che nel 2020 decine di milioni di bambini e adolescenti presentassero iperglicemia, ipertensione arteriosa o bassi livelli di colesterolo HDL, in presenza di un BMI elevato.[7]

Le proiezioni al 2035 mostrano che circa 27 milioni di bambini potrebbero presentare iperglicemia, 68 milioni ipertensione arteriosa e 76 milioni ridotti livelli di HDL, tutti fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari nell’età adulta. Questi dati mostrano che una percentuale crescente di minori potrebbe essere esposta a dismetabolismi glucidici e lipidici e a danno vascolare subclinico, anticipando così l’età di manifestazione delle NCDs. La situazione si rende ancora più preoccupante poiché la maggior parte dei bambini affetti da queste problematiche risiederebbe in Paesi a reddito medio, dove l’accesso a programmi di screening, diagnosi e trattamento dell’obesità è spesso limitato[7].

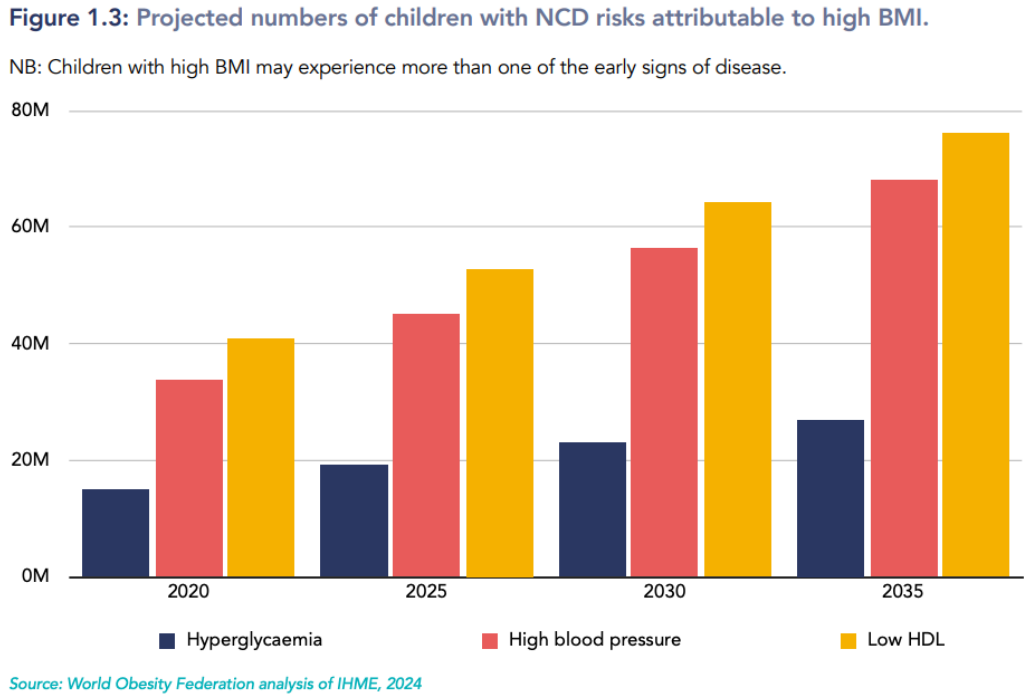


Figura 4: Numeri previsti di bambini a rischio di malattie non trasmissibili attribuibili a un BMI elevato[4]

Il sovrappeso e l'obesità non rappresentano solo un problema di salute individuale e pubblica, ma anche un'importante minaccia per l'economia dei paesi e per le finanze dei singoli cittadini. Questi, infatti, essendo correlati a malattie croniche ad elevato costo assistenziale, tra cui il diabete, il cancro e le malattie cardiovascolari, determinano un incremento non trascurabile della spesa sanitaria[8].

Il sovrappeso e le malattie croniche ad esso associate intaccano negativamente la produttività lavorativa del paese: gli individui affetti da almeno una malattia cronica hanno l'8% di probabilità in meno di trovare un impiego l'anno successivo e, se occupati, hanno maggiori probabilità di assentarsi o di essere meno produttivi. Analogamente, i bambini in sovrappeso presentano un peggiorato rendimento

[4] *World Obesity Federation analysis of IHME, 2024*

scolastico e maggiori probabilità di raggiungere livelli di istruzione inferiori in futuro, favorendo, nel lungo periodo, la riduzione del capitale umano disponibile[8].

Tutti questi fattori concorrono ad abbassare il benessere sociale e l'economia dei paesi, determinando un onere economico complessivo legato al sovrappeso che varia dall'1,6% al 5,3% del PIL, a seconda del paese.[8]

1.1.2 Cause

Le cause dell'obesità sono complesse, interconnesse e riconducibili a fattori modificabili e non modificabili.

Fattori non modificabili:

- Genetica: consente di individuare tre forme principali di obesità: monogenica, poligenica e sindromica. L'obesità monogenica è dovuta a una mutazione o a una carenza di un singolo gene, coinvolto soprattutto nella via leptina-melanocortina. L'obesità poligenica è causata dalla presenza di più varianti geniche, con effetto cumulativo e in grado di aumentare la suscettibilità individuale all'aumento di peso in relazione a un ambiente obesogeno. Il terzo tipo è l'obesità sindromica, spesso associata a segni clinici come dismorfismi, ritardo psicomotorio e difetti d'organo e può essere accompagnata o meno da una sindrome da malformazione congenita.[9]
- La via leptina-melanocortina: è coinvolta in altre rare cause di obesità non genetica, meglio descritte come obesità ipotalamica, la quale origina da un cambiamento anatomico a livello dell'ipotalamo (di solito a carico dei nuclei ventromediale e arcuato) come accade analogamente nei tumori intracranici.[9]

Fattori modificabili:

- Epigenetica: sono quei cambiamenti che modificano l'espressione genica e che vengono acquisiti attraverso l'interazione con l'ambiente.[9]
- Inattività fisica: In uno studio condotto su 109.000 persone nell'UK Biobank e riportato da Masood et al., è stata analizzata la relazione tra l'attività fisica e il punteggio di rischio genetico per l'obesità, evidenziando che una maggiore attività fisica riduce in modo non trascurabile il rischio di obesità. Infatti, coloro con punteggi di rischio genetico più elevati hanno tratto i maggiori benefici, nonostante un esercizio fisico leggero.[9]
- Assunzione calorica eccessiva: l'ipotesi che un disallineamento tra le calorie introdotte e l'energia spesa fosse alla base dell'obesità ha rappresentato per anni il dogma centrale. Se questo modello energetico fosse vero, allora fare più esercizio e mangiare meno dovrebbero funzionare per tutta la popolazione. Tuttavia, non è così. Molti esperti ritengono che la fisiopatologia dell'obesità sia più complessa e che, oltre al meccanismo intrinseco dell'obesità, sia necessario attribuire un ruolo importante anche alle influenze esterne, come la rapida diffusione delle catene di fast food, dei menù a prezzo fisso, delle bevande di grandi dimensioni e della facile reperibilità di cibi ultraprocessati a basso costo.[9]
- L'ambiente intrauterino: è noto da tempo che l'obesità materna rappresenta il principale fattore di rischio per l'obesità infantile.[9]

  Uno studio prospettico condotto presso l'Università di Southampton e riportato da Moon et al. ha dimostrato che esiste una forte associazione tra l'adiposità delle madri e quella delle figlie, ma non tra quella dei figli maschi.[10]

- Fattori post-natali: come la durata del sonno, il consumo di droghe, le condizioni mediche, lo status socioeconomico, lo stress psicosociale e il microbioma intestinale.[9]

1.1.3 I rischi

L'epidemia di obesità, associata a un marcato aumento della mortalità, sta minacciando oltre un secolo di progressi nell'aspettativa di vita ed è oggi un fattore determinante della ridotta longevità nei paesi ad alto reddito. Si è reso evidente che quanto più recente è l'anno di nascita, tanto maggiore è l'effetto dell'obesità sui tassi di mortalità. Negli Stati Uniti si stima che i decessi annui attribuibili all'obesità raggiungano 280.000. Le persone di età compresa tra 35 e 59 anni con obesità severa, cioè con un BMI di 40-50 kg/m², hanno una probabilità 5 volte maggiore di morire per cardiopatia ischemica, un rischio 6,5 volte maggiore di morire per ictus e un rischio 22,5 volte maggiore di morire per diabete rispetto ai coetanei con BMI inferiore. L'impatto dell'obesità severa sulla salute è così rilevante che la speranza di vita mediana delle persone colpite si riduce di circa 8-10 anni. I ricercatori hanno identificato otto malattie primarie legate alla disfunzione metabolica, e l'obesità è un indicatore di rischio per tutte. Infatti, queste otto malattie primarie legate all'obesità rappresentano il 75% dei costi sanitari negli Stati Uniti.[11]

Sul piano economico l'epidemia di obesità sta avendo un impatto significativo. Se non si interviene tempestivamente, entro il 2060 si prevede che l'impatto economico dell'obesità raggiungerà il 3,29% del PIL globale. L'aumento maggiore sarà concentrato nei paesi con minori risorse, con un quadruplicamento dei costi totali tra

il 2019 e il 2060 per i paesi ad alto reddito, mentre nei paesi a basso e medio reddito l'aumento sarà da 12 a 25 volte superiore.[12]

Ridurre la prevalenza prevista dell'obesità del 5% all'anno rispetto alle tendenze attuali, o mantenerla ai livelli del 2019, si tradurrebbe in una riduzione media annua dei costi pari, rispettivamente, a 429 miliardi di dollari o a 2.201 miliardi di dollari tra il 2020 e il 2060 a livello globale[12].

1.1.4 Complicanze dell'obesità

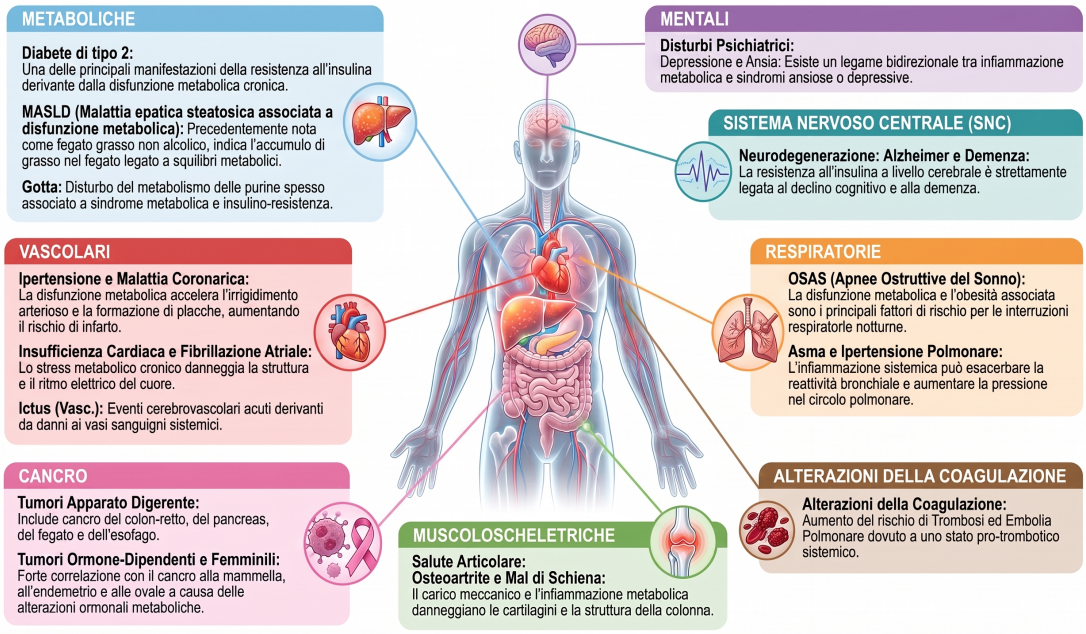


Figura 5: impatto sistemico dell'obesità[5]

L'obesità è associata a un ampio spettro di conseguenze cliniche e rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione di numerose patologie croniche. In particolare, l'eccesso adiposo contribuisce all'insorgenza di alterazioni metaboliche e cardiovascolari, di complicanze muscoloscheletriche e respiratorie,

[5] *la figura è stata prodotta in originale dal candidato utilizzando NotebookLM e non è soggetta a copyright.*

nonché di alcune neoplasie, esercitando inoltre un impatto negativo sulla salute psicologica e sulla qualità della vita.[3]

Il rischio individuale di sviluppare tali complicanze non è spiegato unicamente dalla quantità totale di grasso, bensì dalle sue anomalie funzionali, che si manifestano come ipertrofia adipocitaria, ridotta capacità espansiva del sottocute, deposizione ectopica (ad esempio a livello epatico viscerale), ipossia e infiammazione cronica.[13]

Tra le complicanze metaboliche, il diabete di tipo 2 rappresenta il quadro clinico maggiormente associato all'obesità, poiché quest'ultima favorisce l'insorgenza di insulino-resistenza da parte del muscolo, del fegato e del tessuto adiposo e il conseguente deterioramento della funzione pancreatica beta-cellulare. Contemporaneamente si sviluppa una dislipidemia aterogena per l'aumento dei trigliceridi e del LDL (Low Density Lipoprotein) e la riduzione dell'HDL (High Density Lipoprotein), con conseguente aumento del rischio di eventi cardiovascolari.[13]

L'aumento di peso, inoltre, causa un sovraccarico emodinamico, con conseguente dilatazione del volume plasmatico, della gittata cardiaca e della pressione di riempimento, contribuendo al rimodellamento ventricolare e favorendo l'insorgenza di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata. L'unione di questi fattori accelera il processo aterosclerotico, il che giustifica l'aumentata frequenza di eventi coronarici e cerebrovascolari nelle persone con obesità severa. [13]

Anche la pressione arteriosa risente dell'aumento di peso, aumentando parallelamente al BMI; si stima che per ogni aumento ponderale di 10 kg, la pressione salga di 2-3 mmHg. Il sovrappeso e l'obesità si rendono responsabili di circa il 55% dei casi di ipertensione arteriosa e le cause riconducibili a questa correlazione sono molteplici, tra cui: incremento del riassorbimento di sodio a livello del tubulo renale, ipertono

simpatico correlato all'iperleptinemia, all'iperinsulinemia e all'attivazione del sistema renina/angiotensina/aldosterone, per l'aumentata produzione di angiotensinogeno da parte del tessuto adiposo.[13]

Tra le complicanze respiratorie, la sindrome delle apnee notturne è la più frequente nei pazienti obesi e in sovrappeso. La sua insorgenza è favorita dalla deposizione di tessuto adiposo a livello del collo e delle vie aeree superiori, che causa il collasso faringeo e determina ipossia intermittente, a sua volta responsabile di frammentazione del sonno, sonnolenza diurna, disturbi cognitivi e incremento del rischio cardiovascolare.[14]

L'eccesso di peso, inoltre, grava sulle grandi articolazioni, aumentando il rischio di sviluppare osteoartrosi, mentre l'infiammazione cronica dovuta alla disfunzione adiposa contribuisce alla degenerazione cartilaginea e al dolore muscoloscheletrico cronico.[14]

Dal punto di vista oncologico, alterazioni come l'iperinsulinemia, l'aumento di IGF-1, l'eccesso di estrogeni derivanti dall'aromatizzazione periferica, lo stato infiammatorio cronico e le alterazioni delle adipocitochine aumentano il rischio di sviluppare numerosi tumori, tra cui i carcinomi della mammella, dell'endometrio e del tratto gastrointestinale, nonché alcuni tumori ematologici.[14]

Sul versante neurologico e psichiatrico, l'obesità è caratterizzata da un aumentato rischio di depressione, di disturbi d'ansia e di compromissione della qualità della vita. Alla deflessione del tono dell'umore concorrono lo stigma legato al peso, le esperienze di discriminazione e la ridotta autostima, ma non vanno trascurate anche le alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la modifica dei segnali neuroendocrini provenienti dal tessuto adiposo.[14]

1.1.5 Prevenzione

Il sovrappeso e l'obesità sono ampiamente prevenibili e gestibili; per questo motivo è necessario attuare strategie per invertire la loro tendenza in continua crescita. Ciò è possibile solo con una stretta collaborazione tra professionisti sanitari, politiche assistenziali e sociali e la stessa compliance del paziente.[1]

1.1.6 Strategie individuali di prevenzione

La prevenzione dell'obesità si fonda sull'adozione di abitudini salutari nell'ambiente familiare e domestico e si articola principalmente in tre ambiti interconnessi: alimentazione, attività fisica e benessere psicosociale.[15]

Il primo comprende la promozione di un'alimentazione equilibrata, la riduzione del consumo di zuccheri e di bevande zuccherate, la limitazione degli alimenti da fast food e la condivisione regolare dei pasti in famiglia.

Il secondo prevede il mantenimento di adeguati livelli di attività fisica e la riduzione dei comportamenti sedentari, compreso il tempo trascorso davanti agli schermi.

Infine, la promozione di un ambiente domestico sereno e supportivo, associata a una corretta gestione dello stress e a routine regolari di sonno e di alimentazione, può favorire il consolidamento di comportamenti protettivi nei confronti dell'aumento ponderale. In questa prospettiva, la prevenzione deve essere intesa come un processo familiare e continuativo, capace di promuovere abitudini salutari fin dall'infanzia e di mantenerle nel corso della vita.[15]

1.1.7 L'importanza dell'ambiente e delle politiche pubbliche

L'epidemia di obesità non può essere affrontata solo con interventi sul singolo, ma richiede un profondo cambiamento dell'ambiente obesogeno e un insieme coerente di politiche pubbliche. Elementi come la rapida urbanizzazione e la maggiore

disponibilità di cibi ultraprocessati ad alto contenuto calorico hanno reso più facile ed economico assumere calorie in eccesso e molto più complesso praticare quotidianamente attività fisica, soprattutto in contesti socioeconomici svantaggiati.[16]

Per questo motivo, le politiche di salute pubblica che agiscono sui prezzi, sulla disponibilità e sul marketing svolgono un ruolo centrale, promuovendo la tassazione delle bevande zuccherate, i sussidi e le agevolazioni fiscali per gli alimenti sani, le restrizioni alla pubblicità dei cibi ad alto contenuto di zuccheri, sale e grassi rivolta ai bambini e l'adozione di etichette nutrizionali chiare sul fronte-pacco per guidare le scelte dei consumatori. Non meno importante è intervenire anche sull'ambiente costruito, puntando a una pianificazione urbana che favorisca il movimento e l'attività fisica e disincentivi la sedentarietà, trasformando l'ambiente da "obesogeno" a "salutogeno" e rendendo le scelte salutari più convenienti e accessibili.[16]

1.2 Meccanismi fisiopatologici

Le attuali raccomandazioni per la gestione dell'obesità si basano sui meccanismi fisiopatologici ritenuti alla base di tale condizione.[3]

Alla base del suo sviluppo si pensa che ci sia un disequilibrio tra l'introito calorico e il consumo, che però da solo non è sufficiente a spiegare l'estrema eterogeneità clinica osservata nella popolazione.[17]

Per questo motivo, l'obesità è stata definita come una condizione multifattoriale che origina dall'interazione di modificazioni genetiche ed epigenetiche, ambientali, neuroendocrine, comportamentali, enteriche e metaboliche, le quali contribuiscono in modo variabile a determinare il fenotipo obesità nel singolo individuo.[17]

1.2.1 Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale nell'individuo sano svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio metabolico attraverso processi quali il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, la sintesi di vitamine e amminoacidi, la proliferazione delle cellule epiteliali, la protezione contro i patogeni mediante la regolazione del sistema immunitario e la modulazione ormonale. La sua eterogeneità e la sua stabilità sono considerate caratteristiche fondamentali dell'eubiosi, mentre una riduzione della diversità e della resilienza è correlata all'insorgenza di condizioni patologiche, tra cui l'obesità.[18]

Sempre più evidenze dimostrano che le variazioni del microbiota intestinale sono alla base di alterazioni nel peso e nel metabolismo dell'ospite, studiando infatti il microbiota intestinale di topi maschi privi di germi della microflora intestinale, questi presentavano il 42% in meno di grasso corporeo totale, pur consumando il 29% in più di cibo al giorno.

Tuttavia, dopo la colonizzazione microbica del cieco, il grasso corporeo totale di questi topi aumentava del 57%, la massa corporea magra diminuiva del 7% e l'assunzione giornaliera di cibo si riduceva del 27%. Nel successivo follow-up è stato osservato che queste alterazioni derivavano da una riduzione del metabolismo, accompagnata da un aumento della deposizione di tessuto adiposo; inoltre, dopo la colonizzazione microbica, la densità capillare nei villi dell'intestino tenue distale aumentava del 25%.[19]

L'infiammazione cronica di basso grado rappresenta uno dei meccanismi principali attraverso i quali il microbiota può contribuire a instaurare obesità: l'aumento dell'endotossina LPS (lipopolisaccaride), in condizioni di alterata permeabilità

intestinale, attiva TLR4 e induce una cascata infiammatoria mediata da NF-kB, favorendo insulino-resistenza e disfunzione metabolica.[20]

Oltre all'infiammazione, il microbiota influenza anche la quantità di energia che è possibile estrarre dagli alimenti, infatti, alcuni profili microbici definiti "obesogeni" sono più efficienti nel metabolizzare carboidrati complessi e sintetizzare acidi grassi a catena corta (SCFA), che in eccesso possono causare un maggiore assorbimento calorico e un maggiore accumulo di grasso.[20]

Un ulteriore meccanismo è la modulazione dell'appetito centrale attraverso l'asse intestino-cervello, in cui il microbiota comunica con il sistema nervoso centrale, influenzando la produzione di neuromodulatori e ormoni intestinali, tra cui il neuropeptide YY e il GLP-1, entrambi coinvolti nella regolazione della sazietà e della motilità gastrica. Nei pazienti obesi, i livelli di queste molecole sono spesso ridotti, mentre il microbiota può contribuire a modificarne l'espressione, regolando l'assunzione di cibo.[18]

Infine, il microbiota contribuisce alla regolazione del ritmo circadiano. La composizione microbica varia in modo diurno e influenza geni e vie metaboliche coinvolti nell'assorbimento e nell'immagazzinamento dei lipidi; per questo motivo, la disorganizzazione dei ritmi sonno-veglia e alimentari può, a sua volta, alterare il microbiota, creando un circolo vizioso che favorisce l'aumento dell'introito calorico, la disbiosi e l'accumulo adiposo. [18]

Alla luce di queste evidenze, la modulazione del microbiota intestinale si profilerebbe, sul piano teorico, come una promettente strategia terapeutica per l'obesità, nonostante le evidenze cliniche disponibili siano ancora limitate e, al momento, non sufficienti a

definire con precisione l'efficacia, la sicurezza e i meccanismi d'azione di tali interventi.[20]

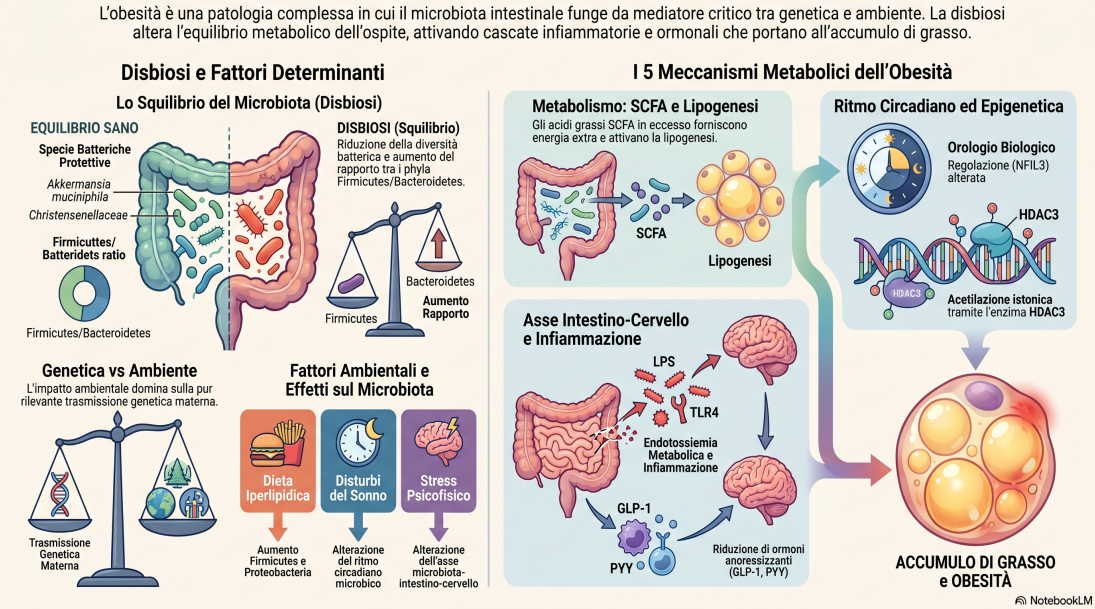


Figura 6: il ruolo del microbiota nella fisiopatologia dell'obesità[6]

1.2.2 Il ruolo della genetica

Lo sviluppo delle nuove tecnologie per l'analisi genetica, come il GWAS (Genome-Wide Association Study) e il NGS (Next Generation Sequencing), ha permesso di identificare oltre 500 geni associati all'insorgenza dell'obesità e 127 loci con linkage dimostrato.[21]

[6] *la figura è stata prodotta in originale dal candidato utilizzando NotebookLM e non è soggetta a copyright*

Sulla base di queste evidenze, è stato possibile suddividere la genetica dell'obesità in tre categorie principali: obesità sindromica mendeliana, obesità monogenica non sindromica e obesità poligenica.[22]

Sebbene i disturbi monogenici siano particolarmente rari, almeno il 10% dei bambini con obesità grave presenta mutazioni monogeniche che ne determinano la condizione. I geni più frequentemente interessati sono: il gene POMC (pro-opiomelanocortina), il gene PCSK-1 (pro-proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1), il gene che codifica per la leptina e il suo recettore, il gene NPY (neuropeptide Y), i recettori della grelina MC3R e MC4R, e Sim1.

Il gene POMC, ad esempio, svolge un ruolo fondamentale nella soppressione dell'appetito generando α-, β- e γ-MSH e ACTH sotto il controllo dei recettori MC3 e MC4, che a loro volta inibiscono l'appetito.[22]

L'obesità sindromica,invece, è una forma caratterizzata dalla comparsa precoce di eccessiva adiposità associata ad altre manifestazioni cliniche indipendenti, quali alterazioni dello sviluppo cognitivo, dismorfismi, anomalie endocrine e alterazioni organo-specifiche. Tra le principali forme rientrano la sindrome di Prader-Willi con perdita della regione paterna 15q11–q13 (microdelezione SNORD116 o difetto di imprinting), la sindrome di Bardet-Biedl con mutazioni in oltre 20 geni BBS (ad esempio, BBS1, BBS10) a trasmissione autosomica recessiva, la sindrome di Alstrom con mutazioni si ALMS1 anch'essa a trasmissione autosomica recessiva, la sindrome WAGR con delezione in 11p13, inclusi WT1 e PAX6 ad insorgenza sporadica (de novo), la sindrome dell'X fragile con Espansione del trinucleotide CGG di FMR1 a trasmissione dominante legato al cromosoma X e la Osteodistrofia Ereditaria di

Albright (AHO) che presenta la mutazione del gene GNAS che influenza il modello di imprinting.[23]

L'obesità poligenica, infine, rappresenta la forma più comune di obesità, che origina dalla complessa interazione tra varianti genetiche ad impatto individuale modesto e fattori ambientali, comportamentali e alimentari.

La componente genetica, da sola, non determina necessariamente lo sviluppo dell'obesità, ma contribuisce a definirne la suscettibilità.[23]

1.2.3 Modificazioni epigenetiche

Il progressivo aumento del tasso di obesità non può essere causato soltanto dalla genetica, ma anche da variabili ambientali come l'alimentazione e lo stile di vita, che possono determinare cambiamenti molecolari dinamici e regolabili, riflettendo l'interazione tra corpo e ambiente, senza intaccare direttamente il DNA.

Le variazioni epigenetiche più approfonditamente studiate sono la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e gli RNA non codificanti.[24]

Il processo di metilazione del DNA consiste nella formazione di un legame covalente tra un gruppo metilico e un residuo citosinico nei siti CpG mediato dagli enzimi DNA metiltransferasi. Questo processo causa il silenziamento genico, impedendo ai fattori di trascrizione di accedere al genoma e favorendo il reclutamento di proteine che reprimono la trascrizione, come le deacetilasi degli istoni (HDAC).[24]

In natura, una metilazione regolata del DNA è responsabile di processi fisiologici come la produzione dei corpi di Barr (cromosomi X inattivati), il silenziamento selettivo di geni imprintati e la differenziazione cellulare e tissutale.[25]

Tra i geni principalmente intaccati da questo meccanismo e maggiormente correlati all'insorgenza di obesità ci sono quelli che codificano per la leptina e l'adiponectina. La leptina agisce come regolatore dell'appetito, legandosi ai suoi recettori nell'ipotalamo e causando il rilascio di MSH, che a sua volta agisce sui neuroni ipotalamici MC4R, sopprimendo l'appetito attraverso una stimolazione a valle.[25]

Poiché l'ipometilazione del gene della leptina corrisponde ad una riduzione del suo silenziamento genico, si è studiato il rapporto tra questo e l'obesità, rendendo evidente come nella popolazione obesa possa comparire una ridotta sensibilità dei recettori della leptina: quando il consumo eccessivo di substrati energetici persiste, i livelli di leptina possono diventare persistentemente alti nel tentativo di inibire l'alimentazione e correggere l'apporto energetico e causare una desensibilizzazione dei neuroni ipotalamici, sviluppando resistenza alla leptina.[25]

Nei pazienti obesi, inoltre, sono state riscontrate modificazioni quali l'ipermetilazione del gene POMC e l'ipometilazione di NPY, essendo l'attivazione di quest'ultimo associata a un aumento della fame. Altri geni che si sono rivelati coinvolti nei processi di metilazione sono il gene ADRB3 (recettore beta-3 adrenergico) e il gene ILGF2 (fattore di crescita insulino-simile 2), espressi nei tessuti adiposi bianchi e bruni. Questi codificano per proteine che partecipano alla lipolisi e alla termogenesi, e una loro ridotta attività è stata associata a un'alterata mobilizzazione lipidica. Infine, l'aumento della metilazione del promotore di SLC6A4, gene che codifica per il trasportatore della serotonina, può essere associato all'obesità, poiché tale alterazione potrebbe ridurre la disponibilità di serotonina a livello sinaptico e interferire con i meccanismi di sazietà.[25]

Gli istoni, invece, sono proteine che organizzano il DNA genomico in nucleosomi, rendendolo suscettibile a modificazioni post-traduzionali, con almeno otto diversi tipi di cambiamenti reversibili, tra cui metilazione, acetilazione, fosforilazione e ubiquitinazione, operati da enzimi chiamati istone deacetilasi, istone acetiltransferasi e istone demetilasi. Questi processi alterano il grado di compattazione della cromatina e l'accessibilità dei fattori di trascrizione.[26]

Nell'obesità queste modifiche influenzano la differenziazione degli adipociti e l'espressione dei geni coinvolti nel loro metabolismo energetico. Un ruolo rilevante è svolto dalle sirtuine, soprattutto SIRT1, la cui attività dipende dal rapporto NAD+/NADH: nei neuroni POMC favorisce l'attivazione simpatica del tessuto adiposo e il dispendio energetico, mentre nei neuroni AgRP riduce la sua espressione e l'appetito. Inoltre, SIRT1 aumenta la sensibilità ipotalamica alla leptina contribuendo alla regolazione dell'omeostasi energetica.[26]

I microRNA (miRNA) sono un gruppo di piccoli filamenti di RNA non codificanti, della lunghezza di 18-25 nucleotidi, riconosciuti come importanti regolatori trascrizionali e post-trascrizionali dell'espressione genica. Negli individui obesi, sia i preadipociti che gli adipociti maturi mostrano profili di espressione dei miRNA differenti rispetto al soggetto normopeso; nei bambini alcuni miRNA risultano correlati al BMI e alle variazioni ponderali, tra cui, miR-143 sembra partecipare allo sviluppo di insulino-resistenza, mentre miR-146b può interferire con l'attività di SIRT1. Un ruolo particolare è svolto dai miRNA veicolati dagli esosomi, che consentono la comunicazione tra adipociti e cellule immunitarie del tessuto adiposo. Negli individui obesi, l'espressione di miR-155 aumenta nei macrofagi presenti nel tessuto adiposo ed è in grado di alterare il metabolismo degli adipociti modulando

PPAR e GLUT4. Al contrario, miR-690 è prodotto dai macrofagi a fenotipo antinfiammatorio e sembra migliorare la sensibilità all'insulina e la tolleranza al glucosio.[26]

Nel complesso, la caratterizzazione dei miRNA potrebbe favorire una migliore comprensione dei meccanismi alla base della malattia e promuovere l'identificazione di nuovi biomarcatori prognostici e di potenziali bersagli terapeutici.[26]

1.3 Terapie dell'obesità

La scelta e l'avvio del trattamento dell'obesità devono avvenire attraverso un processo decisionale condiviso tra paziente e professionista sanitario, tenendo conto delle caratteristiche cliniche individuali e degli obiettivi personali, al fine di promuovere il benessere fisico e psicosociale del paziente. In questa fase è fondamentale agire sul miglioramento dei fattori di rischio e delle complicanze associate mettendo in atto programmi di monitoraggio periodico e apportando eventuali modifiche. In generale, il raggiungimento e il mantenimento di una riduzione del peso pari ad almeno il 5% in sei mesi sono da considerare clinicamente significativi.[27]

1.3.1 Terapia non farmacologica

La terapia non farmacologica dell'obesità adotta un approccio multicomponente e si basa su un intervento metabolico-nutrizionale e comportamentale, finalizzato a una modifica stabile delle abitudini alimentari e dello stile di vita. L'approccio comprende generalmente una riduzione personalizzata dell'apporto calorico, l'incremento dell'attività fisica e interventi psicologici e comportamentali volti a favorire

l'automonitoraggio, la definizione degli obiettivi, il controllo degli stimoli alimentari e la risoluzione delle difficoltà che possono ostacolare maggiormente l'aderenza al trattamento. L'obiettivo non è solo ottenere una riduzione ponderale iniziale, ma anche promuovere cambiamenti sostenibili per il mantenimento nel lungo periodo, grazie a un follow-up regolare e a un supporto continuativo.[28]

Tra le strategie nutrizionali a disposizione per contrastare l'obesità figurano la dieta mediterranea e quella chetogenica a basso contenuto calorico.[29]

La dieta mediterranea è considerata sostenibile e prevede un elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali, legumi, noci e semi, pesce azzurro, uova, carni bianche e latticini, e un basso consumo di carni rosse, nel rispetto delle porzioni settimanali consigliate. Questo regime alimentare sostiene anche una corretta idratazione e attribuisce importanza all'attività fisica e al riposo. Il punto di forza della dieta mediterranea si è dimostrato il ridotto consumo di alimenti ad alta densità energetica, con predilezione per cibi ad alto contenuto di fibre alimentari, che forniscono maggiore sazietà e un carico glicemico ridotto.[29]

La dieta chetogenica è invece caratterizzata da un introito glucidico non superiore a 30-50 g al giorno, che porta all'esaurimento delle riserve di glicogeno e induce il corpo a modificare il proprio metabolismo, sfruttando gli acidi grassi come fonte di energia primaria a causa della carenza di carboidrati. Attraverso la chetogenesi vengono prodotti i corpi chetonici (KB), utilizzati dalle cellule dotate di mitocondri e da tutti gli organi, in particolare dal cervello. La dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) fornisce meno di 700-800 kcal al giorno ed elevati livelli di proteine, pari o superiori a 0,8-1,5 g/kg di peso corporeo, per mantenere la massa magra, e dovrebbe essere seguita per cicli brevi, dalle 8 alle 16 settimane.[29]

L’efficacia a lungo termine di queste strategie dipende dall’associazione con programmi di mantenimento e di attenuazione del recupero del peso, come la reintegrazione graduale dell'attività fisica, adeguata alle condizioni cliniche del paziente, al fine di ridurre l'incidenza di mortalità per malattie croniche non trasmissibili e di ridurne i relativi fattori di rischio. Per gli adulti, l'attività fisica aerobica di intensità moderata è raccomandata per almeno 150 minuti settimanali, per poi aumentare fino a 200 minuti settimanali una volta ottenuta la riduzione ponderale nella fase iniziale del trattamento, in combinazione con allenamenti contro resistenza.[30]

1.3.2 Terapia chirurgica

La chirurgia metabolico bariatrica rappresenta il trattamento chirurgico più efficace per l’obesità clinicamente severa. Le evidenze disponibili mostrano una perdita di peso superiore rispetto ai trattamenti non chirurgici, insieme ad un miglioramento significativo delle principali comorbilità associate all’obesità (diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, steatosi epatica, malattia renale cronica, sindrome dell’ovaio policistico), purché questa sia inserita in un percorso terapeutico a lungo termine.[31]

Secondo le indicazioni, la chirurgia metabolico-bariatrica è raccomandata nei soggetti con BMI ≥ 40 kg/m², indipendentemente dalla presenza, dall’assenza o dalla gravità delle comorbilità. Nei pazienti con BMI > 35 kg/m², l’intervento dovrebbe essere considerato soprattutto in presenza di malattia metabolica o quando i trattamenti non chirurgici non abbiano prodotto una perdita di peso sostanziale e duratura. Nei pazienti

con diabete di tipo 2 e BMI > 30 kg/m² la chirurgia può essere indicata come trattamento a scopo metabolico.[31]

Le tecniche bariatriche si suddividono in restrittive, malassorbitive e miste. Le procedure restrittive sono il palloncino endogastrico, la gastroplastica verticale e il bendaggio gastrico; queste procedure sono meno efficaci e richiedono un'elevata compliance del paziente, che deve accettare le limitazioni dietetiche imposte. Al contrario, le tecniche malassorbitive come la diversione biliopancreatica, il bypass bilio-intestinale e il duodenal switch con tubulizzazione gastrica o con gastroplastica prossimale, sono più efficaci, ma con maggiori complicanze e sono riservate a quei pazienti gravemente obesi in cui si prevede una scarsa compliance del paziente. Tra le tecniche miste, la sleeve gastrectomy (gastrectomia a manica) riveste particolare importanza, non solo per la riduzione della capacità gastrica, ma anche per i suoi effetti endocrinologici e metabolici.[32]

Nella sleeve gastrectomy, eseguita lungo la grande curvatura gastrica, il fondo gastrico viene asportato in toto, mentre viene preservata l'integrità della regione antro-pilorica e dell'innervazione vagale; questo intervento non solo riduce il volume gastrico, ma porta anche a una diminuzione della produzione di ghrelina da parte del fondo, contribuendo così alla riduzione dell'appetito. Tale procedura rappresenta inoltre una valida opzione per i pazienti sottoposti ad altri interventi restrittivi che non hanno raggiunto un calo ponderale adeguato o che hanno riportato un recupero ponderale.

Le tecniche malassorbitive possono determinare una maggiore secrezione di ormoni intestinali, quali il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e il GLP-1, che, potenziando la secrezione insulinica, esercitano importanti ripercussioni sul

metabolismo e sul controllo del diabete, indipendentemente dalla riduzione ponderale.[32]

Le principali controindicazioni alla chirurgia bariatrica includono depressione severa, disturbi del comportamento alimentare, alcolismo, tossicodipendenza e l'incapacità del paziente a sottoporsi a un follow-up prolungato. Oltre alle complicanze specifiche della tecnica chirurgica, le complicanze postoperatorie precoci comprendono tromboembolia venosa con embolia polmonare, insufficienza respiratoria, fistole gastriche o intestinali, emorragie, occlusioni intestinali e infezioni della ferita. Il rischio di mortalità postoperatoria precoce varia, a seconda della casistica, tra lo 0,1% e l'1%, mentre l'occlusione intestinale può manifestarsi anche come complicanza tardiva. La complicanza più temibile negli interventi malassorbitivi è la malnutrizione, che, pur essendo in parte prevedibile e trattabile con interventi nutrizionali e integrazioni vitaminiche, contribuisce a una percentuale di mortalità compresa tra lo 0,5% e il 5%. In contrasto, i risultati ottenuti in termini di perdita dell'eccesso di peso (excess weight loss, EWL) sono notevoli, con effetti ponderali duraturi che si attestano, in media, tra il 50% e il 90% a 5 anni. Tali benefici incidono significativamente sulla riduzione delle patologie associate all'obesità, in particolare del diabete mellito di tipo 2 e delle neoplasie, contribuendo, in prospettiva, a una diminuzione della mortalità totale del 24,6% rispetto ai pazienti di pari grado di obesità non sottoposti all'intervento chirurgico[32]

1.3.3 Terapia farmacologica

La farmaco-terapia è indicata per pazienti con BMI ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² in presenza di comorbidità. Attualmente la FDA ha approvato sei farmaci e l'EMA cinque

per la gestione cronica del peso, sulla base di studi clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza.[33]

Il primo farmaco approvato è stato l'orlistat, un inibitore delle lipasi gastriche e pancreatiche, in grado di ridurre l'assorbimento dei grassi alimentari di circa 20 g al giorno, pari a circa 180 kcal; questo, in associazione alla dieta e all'attività fisica, supera il placebo, seppur in maniera modesta, di circa il 3-4%. Il suo impiego è limitato a causa della frequente comparsa di effetti avversi gastrointestinali. Tra i farmaci ad azione centrale rientrano le combinazioni naltrexone/bupropione e fentermina/topiramato, che agiscono sui sistemi oppioide, noradrenergico e dopaminergico, nonché sulla regolazione della sazietà mediata dal neurotrasmettitore GABA. Sebbene possano favorire una perdita di peso significativa, anche loro, come l'orlistat, non sono esenti da possibili effetti avversi come nausea, alterazione dell'umore, depressione, ideazione suicidaria e ,nel caso specifico della fentermina, possibili effetti cardiovascolari.[33]

Un'evoluzione importante è stata resa possibile grazie agli agonisti del recettore del GLP-1, come liraglutide e semaglutide. Questi farmaci aumentano la secrezione insulinica, riducono l'appetito, promuovono la sazietà e rallentano lo svuotamento gastrico, determinando una riduzione significativa dell'introito calorico. Più recentemente, gli agonisti duali GLP-1R/GIPR, come tirzepatide, hanno ulteriormente ampliato le strategie terapeutiche, poiché l'attivazione combinata di questi due recettori determina una riduzione ponderale media del 15-20% a seconda del dosaggio, in associazione a miglioramenti metabolici e cardiovascolari.[33]

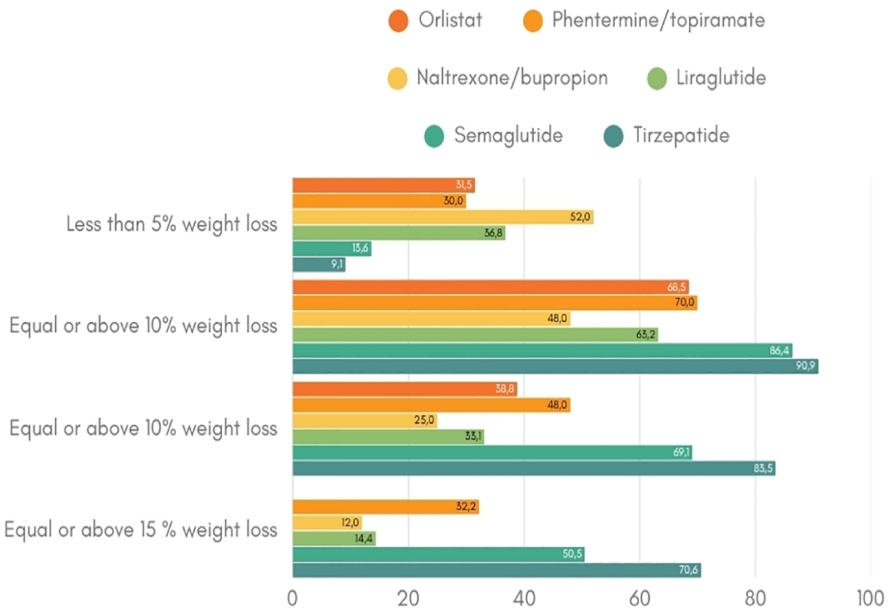


Figura 7: Percentuale di pazienti che raggiungono una perdita di peso ≥5%, ≥10% e ≥15% con i diversi farmaci antiobesità.[7]

1.4 GLP-1 agonisti

1.4.1 Meccanismi d'azione del GLP-1

Il GLP-1 (glucagone-like peptide-1) è un ormone peptidico derivato dall'elaborazione del preproglucagone e viene principalmente prodotto dalle cellule L enteroendocrine situate nell'ileo e nel colon, ma può essere sintetizzato anche dalle cellule α pancreatiche e da specifici neuroni del nucleo del tratto solitario (NTS). In seguito all'alimentazione, le cellule L secernono le forme biologicamente attive GLP-1 (7-36) ammidata e GLP-1 (7-37), che contribuiscono al controllo della glicemia mediante la stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica e altri adattamenti, come la modulazione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico e la promozione della sazietà. Il GLP-1 endogeno ha un'emivita molto breve,

[7] *Riprodotta da Steenackers et al. (2025), Figura 2, con licenza Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)*

poiché viene rapidamente inattivato dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4. Questa limitata emivita ha quindi spinto allo sviluppo di agonisti del recettore del GLP-1, progettati per riprodurre l'effetto del GLP-1 endogeno con maggiore stabilità e durata d'azione prolungata.[34]

Il recettore del GLP-1 (GLP-1R) appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G e, sebbene sia espresso maggiormente sulle cellule β pancreatiche, può essere rappresentato anche in vari organi ed apparati come il sistema cardiovascolare ed il sistema nervoso centrale, esprimendo così un ruolo fisiologico più ampio rispetto al solo controllo della glicemia.[34]

Gli studi di espressione genica e di legame recettoriale condotti su roditori hanno evidenziato la presenza del recettore in diverse aree cerebrali, tra cui l'ipotalamo, il talamo, la corteccia cerebrale, il tronco encefalico, l'area tegmentale ventrale, l'area postrema, il nucleo dorsale del vago e il nucleo del tratto solitario. Il recettore è stato inoltre identificato nel cervelletto e nel midollo spinale, sia in modelli murini sia, successivamente, in primati non umani.[35]

Studi di inattivazione o knockout del gene per il GLP-1R hanno evidenziato come l'assenza di questo recettore comporti alterazioni dell'assunzione alimentare, del peso corporeo, della funzione pancreatica e dell'omeostasi glucidica, nonché possibili modificazioni delle funzioni cardiovascolari, cognitive e dell'umore[34]

Di rilevanza per il trattamento dell'obesità, la somministrazione periferica di semaglutide e liraglutide, entrambe marcate fluorescentemente, consente di osservare il legame a livello di neuroni positivi per il GLP-1R, localizzati in strutture quali gli organi circumventricolari, il plesso coroideo, il nucleo settale laterale, il nucleo settofimbriale, i nuclei arcuato e paraventricolare, il nucleo preottico mediano

(MnPO), il NTS, il nucleo ipotalamico dorsomediale, il nucleo mammillare mediale, il nucleo sopraottico, il nucleo tuberale e il nucleo motore dorsale del nervo vago.[35]

Tra i farmaci approvati per il trattamento dell'obesità figurano liraglutide, semaglutide e tirzepatide, quest'ultimo un agonista duale di GLP-1R/GIPR. La loro azione sul peso deriva da un'azione combinata di effetti centrali e periferici, che agiscono in modo sinergico per determinare un calo ponderale significativo.[36]

Dal punto di vista centrale, il controllo dell'assunzione di cibo coinvolge soprattutto il tronco encefalico e l'ipotalamo, che integrano i segnali periferici legati allo stato nutrizionale. Il nucleo del tratto solitario riceve informazioni dal tratto gastrointestinale e rappresenta un primo sito d'azione per i GLP-1RA: il legame ai GLP-1R in quest'area aumenta l'attività dei neuroni serotoninergici, favorendo la sensazione di pienezza e riducendo il senso di fame. Inoltre, l'attivazione del nucleo del tratto solitario è associata al rilascio di glutammato, che amplifica la trasmissione del segnale dei centri cerebrali superiori.[36]

L'area postrema rappresenta un'area chiave: l'attivazione di GLP-1R in questa sede modula la segnalazione dopaminergica, riducendo la gratificazione del cibo e contribuendo al controllo del comportamento alimentare dettato dai circuiti della ricompensa. I segnali dal tratto solitario convergono poi verso l'ipotalamo, dove incontrano neuroni orexigeni e anoressigeni responsabili dell'omeostasi energetica, come il POMP, che inibisce il rilascio di NPY e AgRP, con conseguente diminuzione dell'introito alimentare e aumento del dispendio energetico. Essi agiscono anche sul nucleo paraventricolare, dove influenzano il rilascio di CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), ossitocina e TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone), con conseguente

riduzione del senso di fame. Nell'ipotalamo laterale, invece, inibiscono i neuroni che producono orexina, contribuendo ulteriormente a sopprimere l'appetito.[36]

A livello periferico, questi farmaci agiscono modulando gli ormoni gastrointestinali, come la grelina e la colecistochinina, fondamentali per ottenere un effetto anoressizzante, e rallentano lo svuotamento gastrico, favorendo un senso di pienezza che contribuisce alla riduzione calorica.[36]

Sul pancreas endocrino, i GLP-1RA agiscono stimolando la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e inibendo il rilascio di glucagone; ne consegue un abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue e una riduzione della produzione di glicogeno da parte del fegato.[36]

Si è poi reso evidente che gli astrociti, oltre ai neuroni, sembrano svolgere un ruolo attivo nella mediazione degli effetti del GLP-1 sul bilancio energetico. Studi condotti sui roditori hanno dimostrato che l'agonista del GLP-1R, exendin-4, si localizza sia nei neuroni sia negli astrociti del NTS. Tale internalizzazione è ridotta dalla somministrazione dell'antagonista selettivo del GLP-1R, exendin (9-39), il che suggerisce che il legame sia mediato dal GLP-1R. La presenza di stretti contatti tra le fibre che esprimono GLP-1R e gli astrociti del NTS suggerisce un'interazione diretta tra il GLP-1 endogeno e tali cellule gliali. Inoltre, l'inibizione dell'attività astrocitaria riduce gli effetti dell'attivazione del GLP-1R sull'introito alimentare e sul peso corporeo, indicando che gli astrociti possono contribuire all'azione anoressizzante del GLP-1 attraverso la modulazione della trasmissione glutammatergica e dei circuiti neuronali della sazietà.[37]

1.4.2 Ruolo del GLP-1 nel dispendio energetico

Esistono dati contrastanti nei modelli animali relativi ai farmaci correlati al GLP-1 e alla loro capacità di stimolare il dispendio energetico. Molti di questi coinvolgono l'attivazione delle vie adrenergiche e della proteina chinasi attivata dall'AMP (AMPK), che, a loro volta, convergono sul metabolismo del tessuto adiposo bruno (BAT), attivandolo.[38]

Tuttavia, come riportato da Reiss et al., ciò non si è tradotto in studi sull'uomo. Pertanto, la maggior parte dell'effetto della perdita di peso attraverso le vie correlate al GLP-1 potrebbe dipendere da una riduzione dell'apporto energetico, anziché da effetti diretti sul dispendio energetico.[39]

1.4.3 Liraglutide nel trattamento dell'obesità

La liraglutide, insieme alla semaglutide, appartiene alla classe dei farmaci agonisti del recettore del GLP-1.

I risultati di decenni di studi preclinici, che avevano evidenziato un'associazione tra l'attivazione del GLP-1R e la riduzione del peso corporeo, insieme alle evidenze ottenute con liraglutide ai dosaggi di 1,2 e 1,8 mg/die nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, hanno portato a considerare dosaggi più elevati (3,0 mg/die) per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, nell'ambito del programma Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence (SCALE).[40]

Nei trial randomizzati controllati con placebo, la liraglutide 3,0 mg ha dimostrato un'efficace riduzione del peso corporeo nei pazienti con obesità. Nello studio di Astrup et al., la perdita media di peso è stata di 7,2 kg con liraglutide 3,0 mg rispetto a 2,8 kg con placebo, con una percentuale di soggetti che ha raggiunto una riduzione ≥5% pari al 76,1% vs 29,6% e una riduzione ≥10% pari al 28,3% vs 2,0%.[40]

Nei successivi studi SCALE, i risultati sono stati confermati: nel trial SCALE Obesity and Prediabetes la riduzione ponderale media è stata dell'8,0% con liraglutide vs 2,6% con placebo, mentre nel SCALE Diabetes è stata del 6,0% (6,4 kg) vs 2,0% (2,2 kg) con placebo. In generale, i dati mostrano che la liraglutide favorisce una perdita di peso clinicamente rilevante e superiore a quella del placebo, con il beneficio aggiuntivo di migliorare alcuni parametri cardiometabolici.[40]

Un numero maggiore di soggetti trattati con liraglutide ha mantenuto una perdita di peso superiore al 5% (81,4% con liraglutide e 48,9% con placebo). Gli eventi avversi più frequentemente osservati nel gruppo liraglutide erano di natura gastrointestinale, in particolare nausea e vomito, in accordo con quanto riportato per la classe dei GLP-1RA.

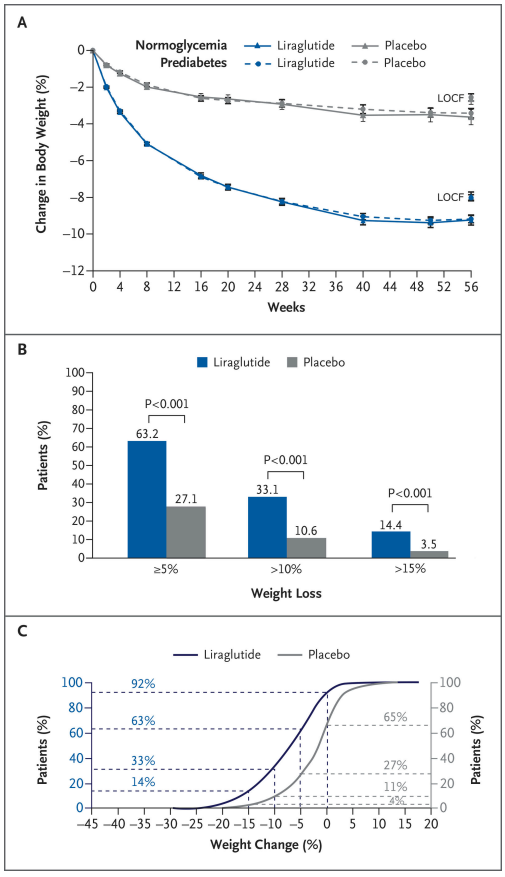


Figura 8: Effetto di liraglutide 3,0 mg sul peso corporeo rispetto a placebo in pazienti con obesità.[8]

1.4.4 Semaglutide e la nuova formulazione orale

La semaglutide è un agonista acetilato del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione, caratterizzato dalla capacità di resistere alla degradazione enzimatica; è stata inizialmente sviluppata per il trattamento del diabete di tipo 2 alle dosi di 0,25, 0,5 e 1 mg, somministrata una volta a settimana con penne pre-riempite per iniezione sottocutanea, poi è stata valutata per il trattamento dell'obesità nel programma Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP).[41]

Il programma STEP rappresenta una serie di trial in fase 3, randomizzati, in doppio cieco, spesso controllati con placebo, in cui la semaglutide veniva somministrata per via sottocutanea una volta a settimana a titolazione graduale (da 0,25 mg a 2,4 mg) fino alla sedicesima settimana.[42]

Nei trial STEP 1, 3, 4 e 8, nei partecipanti senza diabete, semaglutide 2,4 mg ha prodotto una perdita media di peso compresa tra il 14,9% e il 17,4% a 68 settimane. In STEP 1 la perdita media era del 14,9% vs 2,4% con placebo; in STEP 4, dopo il run-in, chi ha continuato con semaglutide ha perso un ulteriore 7,9%, mentre chi è passato al placebo ha aumentato il peso del 6,9%; in STEP 8, semaglutide è stato confrontato direttamente con liraglutide e ha mostrato una riduzione media del peso superiore, pari al 15,8% rispetto al 6,4% osservato con liraglutide.[42]

---

[8] *Immagine riprodotta da 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*

Oltre al peso, sono stati riscontrati miglioramenti nella circonferenza della vita, nella pressione arteriosa, nei livelli lipidici, nei valori della proteina C-reattiva, nella funzione fisica e nella qualità della vita. In STEP 2 si è osservato anche un miglioramento dell'HbA1c e del controllo glicemico; in STEP 1 e STEP 6 sono state osservate transizioni dal prediabete alla normoglicemia.[42]

Tuttavia, la necessità di somministrazioni sottocutanee, insieme ai costi, alla possibile avversione agli aghi e alle difficoltà legate alla gestione e alla conservazione del farmaco, può limitarne l'accettabilità e l'impiego nella pratica clinica.[43]

La semaglutide favorisce il controllo del peso corporeo in due formulazioni, orale e sottocutanea, e nell'analisi indiretta tra i due regimi è emersa un'efficacia comparabile. In particolare, rispetto al placebo, la formulazione orale da 25 mg ha mostrato nello studio OASIS 4 una riduzione del peso del 13,9% e un aumento della probabilità di ottenere una perdita ≥ 5% (OR 25,2), mentre la formulazione sottocutanea da 2,4 mg nello studio STEP 1 ha determinato una riduzione del peso del 14,4% e un'odds di raggiungere una perdita ≥ 5% pari al 37,0; nel confronto indiretto, la differenza tra le due formulazioni per la variazione percentuale di peso è risultata piccola e non clinicamente rilevante (ETD 0,55–1,01 punti percentuali, con intervalli di confidenza che attraversano lo zero), indicando una sostanziale equivalenza terapeutica.[44]

Il passaggio dalla formulazione sottocutanea a quella orale è stato reso possibile dall'impiego di una tecnologia di assorbimento basata sul co-formulante SNAC, che facilita l'assorbimento gastrico della semaglutide. La formulazione orale rappresenta pertanto un'evoluzione terapeutica finalizzata a migliorare l'accettabilità del

trattamento e ad ampliare le possibilità di accesso alla terapia farmacologica per l'obesità.[43]

1.4.5 Tirzepatide: il duplice agonista GLP-1/GIP nella gestione dell'obesità

La tirzepatide è un farmaco che appartiene alla classe degli agonisti duali: agisce sia sul recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) sia sul recettore del GLP-1, portando a riduzioni medie del peso fino al 22,9% dopo quasi 3,5 anni di trattamento. La distribuzione centrale dei recettori GIP presenta una sovrapposizione parziale con quella dei recettori GLP-1. Si ipotizza che tale differente pattern di distribuzione recettoriale possa contribuire, nei modelli preclinici, alla maggiore riduzione ponderale ottenuta con il duplice agonismo GLP-1R/GIPR rispetto alla stimolazione selettiva di uno solo dei recettori.[45]

Per confrontare l'efficacia di tirzepatide con quella di semaglutide è stato condotto lo studio SURMOUNT-5: un trial di fase 3b, randomizzato, controllato, condotto su 751 adulti con obesità o sovrappeso associati ad almeno una comorbidità correlata al peso, in assenza di diabete mellito di tipo 2. I partecipanti sono stati assegnati al trattamento con tirzepatide, alla dose di 10 o 15 mg, oppure con semaglutide, alla dose di 1,7 o 2,4 mg; entrambi i farmaci sono stati somministrati per via sottocutanea una volta alla settimana per un periodo complessivo di 72 settimane.[45]

La riduzione media del peso corporeo è risultata significativamente maggiore con tirzepatide rispetto a semaglutide (20,2% vs 13,7%), e un numero maggiore di partecipanti ha raggiunto perdite ponderali pari ad almeno il 10%, 15%, 20% e 25% del peso iniziale con tirzepatide. Gli eventi avversi sono stati per lo più lievi e di natura gastrointestinale, comparsi soprattutto durante la fase di incremento posologico.[45]

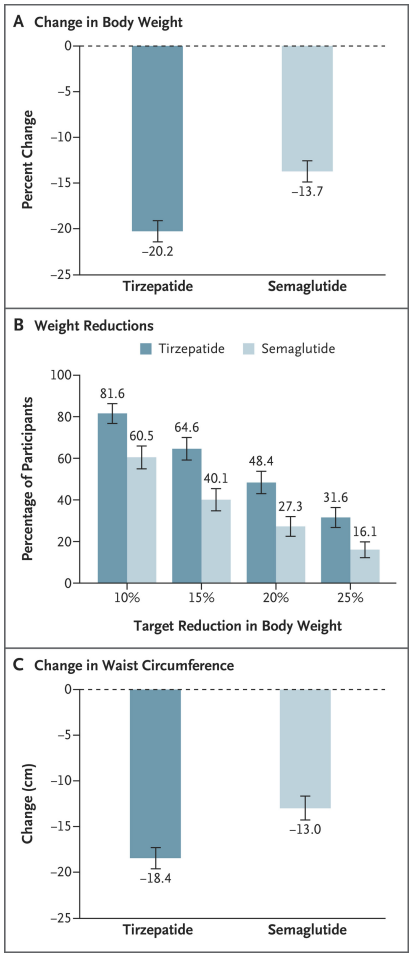


Figura 9: Risultati del trial SURMOUNT-5: confronto tra tirzepatide e semaglutide per la variazione del peso corporeo, il raggiungimento del target di perdita ponderale e la riduzione della circonferenza della vita.[9]

1.4.6 Orfoglipron: il nuovo GLP-1A non peptidico

Orfoglipron è un agonista sintetico non peptidico del recettore del GLP-1 progettato per consentire la somministrazione orale e superare alcune limitazioni proprie degli agonisti peptidici, quali la ridotta biodisponibilità gastrointestinale e la degradazione enzimatica. Dal punto di vista strutturale, è caratterizzato da uno scaffold

[9] *Immagine riprodotta da: Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025;393(1):26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394*

eteroaromatico policiclico rigido che ne aumenta la stabilità e la resistenza alla degradazione gastrica.[46]

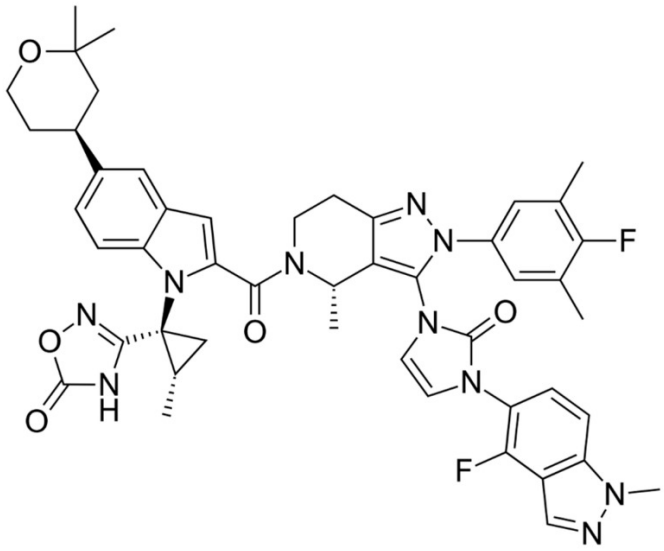


Figura 10: struttura chimica di orfoglipron[10]

Dal punto di vista meccanicistico, questa molecola si distingue dagli agonisti peptidici per la modalità di interazione con il recettore del GLP-1. Mentre il GLP-1 endogeno e gli agonisti interagiscono con il sito ortosterico localizzato nel dominio extracellulare, quest'ultimo si lega a una tasca idrofobica allosterica transmembrana, favorendo una conformazione attiva del recettore e l'accoppiamento alle proteine G, con conseguente aumento dei livelli di cAMP intracellulare. In questo modo, orfoglipron attiva la via di segnalazione canonica del recettore pur interagendo con esso tramite un sito molecolare diverso da quello degli agonisti peptidici. Questo profilo di segnalazione, definito "polarizzato", potrebbe contribuire a mantenere l'attività farmacodinamica

[10] *Immagine riprodotta da Kansakar et al., Orforglipron: A Comprehensive Review of an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity and Type 2 Diabetes, International Journal of Molecular Sciences 2026;27(3):1409, Figure 1*

durante la somministrazione orale quotidiana; tuttavia, il significato clinico di tale caratteristica deve essere ulteriormente studiato e chiarito.[46]

Nel trial ATTAIN-1, uno studio in fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo a gruppi paralleli, sono stati randomizzati complessivamente 3.127 partecipanti e assegnati secondo un rapporto 3:3:3:4 a orfoglipron 6 mg, 12 mg, 36 mg oppure placebo per una somministrazione orale giornaliera per 72 settimane. Nel gruppo trattato con orfoglipron 36 mg, il 54,6% dei partecipanti ha ottenuto una perdita di peso almeno pari al 10%, il 36% almeno pari al 15% e il 18,4% almeno pari al 20%. Nel gruppo placebo le percentuali corrispondenti sono state rispettivamente 12,9%, 5,9% e 2,8%.[47]

In un'analisi esplorativa dei dati provenienti da due studi di fase 2, orfoglipron è risultato associato a un miglioramento di diversi biomarcatori di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito di tipo 2 e in soggetti con obesità. Sono state riscontrate diminuzioni dei livelli di LDL, trigliceridi, ApoB, ApoC3, della hsCRP (proteina C reattiva ad alta sensibilità) e della pressione arteriosa sistolica. Nel campione con obesità sono state inoltre osservate riduzioni di IL-6 e di NT-proBNP, sebbene in misura meno uniforme. Poiché l'analisi era esplorativa e non valutava direttamente gli eventi cardiovascolari, tali risultati devono essere interpretati come indicativi di un possibile beneficio cardiometabolico.[48]

1.4.7 Effetto farmacologico sulla ricomposizione corporea

Oltre alla riduzione ponderale, un aspetto importante della terapia farmacologica con farmaci incretinici è la modifica della composizione corporea, valutata al termine del trattamento. Una revisione sistematica pubblicata nel marzo 2025 ha incluso 22 trial

randomizzati controllati, per un totale di 2258 partecipanti adulti con diabete mellito e/o sovrappeso-obesità, sottoposti a trattamento della durata compresa tra 24 e 72 settimane. Rispetto al placebo o ai comparatori attivi, gli agonisti del GLP-1R e gli agonisti duali GLP-1R/GIPR hanno determinato una riduzione media del peso di 3,55 kg, attribuibile prevalentemente ad una diminuzione della massa grassa, pari a 2,95 kg, mentre la massa magra si è ridotta mediamente di 0,86 kg, corrispondente a circa il 25% della perdita complessiva.[49]

Tra i trattamenti analizzati, tirzepatide 15 mg e semaglutide 2,4 mg hanno mostrato la maggiore efficacia nella riduzione del peso e della massa grassa e una minore capacità relativa di preservare la massa magra; associazioni esplorative tra caratteristiche basali e variazione dell'outcome è stato invece l'unico agonista GLP-1 associato a una significativa riduzione ponderale, senza una riduzione statisticamente significativa della massa magra.[49]

1.4.8 Mantenimento del peso corporeo post-terapia

Nonostante l'efficacia terapeutica documentata dei GLP-1RA, i tassi di interruzione del trattamento nella pratica clinica rimangono elevati, pari a circa il 46,5% nelle persone con diabete e al 64,8% in quelle senza, a causa dei costi e degli effetti avversi gastrointestinali.[50]

Una revisione sistematica condotta da Tzang et al. su 18 studi randomizzati, che comprendono complessivamente 3.771 pazienti, ha valutato le modificazioni antropometriche e metaboliche successive alla sospensione dei farmaci agonisti, considerando un follow-up post-interruzione di almeno 12 settimane.

Nei soggetti con obesità, la sospensione del trattamento è stata associata a un recupero ponderale medio di 5,63 kg, accompagnato da un peggioramento di alcuni parametri antropometrici e metabolici, tra cui la circonferenza della vita, il BMI, la pressione arteriosa sistolica, la glicemia a digiuno e l'HbA1c. Il recupero del peso è risultato maggiore nei follow-up superiori a 26 settimane e nei partecipanti precedentemente trattati con semaglutide rispetto a liraglutide.[50]

1.4.9 Effetti cardiovascolari ed epatici dei GLP-1A

È noto da tempo che le terapie basate sugli agonisti del recettore del GLP-1 siano in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari avversi nei pazienti con diabete mellito; meno consolidato, invece, è il loro effetto nei pazienti con obesità o sovrappeso. Una metanalisi condotta da Yin et al. nel 2025 su 29 trial randomizzati, compreso il trial SELECT, e comprendenti 37.348 adulti con sovrappeso o obesità senza diabete, ha mostrato come le terapie basate sui GLP-1RA riducano il rischio di eventi cardiovascolari totali (RR 0,81; IC 95%: 0,76–0,87), eventi cardiovascolari maggiori (MACE; RR 0,80; IC 95%: 0,72–0,89), infarto miocardico (RR 0,72; IC 95%: 0,61–0,85) e mortalità per tutte le cause (RR 0,81; IC 95%: 0,71–0,93), rispetto al placebo.[51]

Nel complesso, i risultati suggeriscono un potenziale effetto cardioprotettivo delle terapie nei soggetti con obesità senza diabete, sebbene debba essere interpretato considerando l'eterogeneità dei trial inclusi e il rilevante contributo dello studio SELECT, caratterizzato da un'ampia numerosità campionaria, un follow-up prolungato e l'inclusione di partecipanti con obesità e malattia cardiovascolare preesistente.[52]

Questi farmaci mostrano anche un potenziale benefico sulla steatosi metabolica e sulla funzionalità epatica. In particolare, nel trial ESSENCE, studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato valutato l'effetto di semaglutide 2,4 mg in pazienti con MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis), definita mediante biopsia, e con fibrosi epatica di grado F2 o F3. La risoluzione della steatoepatite senza peggioramento del quadro fibrotico è stata osservata nel 62,9% dei pazienti trattati con semaglutide, rispetto al 34,3% con placebo, mentre una riduzione della fibrosi senza peggioramento della steatoepatite è stata osservata rispettivamente nel 36,8% e nel 22,4% dei pazienti. La combinazione di risoluzione della steatoepatite e di miglioramento della fibrosi è stata raggiunta dal 32,7% dei pazienti trattati con semaglutide, rispetto al 16,1% nel gruppo placebo.[53]

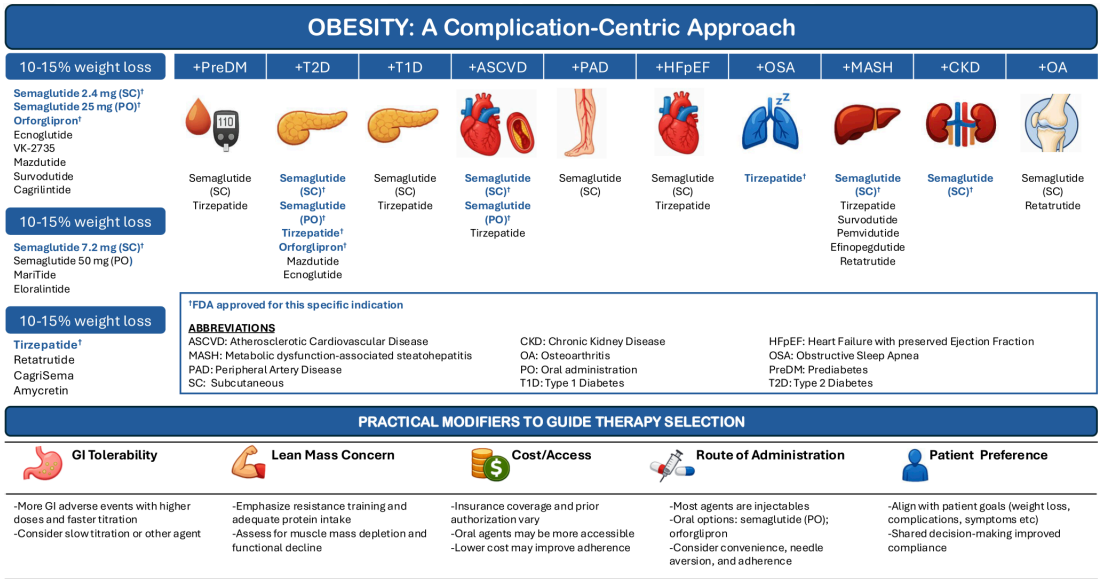


Figura 11: Considerazioni cliniche per la scelta o la personalizzazione della farmacoterapia dell'obesità: un approccio centrato sulle complicanze[11]

[11] *Immagine riprodotta da: Bassatne A, Rizo I. Medical Treatments for Obesity: What Does the Future Have in Store? J Clin Endocrinol Metab. 2026 Jul 14:dgag274. doi: 10.1210/clinem/dgag274. Epub ahead of print. PMID: 42444567*

2. ***Obiettivi studio***

Il presente studio osservazionale real-world, retrospettivo e monocentrico, si propone di analizzare la risposta longitudinale a differenti strategie terapeutiche utilizzate nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità in un contesto di pratica clinica reale. L'obiettivo principale è confrontare il trattamento dietetico convenzionale, la semaglutide, la tirzepatide e la dieta chetogenica, valutando le variazioni ponderali e antropometriche osservate nel corso del follow-up, con particolare riferimento alla variazione percentuale del peso corporeo, del BMI e della massa grassa.

Tra gli obiettivi secondari rientra la caratterizzazione delle modificazioni della composizione corporea, sfruttando la bioimpedenziometria (BIA) attraverso le analisi di massa grassa, di massa magra, di massa muscolare scheletrica e dell'angolo di fase. Lo studio intende inoltre valutare l'associazione tra le diverse strategie terapeutiche e l'andamento dei principali parametri glicometabolici e lipidici, quali glicemia, emoglobina glicata, insulinemia, HOMA-IR, colesterolo e trigliceridi.

Un ulteriore obiettivo è rappresentato dall'identificazione esplorativa di eventuali caratteristiche basali associate alla risposta al trattamento. A tal fine vengono considerate variabili demografiche, antropometriche, bioimpedenziometriche e metaboliche, al fine di verificare se possano essere associate alle successive modificazioni del peso, della composizione corporea o dei parametri metabolici.

Sono inoltre condotte analisi esplorative in sottopopolazioni definite sulla base della gravità e della distribuzione dell'adiposità, con l'obiettivo di valutare l'eventuale presenza di differenti profili di risposta.

Complessivamente, lo studio mira a fornire una descrizione integrata dell'efficacia osservata nella pratica clinica reale, considerando non solo la perdita di peso, ma anche la qualità della modificazione ponderale, il profilo metabolico, la dose effettivamente utilizzata e l'eterogeneità della risposta individuale. In considerazione del disegno osservazionale, i risultati sono interpretati come associazioni aggiustate e non come dimostrazione di un rapporto causale o di superiorità terapeutica.

3. Materiali e metodi

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale real-world, retrospettivo, presso U.O. Clinica Endocrinologica dell'aom ircss Policlinico San Martino, ambulatorio Phorma. Sono stati considerati tutti i pazienti che hanno avuto accesso alla struttura nel periodo compreso tra marzo 2023 e giugno 2026 (n = 736). Da questa popolazione sono stati selezionati i soggetti con dati clinici e terapeutici utilizzabili secondo i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti e di seguito riportati.



Il database finale includeva 700 visite relative a 241 pazienti. Poiché alcuni individui avevano seguito più di una strategia terapeutica o presentavano sequenze longitudinali distinte, l'unità di analisi principale è stata definita come "episodio terapeutico"

anziché come singolo paziente. Sono stati così identificati 361 episodi terapeutici, di questi, 341 disponevano di almeno una valutazione al basale, mentre 214 soddisfacevano i criteri per l'analisi longitudinale, ovvero la presenza di una valutazione basale e di almeno un controllo successivo nell'ambito della stessa strategia terapeutica.

Il presente studio osservazionale retrospettivo è stato condotto su dati raccolti nell'ambito della normale pratica clinica. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico competente (protocollo BIA-ONE, data 06/02024). I dati sono stati trattati in forma pseudonimizzata e analizzati nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali

Abbreviazione	Definizione
AF	angolo di fase
BMI	body mass index / indice di massa corporea
EOSS	Edmonton Obesity Staging System
FDR	false discovery rate
FFM	fat-free mass / massa priva di grasso
FFMI	fat-free mass index
FM	fat mass / massa grassa
FMI	fat mass index
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GIP	glucose-dependent insulinotropic polypeptide
HbA1c	emoglobina glicata
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IQR	intervallo interquartile
SSM	skeletal muscle mass / massa muscolare scheletrica
WC	waist circumference / circonferenza vita
WHtR	waist-to-height ratio / rapporto vita-altezza

3.2 Strategie terapeutiche e popolazione analitica

Le strategie considerate nelle analisi principali erano: trattamento dietetico convenzionale (gruppo 1), semaglutide (gruppo 2), tirzepatide (gruppo 3), dieta chetogenica (gruppo 4) e altri agonisti recettoriali del GLP-1, come liraglutide (gruppo 5). I dati relativi a quest'ultimo non sono analizzati poichè il follow up era esiguo visto che è stato ampiamente impiegato anche in Italia per il trattamento cronico dell'obesità, ma che negli ultimi anni il suo utilizzo si è progressivamente ridotto con la disponibilità di agonisti incretinici più efficaci e anche vista la scarsa disponibilità in commercio (se pur sempre autorizzato con questa indicazione).

Cinque visite codificate come gruppo 6, in terapia con Naltrexone e Bupropione, sono state mantenute nel controllo di qualità del database ma escluse dai confronti principali per la numerosità insufficiente.

Gruppo	N_pazienti	Eta_media	N_F	N_M
1.0	139.0	53.8	111.0	28.0
2.0	65.0	55.5	52.0	13.0
3.0	75.0	54.7	54.0	21.0
4.0	43.0	53.6	35.0	8.0
5.0	17.0	59.1	14.0	3.0

Poiché alcuni pazienti hanno contribuito con più episodi e/o strategie durante il follow-up, la potenziale non dipendenza delle osservazioni è stata gestita, nei modelli che includevano più episodi per individuo, mediante errori standard robusti clusterizzati per paziente, laddove applicabile.

3.3 Variabili cliniche, antropometriche e bioimpedenziometriche

Le variabili demografiche e cliniche raccolte includevano età, sesso e, quando disponibile, lo stadio secondo l'Edmonton Obesity Staging System (EOSS).

Le misure antropometriche comprendevano peso corporeo, BMI, circonferenza vita e rapporto circonferenza vita/altezza.

La composizione corporea è stata valutata tramite BIA, che rappresenta la metodica più diffusamente utilizzata in quanto è la più economica, meno invasiva e priva di rischi per il paziente, oltre che pratica nel suo utilizzo quotidiano. A scapito di ciò le rilevazione non sono precise tanto quanto quelle di altre metodiche (vedi DEXA, ad esempio). Il meccanismo alla base della BIA consiste nell'utilizzo di una impercettibile corrente elettrica la quale attraversa il corpo del paziente, e tramite la misura di resistenza e di reattanza di tale corrente con adeguato software si è in grado di dare una stima di tutta una serie di parametri:

- La total body water, la quale rappresenta la maggior componente del corpo di un individuo e nello specifico la suddivisione tra acqua intracellulare ed extracellulare oltre che il rapporto tra le due.
- L'angolo di fase, il quale misura la relazione tra resistenza e reattanza, non ha ad oggi ancora avuto una chiara correlazione con determinate variabili utili per lo studio della composizione corporea; è stato però visto che un elevato angolo di fase correla con molteplici patologie (neoplasie, stati infiammatori), dando una visione della qualità dei tessuti corporei. I parametri di riferimento considerati fisiologici sono tra i 6 e i 7 gradi.
- Massa magra e massa scheletrica: Molti strumenti sono in grado inoltre di discriminare le differenti distribuzione del tessuto muscolare nelle diversi parti del corpo.
- Massa grassa e VAT: Tra i parametri più importanti sicuramente abbiamo la quota totale di grasso presente rappresentato in % sulla massa totale, infatti

quando questa quota supera il 15-25% a seconda di sesso e di età entriamo nel patologico. Ancora più specifica e utile è la stima del grasso viscerale (VAT) espressa in litri, la quale, come visto in precedenza, è correlata con le principali complicanze metaboliche di questi pazienti.



È stata descritta in termini di percentuale e massa assoluta (kg) di massa grassa (FM) e di massa magra (FFM), nonché mediante indici di massa grassa e magra (FMI, FFMI), massa muscolare scheletrica (SSM) e angolo di fase.

Il profilo metabolico includeva glicemia, emoglobina glicata, insulinemia e HOMA-IR; il profilo lipidico comprendeva colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi. Sono stati inoltre considerati i livelli di creatinina, vitamina D e, nelle analisi descrittive estese, i principali enzimi epatici quando disponibili.

3.4 Definizione degli endpoint

Per ciascun episodio è stata calcolata la variazione rispetto al basale (Delta). Per peso, BMI, FM, FM%, circonferenza vita, glicemia e HbA1c, il Delta è stato definito in modo che un valore positivo indicasse una riduzione rispetto al basale. Per la FFM e l'angolo di fase, la direzione del segno è stata interpretata in funzione della preservazione o dell'aumento del parametro. Per il peso è stata inoltre calcolata la percentuale di perdita rispetto al valore basale.

3.5 Analisi descrittiva e rappresentazione grafica

Le variabili continue sono state descritte prevalentemente mediante mediana e intervallo interquartile [Q1–Q3], riportando il numero di osservazioni disponibili per ciascuna variabile. Le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali. Le traiettorie individuali nel tempo sono state rappresentate graficamente mediante spaghetti plot, in cui ciascuna linea corrisponde a un episodio terapeutico e il colore indica la strategia terapeutica adottata. Per il confronto tra gli episodi trattati con dieta e quelli trattati con semaglutide sono stati inoltre utilizzati i violin plot, con sovrapposizione dei singoli episodi al fine di evidenziare la distribuzione e l'eterogeneità della risposta.

3.6 Confronto tra strategie terapeutiche

I confronti tra le diverse strategie terapeutiche sono stati condotti nei timing con maggiore densità di osservazioni, con particolare attenzione ai time point di 3, 6 e 12

mesi. Per ciascun endpoint è stato impiegato un modello lineare di tipo ANCOVA/regressione, includendo il gruppo terapeutico come variabile indipendente e aggiustando per il valore basale del medesimo parametro, età, sesso e tempo effettivo della visita all'interno della finestra temporale, quando disponibili e stimabili. I risultati sono stati espressi come differenza aggiustata tra strategie, intervallo di confidenza al 95% e p-value. Per gli endpoint orientati in modo che una riduzione rappresenti un esito favorevole (es. peso, HbA1c), un effetto positivo indica una risposta maggiore nel secondo trattamento indicato nel confronto.

Trattandosi di uno studio osservazionale, l'assegnazione alla terapia non è avvenuta in modo randomizzato; di conseguenza, i confronti tra strategie devono essere interpretati come associazioni aggiustate e non come stime causali dell'efficacia relativa dei trattamenti.

3.7 Analisi dei predittori basali

L'analisi dei predittori di risposta è stata condotta prevalentemente sulla finestra temporale di 6 mesi, caratterizzata dalla maggiore densità di osservazioni longitudinali per le strategie terapeutiche principali. Sono stati valutati come potenziali predittori le variabili demografiche, antropometriche, bioimpedenziometriche e metaboliche misurate al basale. Le variabili continue sono state standardizzate (z-score); i coefficienti riportati rappresentano pertanto la variazione attesa dell'outcome per incremento di una deviazione standard del predittore. Per le variabili con distribuzione marcatamente asimmetrica, quali insulinemia, HOMA-IR e trigliceridi, sono state applicate trasformazioni logaritmiche nelle analisi dedicate.

I modelli di regressione sono stati eseguiti sia sull'intera coorte sia separatamente per ciascuna strategia terapeutica. Nei casi in cui erano presenti più episodi riferibili allo stesso paziente, sono stati utilizzati errori standard robusti clusterizzati a livello di individuo per tenere conto della non indipendenza delle osservazioni. La procedura di Benjamini–Hochberg è stata utilizzata per correggere il rischio di falsi positivi dovuto all'esecuzione di numerosi test statistici. Il metodo ordina i p-value e calcola per ciascun risultato un q-value, che tiene conto del numero complessivo di analisi effettuate. Abbiamo quindi distinto i risultati nominalmente significativi, con $p<0,05$, da quelli che mantenevano la significatività dopo la correzione con il False Discovery Rate (FDR), con $q<0,05$. Questi ultimi sono stati considerati risultati più robusti, mentre i risultati significativi solo a livello nominale sono stati interpretati con cautela.

3.8 Analisi delle sottopopolazioni

Sono state condotte analisi esplorative di interazione per valutare se l'associazione tra predittori metabolici e risposta al trattamento variasse in sottopopolazioni caratterizzate da differente grado o distribuzione dell'adiposità. Le categorie considerate comprendevano: BMI ≥40 kg/m²; percentuale di massa grassa (FM%) elevata, definita come valore superiore alla mediana sesso-specifica (donne ≥48,45%; uomini ≥38,35%); circonferenza vita elevata, definita come valore superiore alla mediana sesso-specifica (donne ≥113 cm; uomini ≥125 cm); WHtR elevato (≥0,695, mediana del campione); e peso elevato (≥101,05 kg, mediana del campione). I cut-off sesso-specifici per FM% e WC sono data-driven e quindi esplorativi, non soglie cliniche. I risultati sono stati considerati confermati solo quando mantenevano un q-

value<0,05; gli eventuali segnali nominali sono stati interpretati esclusivamente come ipotesi da verificare in studi futuri. Anche in questa casistica è stata applicata una correzione per il false discovery rate (FDR) mediante procedura di Benjamini–Hochberg sull'insieme delle analisi di sottopopolazione, ottenendo q-value corretti.

3.9 Analisi della dose di semaglutide

Nel sottogruppo di episodi trattati con semaglutide, è stata calcolata per ciascun episodio la dose massima raggiunta e la dose media documentata nei timing di follow-up. Le dosi interpretabili come semaglutide sottocutaneo erano 0,25; 0,5; 1,0; 1,7 e 2,4 mg/settimana. L'analisi della dose è stata condotta in chiave puramente descrittiva e non è stata interpretata come una curva dose-risposta di tipo causale. La dose effettivamente raggiunta, infatti, può dipendere da molteplici fattori, tra cui la risposta clinica individuale, la tollerabilità al farmaco, la disponibilità del principio attivo, i costi e le decisioni del medico curante. Di conseguenza, eventuali associazioni tra dose ed esito non possono essere attribuite a un effetto causale della dose sulla risposta terapeutica.

3.10 Identificazione degli outlier e controllo di qualità

Per identificare eventuali valori anomali, sono stati selezionati i pazienti con risposte estreme in termini di perdita di peso e verificata la coerenza tra le diverse misure antropometriche (peso, BMI, composizione corporea). I casi anomali sono stati distinti in due gruppi: pazienti con risposta biologica eccezionale (extreme responders o non-

responders) e possibili errori di misurazione o registrazione. Nessuno di questi casi è stato rimosso automaticamente; tutti sono stati segnalati per una verifica sui dati originali che non ha identificato errori di trascrizione tali da richiedere l'esclusione.

3.11 Software e soglia di significatività

Le analisi statistiche sono state condotte in Python, utilizzando le librerie pandas 2.2.3, NumPy 2.3.5, SciPy 1.17.0 e statsmodels 0.14.6. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato nominalmente significativo. La significatività statistica dopo correzione per confronti multipli è stata valutata mediante q-value, con soglia $q < 0,05$.

4. Risultati

4.1 Popolazione e disponibilità del follow-up

Il dataset definitivo comprendeva 700 visite relative a 241 pazienti. Dopo la ricostruzione degli episodi terapeutici, 214 episodi risultavano eleggibili per l'analisi longitudinale. La strategia terapeutica più rappresentata era la dieta (92 episodi), seguita da semaglutide (48 episodi), dieta chetogenica (30 episodi) e tirzepatide (28 episodi).

La disponibilità delle osservazioni diminuiva progressivamente con l'allungarsi del follow-up e variava in modo sostanziale tra le diverse strategie. Alla finestra di 6 mesi erano disponibili 46 episodi nel gruppo dieta, 25 nel gruppo semaglutide, 17 nel gruppo tirzepatide e 15 nel gruppo chetogenico. A 12 mesi, le corrispondenti numerosità erano 25, 20, 7 e 4 episodi. Questa marcata asimmetria nelle numerosità campionarie è particolarmente rilevante nell'interpretazione dei confronti a tempi tardivi per tirzepatide e dieta chetogenica, caratterizzati da un numero limitato di osservazioni.

Variabile	Dieta	Semaglutide	Tirzepatide	Chetogenica
Sesso femminile, n (%)	69 (75.0%)	40 (83.3%)	20 (71.4%)	23 (76.7%)
Età, anni	55.00 [48.50–63.50] (n=91)	57.00 [53.00–63.25] (n=48)	55.50 [41.25–65.00] (n=28)	55.00 [44.62–62.25] (n=30)
Peso, kg	99.75 [90.88–112.45] (n=92)	95.20 [88.12–107.38] (n=48)	101.95 [92.55–117.01] (n=28)	104.20 [90.64–113.47] (n=30)
BMI, kg/m²	37.03 [33.33–39.63] (n=92)	36.81 [32.95–40.61] (n=48)	38.40 [33.72–42.35] (n=28)	37.20 [34.64–40.75] (n=30)
Circonferenza vita, cm	118.00 [108.25–130.00] (n=75)	113.00 [105.00–122.00] (n=41)	116.00 [108.00–129.00] (n=23)	112.50 [108.75–128.00] (n=24)
Rapporto vita/altezza	0.71 [0.66–0.78] (n=75)	0.67 [0.64–0.74] (n=41)	0.69 [0.66–0.80] (n=23)	0.69 [0.65–0.73] (n=24)
FM, %	47.00 [42.20–49.90] (n=77)	46.90 [43.40–50.78] (n=44)	45.70 [42.75–49.92] (n=26)	46.20 [42.90–50.40] (n=25)
FM, kg	46.05 [39.23–52.79] (n=76)	45.25 [40.03–50.82] (n=42)	47.52 [41.29–55.75] (n=26)	46.15 [41.50–55.00] (n=25)
FFM, kg	52.78 [47.40–60.93] (n=76)	49.81 [46.89–54.38] (n=42)	53.62 [46.78–69.94] (n=26)	52.30 [47.94–58.90] (n=25)
Angolo di fase, °	5.00 [4.60–5.60] (n=79)	4.85 [4.47–5.30] (n=44)	5.20 [4.65–5.67] (n=26)	5.15 [4.62–5.40] (n=26)
Glicemia	92.00 [82.75–100.50] (n=80)	89.00 [83.50–96.75] (n=42)	93.00 [86.00–99.00] (n=25)	90.50 [85.12–97.00] (n=26)
HbA1c, %	5.60 [5.30–5.90] (n=68)	5.50 [5.10–5.80] (n=35)	5.60 [5.20–5.88] (n=22)	5.60 [5.30–6.10] (n=24)
Insulina	10.95 [8.20–17.88] (n=50)	14.70 [10.00–23.60] (n=25)	14.70 [10.17–23.20] (n=12)	14.95 [9.92–22.98] (n=18)
HOMA-IR	2.58 [1.79–4.33] (n=44)	3.47 [2.17–5.51] (n=16)	3.21 [2.45–3.90] (n=11)	3.41 [2.09–5.80] (n=20)
HDL	53.00 [45.00–60.00] (n=75)	54.00 [44.50–62.00] (n=44)	50.00 [42.00–55.50] (n=24)	50.00 [45.50–53.00] (n=23)
LDL	118.30 [98.25–138.00] (n=66)	117.00 [84.50–141.80] (n=43)	118.00 [88.40–135.70] (n=23)	124.00 [109.00–129.00] (n=21)
Trigliceridi	99.00 [77.00–138.00] (n=73)	104.50 [67.75–141.25] (n=44)	129.50 [95.50–164.25] (n=24)	98.00 [83.50–121.50] (n=23)
Vitamina D	26.00 [22.00–32.10] (n=55)	24.50 [18.68–29.86] (n=24)	23.70 [21.50–26.00] (n=11)	21.90 [20.00–29.50] (n=13)

Figura 12: Principali caratteristiche basali degli episodi terapeutici eleggibili. Dati continui: mediana [Q1–Q3] con n disponibile; dati categorici: n (%). Abbreviazioni: FM= massa grassa, FFM: massa magra, HbA1c: emoglobina glicata, HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Strategia	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	18 mesi	>20 mesi
Dieta	29	46	6	25	16	20
Semaglutide	12	25	5	20	7	3
Tirzepatide	5	17	3	7	6	3
Dieta chetogenica	9	15	3	4	0	5

Figura 13: Episodi disponibili per finestra temporale e strategia terapeutica

4.2 Traiettorie individuali e variabilità della risposta

Gli spaghetti plot hanno evidenziato un'elevata eterogeneità delle risposte, sia tra i diversi gruppi terapeutici sia all'interno della stessa strategia. Anche nello stesso gruppo sono stati riscontrati episodi di riduzioni ponderali rilevanti, accanto a non-responder o pazienti con aumento di peso. La dispersione delle traiettorie aumentava nei follow-up più lunghi, in parte per la riduzione del numero di osservazioni e in parte per la reale variabilità clinica tra i pazienti.

La Figura 14a mostra le variazioni individuali del peso rispetto al basale; la Figura 14b mostra l'analoga rappresentazione per la percentuale di massa grassa (FM%). In entrambe le figure, ciascuna linea corrisponde a un episodio terapeutico e, in caso di misurazioni ripetute nella stessa finestra temporale, è stato rappresentato il valore medio.

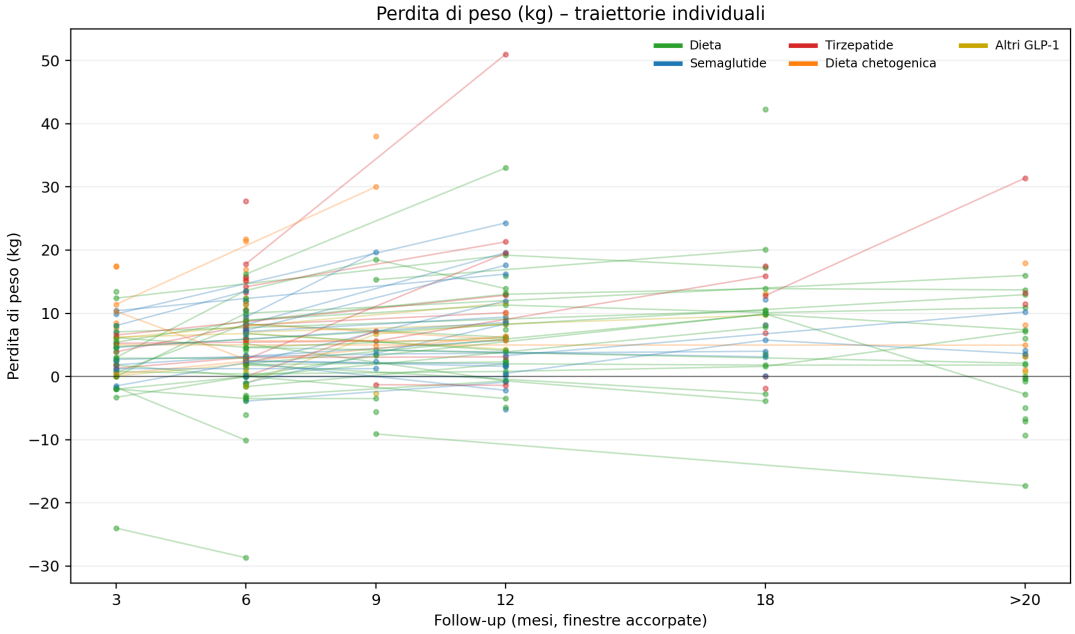


Figura 14a: Spaghetti plot della variazione di peso rispetto al basale, per strategia terapeutica

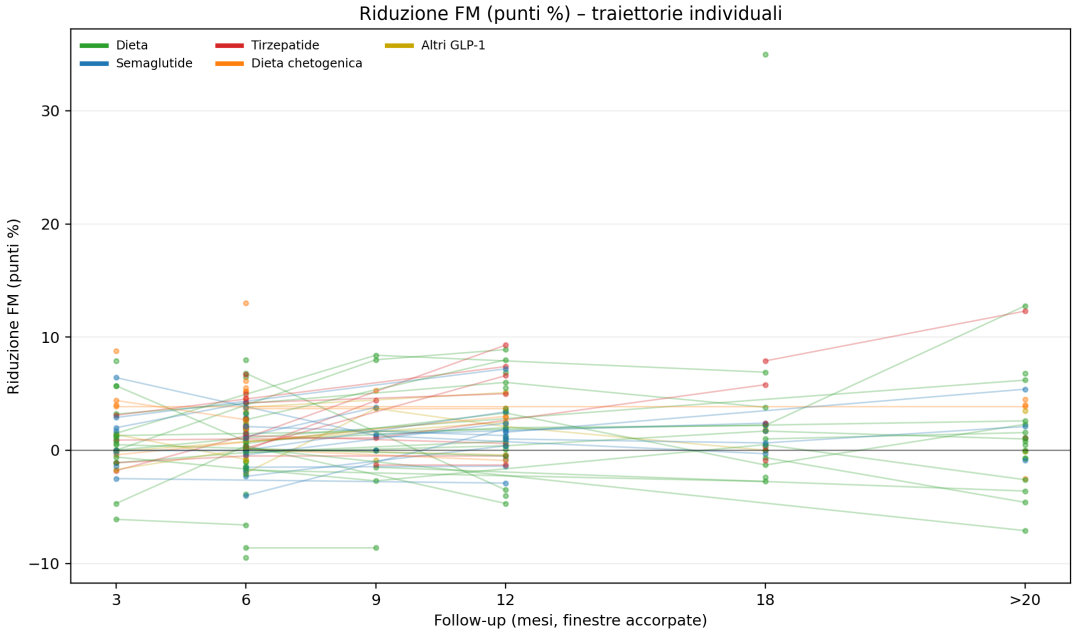


Figura 14b: Spaghetti plot della variazione di FM% rispetto al basale, per strategia terapeutica

4.3 Confronto tra dieta e semaglutide

Il confronto tra dieta e semaglutide non ha evidenziato differenze statisticamente significative a 3 mesi per peso, per BMI, per composizione corporea o per parametri glicometabolici. A 6 mesi, il gruppo trattato con semaglutide mostrava una maggiore riduzione del peso percentuale (+2,44 punti percentuali rispetto alla dieta) e del BMI (+0,84 kg/m²), ma tali differenze non raggiungevano la significatività statistica (rispettivamente p=0,113 e p=0,112; q=0,386 per entrambe). Anche la maggiore riduzione di massa grassa in kg (+2,09 kg) non era significativa (p=0,102; q=0,386). L'unico risultato significativo a 6 mesi era una variazione meno favorevole dell'angolo di fase con semaglutide rispetto alla dieta (differenza aggiustata −0,21°, IC95% −0,40 a −0,01; p=0,039); tuttavia, questo risultato non manteneva la significatività dopo correzione per il false discovery rate (q=0,218). A 12 mesi non emergevano differenze

significative tra dieta e semaglutide per perdita percentuale di peso, BMI, massa grassa, massa magra, glicemia o HbA1c.

Tempo	Outcome	Differenza aggiustata	IC95%	p	q FDR	n (dieta/sema)
3 mesi	Delta Peso %	0,80	-2,44 – 4,04	0,620	0,875	28/12
3 mesi	Delta BMI	-0,45	-2,81 – 1,91	0,700	0,884	29/12
3 mesi	Delta FM (kg)	-0,74	-4,08 – 2,59	0,648	0,875	17/8
3 mesi	Delta FFM (kg)	-0,37	-2,90 – 2,16	0,766	0,919	17/8
3 mesi	Delta AF (°)	0,08	-0,12 – 0,28	0,436	0,774	19/9
3 mesi	Delta Glu	-0,29	-10,46 – 9,87	0,953	0,978	19/8
3 mesi	Delta HbA1c	-0,03	-0,22 – 0,17	0,786	0,931	17/8
6 mesi	Delta Peso %	2,44	-0,59 – 5,46	0,113	0,386	45/24
6 mesi	Delta BMI	0,84	-0,20 – 1,88	0,112	0,386	45/24
6 mesi	Delta FM (kg)	2,09	-0,43 – 4,60	0,102	0,386	34/18
6 mesi	Delta FFM (kg)	-1,40	-3,09 – 0,30	0,103	0,386	34/18
6 mesi	Delta AF (°)	-0,21	-0,40 – -0,01	0,039	0,218	35/19
6 mesi	Delta Glu	1,48	-3,49 – 6,45	0,553	0,870	34/19
6 mesi	Delta HbA1c	0,04	-0,18 – 0,25	0,724	0,903	27/15
12 mesi	Delta Peso %	0,47	-3,80 – 4,74	0,824	0,965	25/20
12 mesi	Delta BMI	0,04	-1,60 – 1,69	0,958	0,978	25/20
12 mesi	Delta FM (kg)	-1,41	-5,89 – 3,08	0,526	0,842	15/14
12 mesi	Delta FFM (kg)	1,22	-1,57 – 4,01	0,379	0,735	15/14
12 mesi	Delta AF (°)	-0,18	-0,60 – 0,25	0,396	0,735	17/14
12 mesi	Delta Glu	0,35	-4,07 – 4,76	0,874	0,974	19/16
12 mesi	Delta HbA1c	0,05	-0,18 – 0,29	0,642	0,875	14/14

Figura 15: Confronto aggiustato dieta vs semaglutide nei principali endpoint. Effetto positivo = maggiore riduzione/miglioramento con semaglutide per gli endpoint orientati favorevolmente Abbreviazioni: AF= angolo di fase, FM= massa grassa, FFM: massa magra, Glu= glicemia, HbA1c: emoglobina glicata

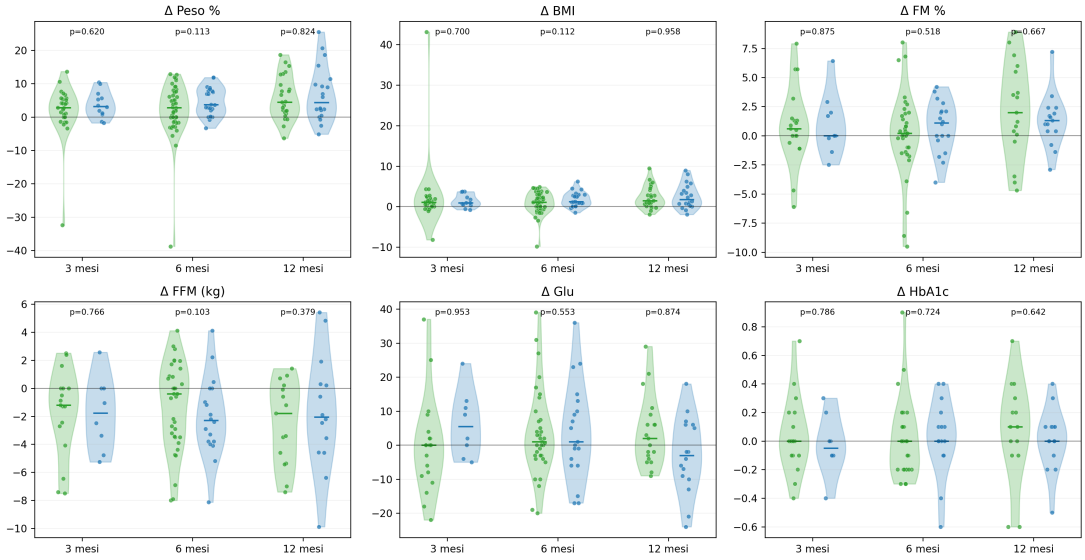


Figura 16: Violin plot delle variazioni individuali nei principali endpoint a 3, 6 e 12 mesi: dieta vs semaglutide. I punti rappresentano i singoli episodi, in verde la dieta, in blu la semaglutide. Abbreviazioni: FM= massa grassa, FFM: massa magra, Glu= glicemia, HbA1c: emoglobina glicata

4.4 Tirzepatide e dieta chetogenica rispetto alla dieta

Nel gruppo trattato con tirzepatide, nonostante la numerosità campionaria inferiore, il segnale di efficacia sulla perdita di peso era più marcato rispetto alla dieta. A 6 mesi, tirzepatide era associata a una maggiore perdita percentuale di peso di 6,08 punti (p=0,0018; q=0,025), a una maggiore riduzione del BMI di 2,39 kg/m² (p<0,001; q=0,015) e a una maggiore perdita di massa grassa di 4,86 kg (p=0,0026; q=0,027) rispetto alla dieta. A 12 mesi, nei soli 7 episodi disponibili nel gruppo tirzepatide, le differenze rispetto alla dieta aumentavano ulteriormente: +9,25 punti percentuali di perdita ponderale (q=0,011), +3,68 kg/m² di riduzione del BMI (q=0,025) e +6,04 kg di perdita di massa grassa (q=0,048). Questi risultati mantenevano la significatività dopo correzione per il false discovery rate, ma devono essere interpretati con cautela

alla luce della marcata riduzione della numerosità a 12 mesi e del possibile confondimento per indicazione tipico degli studi osservazionali.

La dieta chetogenica mostrava un vantaggio precoce rispetto alla dieta convenzionale. A 6 mesi, la differenza aggiustata nella perdita percentuale di peso era di +6,49 punti (p=0,0058; q=0,048), con maggiori riduzioni del BMI (+2,71 kg/m²; q=0,015), della massa grassa in kg (+6,72 kg; q=0,011) e della FM% (+3,53 punti; q=0,027). A 3 mesi, la maggiore perdita ponderale con dieta chetogenica (+7,02 punti) era nominalmente significativa (p=0,011) ma non superava la correzione per test multipli (q=0,083).

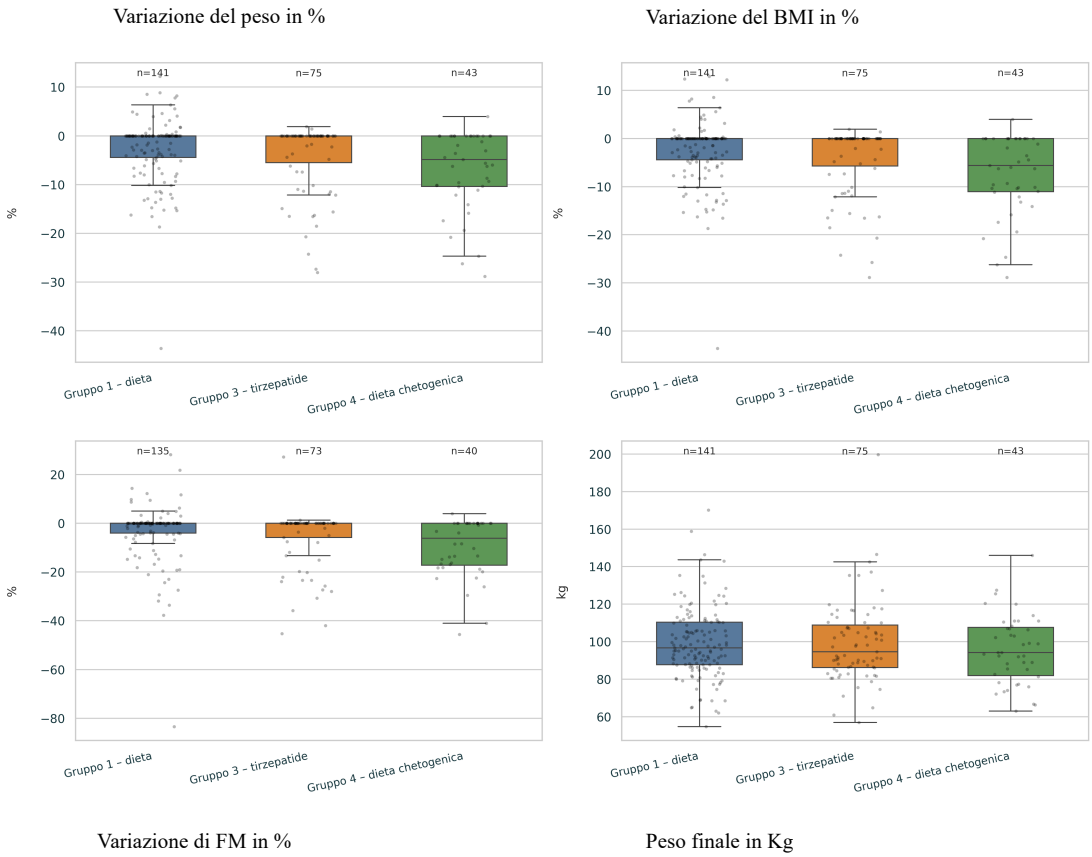


Figura 17: Box plot del confronto degli esiti antropometrici: tirzepatide vs dieta chetogenica vs dieta

Tempo	Confronto	Outcome	Effetto	IC95%	p	q FDR
12 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta BMI	3,68	1,52 – 5,84	0,002	0,025
12 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta FFM (kg)	-3,57	-5,89 – -1,25	0,004	0,042
12 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta FM (kg)	6,04	1,93 – 10,15	0,006	0,048
12 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta Peso %	9,25	4,74 – 13,75	<0,001	0,011
6 mesi	Dieta vs Dieta chetogenica	Delta BMI	2,71	1,21 – 4,20	<0,001	0,015
6 mesi	Dieta vs Dieta chetogenica	Delta FFM %	3,66	1,47 – 5,86	0,002	0,025
6 mesi	Dieta vs Dieta chetogenica	Delta FM %	3,53	1,32 – 5,74	0,002	0,027
6 mesi	Dieta vs Dieta chetogenica	Delta FM (kg)	6,72	3,40 – 10,04	<0,001	0,011
6 mesi	Dieta vs Dieta chetogenica	Delta Peso %	6,49	1,96 – 11,01	0,006	0,048
6 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta BMI	2,39	1,07 – 3,71	<0,001	0,015
6 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta FM (kg)	4,86	1,79 – 7,93	0,003	0,027
6 mesi	Dieta vs Tirzepatide	Delta Peso %	6,08	2,36 – 9,81	0,002	0,025

Figura 17: Confronti dieta vs tirzepatide/chetogenica che mantengono q<0,05 dopo correzione FDR. Abbreviazioni: FM= massa grassa, FFM: massa magra

4.5 Predittori basali della risposta

La ricerca esplorativa dei predittori ha identificato 24 associazioni con q < 0,05 nelle famiglie di test considerate: 14 nell'analisi pooled sull'intera coorte, 9 nel gruppo trattato con dieta e 1 nel gruppo semaglutide. Nessun predittore ha superato la correzione per il false discovery rate nei gruppi tirzepatide, dieta chetogenica o altri agonisti del GLP-1R.

Nel gruppo semaglutide, l'unica associazione che manteneva q < 0,05 era quella tra glicemia basale e successiva riduzione della glicemia (effetto per 1 DS +12,72; p < 0,001; q = 0,010; n = 19). Questo risultato non identifica necessariamente un predittore specifico dell'effetto farmacologico, poiché i soggetti con valori basali più elevati hanno una maggiore possibilità matematica di riduzione e l'associazione può riflettere il fenomeno della regressione verso la media.

Nel gruppo dieta emergevano associazioni tra colesterolo totale e HDL basali e variazioni di BMI o massa grassa; inoltre, HDL, HbA1c, LDL e massa muscolare scheletrica basali erano associati alle variazioni dell'angolo di fase. Sebbene alcune di queste associazioni superassero la correzione FDR, la molteplicità delle correlazioni tra predittori metabolici, le numerosità campionarie relativamente piccole e il carattere esplorativo dell'analisi richiedono cautela nell'attribuire a questi risultati un significato prognostico o causale.

Gruppo	Outcome	Predittore	Effetto	IC95%	q FDR	n
Semaglutide	Delta Glu	Glu	12,72	6,46 – 18,98	0,010	19
Dieta	Delta BMI	CT	1,75	0,79 – 2,71	0,016	36
Dieta	Delta BMI	HDL	1,70	0,61 – 2,80	0,036	37
Dieta	Delta FM (kg)	HDL	2,58	0,96 – 4,20	0,047	31
Dieta	Delta FM (kg)	CT	2,73	0,93 – 4,53	0,047	30

Figura 18: Associazioni esplorative tra caratteristiche basali e variazione dell'outcome che mantengono q<0,05. Effetti per incremento di 1 DS del predittore continuo. Abbreviazioni: FM= massa grassa, Glu= glicemia

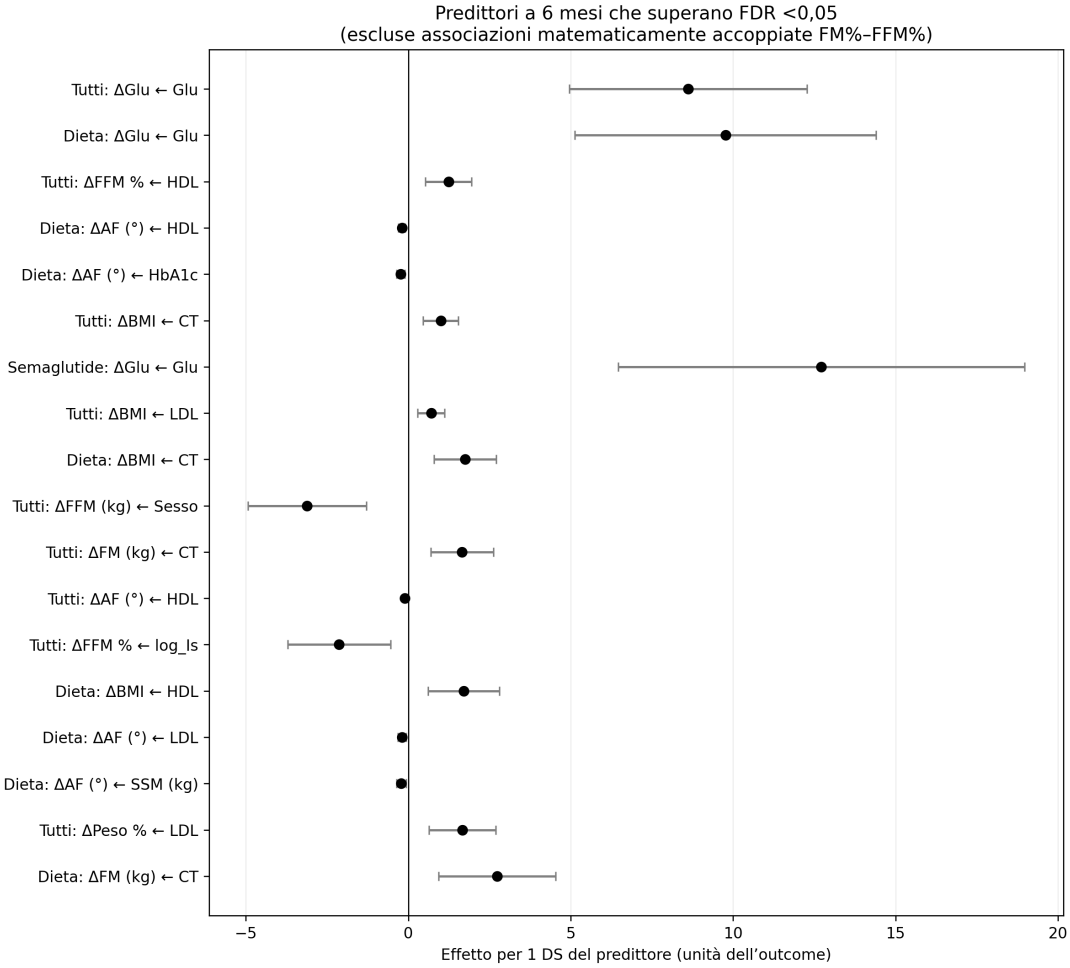


Figura 19: Forest plot delle associazioni dei predittori che superano la correzione FDR nelle analisi predefinite. Abbreviazioni: AF= angolo di fase, FM= massa grassa, FFM: massa magra, Glu= glicemia, HbA1c: emoglobina glicata, CT= colesterolo totale, SSM= massa muscolare scheletrica

4.6 Analisi delle sottopopolazioni

Le analisi di interazione hanno identificato alcuni segnali nominali, in particolare per insulina/HOMA-IR in relazione al grado di adiposità e per WHtR nel gruppo dieta. Tuttavia, nessuna delle 204 interazioni testate manteneva la significatività statistica dopo correzione per il false discovery rate; il q-value minimo osservato era 0,425. Di conseguenza, non è stata identificata alcuna sottopopolazione nella quale un predittore

metabolico mostrasse un effetto differenziale sufficientemente robusto da essere considerato confermato.

Tra i segnali nominali più forti figuravano l'interazione tra insulinemia basale e BMI ≥40 kg/m² o FM% elevata sulla variazione della massa magra (FFM) in kg nell'analisi pooled, e diverse interazioni tra WHtR basale e fenotipi di adiposità nel gruppo dieta. Queste osservazioni sono state mantenute come ipotesi esplorative da validare in studi futuri e non come risultati conclusivi.

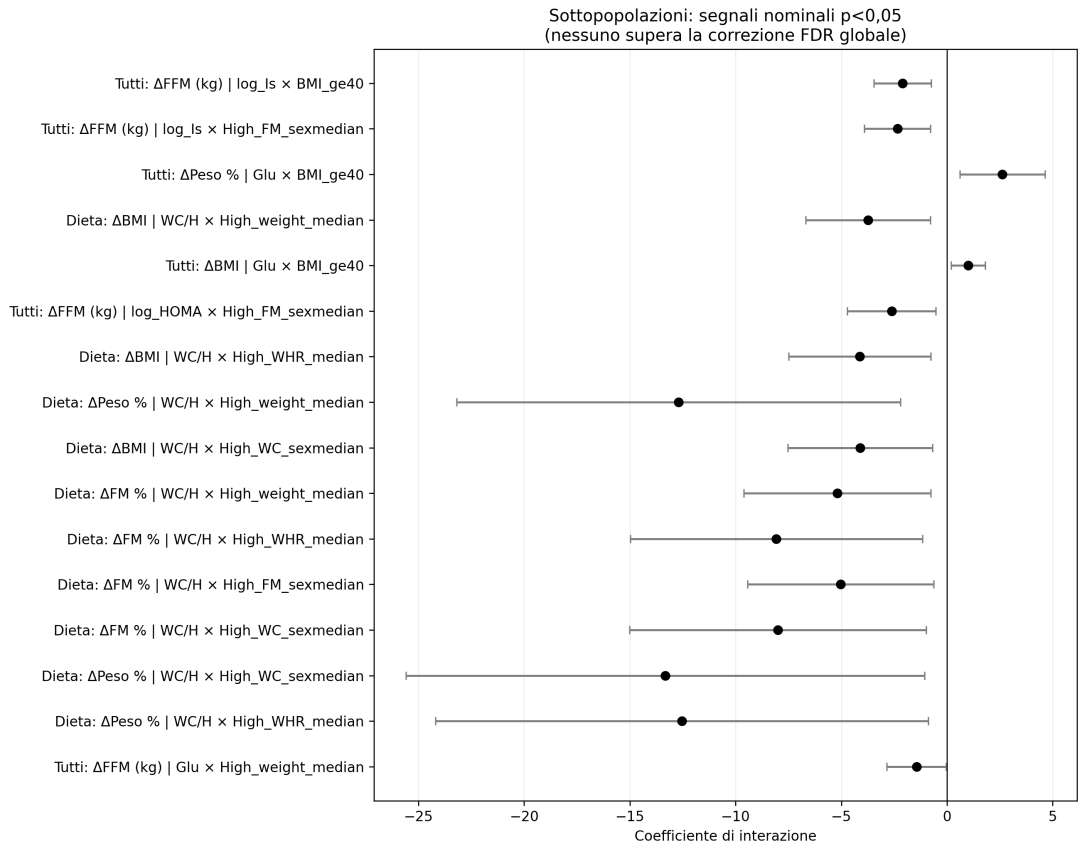


Figura 20: Forest plot delle principali interazioni esplorative nelle sottopopolazioni. Nessuna interazione mantiene q<0,05.
Abbreviazioni: FM= massa grassa, FFM: massa magra, Glu= glicemia, WC= circonferenza vita, WC/H= rapporto vita/altezza

4.7 Dosaggio di semaglutide

La dose massima era documentata e interpretabile in 47 dei 48 episodi trattati con semaglutide. La mediana della dose massima raggiunta era compresa tra 1,0 e 1,7 mg/settimana, mentre l'utilizzo della dose target di 2,4 mg era poco frequente. Nel dettaglio, 24/47 episodi (51,1%) non superavano 1,0 mg/settimana, 42/47 (89,4%) non superavano 1,7 mg/settimana e soltanto 5/47 (10,6%) raggiungevano la dose massima di 2,4 mg/settimana.

Dose massima (mg/settimana)	n	% su dosi interpretabili
0,25	2	4,3%
0,5	6	12,8%
1,0	16	34,0%
1,7	18	38,3%
2,4	5	10,6%

Figura 21: Dose massima documentata di semaglutide nel follow-up

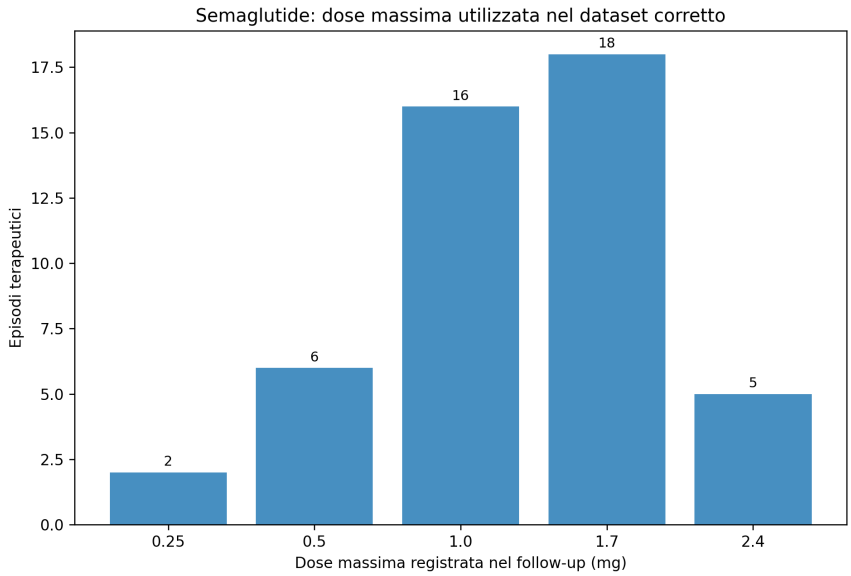


Figura 22: Distribuzione della dose massima di semaglutide documentata per episodio terapeutico

4.8 Outlier e profili individuali incongrui

Il controllo di qualità ha segnalato 29 episodi o visite meritevoli di verifica. Tra i possibili extreme responders erano presenti riduzioni ponderali molto marcate, mentre alcuni episodi mostravano aumento di peso o discordanza tra variazione di peso e BMI. Sono state inoltre osservate discrepanze tra perdita ponderale e variazione della percentuale di massa grassa (FM%) in alcuni soggetti. Queste osservazioni non sono state automaticamente eliminate dall'analisi, poiché possono rappresentare sia reale variabilità biologica sia errori di misurazione o registrazione.

Il caso più evidente nel gruppo semaglutide era un episodio con circa 25,5% di perdita ponderale a 12 mesi; nel gruppo dieta erano presenti sia responder estremi sia un episodio con marcato aumento ponderale. I codici identificativi di questi casi sono conservati esclusivamente nei file di controllo analitico e non sono riportati nel testo principale della tesi, al fine di minimizzare la diffusione di identificativi pseudonimizzati.

5. Discussione

5.1 Sintesi dei principali risultati

Il presente studio ha analizzato, in un contesto di pratica clinica reale, la risposta a diverse strategie utilizzate nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità: trattamento dietetico convenzionale, semaglutide, tirzepatide e dieta chetogenica. Nel complesso, i risultati confermano tre aspetti principali. In primo luogo, la risposta al trattamento è risultata ampiamente eterogenea, sia tra strategie differenti sia all'interno dello stesso gruppo terapeutico. In secondo luogo, il confronto tra dieta convenzionale e semaglutide non ha evidenziato differenze statisticamente significative negli endpoint principali ai time point analizzati, nonostante a 6 mesi fosse presente una tendenza favorevole alla semaglutide per perdita percentuale di peso, BMI e massa grassa. In terzo luogo, tirzepatide e dieta chetogenica hanno mostrato, rispetto alla dieta convenzionale, associazioni più marcate con la riduzione del peso e della massa grassa, soprattutto a 6 mesi e, nel caso della tirzepatide, anche a 12 mesi. Questi risultati devono tuttavia essere interpretati alla luce del disegno osservazionale, della ridotta numerosità di alcuni sottogruppi, della progressiva perdita di osservazioni durante il follow-up e della possibile presenza di confondimento per indicazione. Pertanto, le differenze osservate rappresentano associazioni aggiustate e non possono essere considerate una dimostrazione causale di superiorità terapeutica.

5.2 Eterogeneità della risposta

L'elevata dispersione delle traiettorie individuali costituisce uno dei risultati più rilevanti dello studio. Gli spaghetti plot hanno mostrato, all'interno di ciascuna strategia, la coesistenza di riduzioni ponderali rilevanti, risposte modeste, assenza di risposta e, in alcuni casi, aumento di peso. Tale variabilità è coerente con la natura multifattoriale dell'obesità, nella quale interagiscono componenti genetiche, epigenetiche, neuroendocrine, comportamentali, ambientali e metaboliche. L'eterogeneità osservata suggerisce che l'efficacia di un trattamento non debba essere valutata esclusivamente attraverso la variazione media del peso. La stessa riduzione ponderale può infatti derivare da modificazioni differenti della massa grassa e della massa magra, mentre la risposta clinica individuale può essere influenzata dall'aderenza, dalla tollerabilità, dalla dose raggiunta, dalle caratteristiche metaboliche iniziali e dal contesto terapeutico complessivo. In questa prospettiva, l'impiego congiunto di peso, BMI, circonferenza vita e misure bioimpedenziometriche consente una caratterizzazione più completa della risposta. La maggiore dispersione nei follow-up più lunghi deve essere interpretata con cautela. Essa può riflettere una reale variabilità clinica, ma anche la progressiva riduzione del numero di osservazioni, particolarmente evidente nei gruppi tirzepatide e dieta chetogenica. Di conseguenza, le traiettorie individuali sono utili per descrivere i profili di risposta, ma non consentono da sole di distinguere l'effetto della strategia terapeutica da quello di fattori individuali o organizzativi.

5.3 Dieta e semaglutide

Il confronto tra dieta convenzionale e semaglutide non ha evidenziato differenze statisticamente significative a 3 mesi per peso, BMI, composizione corporea, glicemia o emoglobina glicata. A 6 mesi, semaglutide era associata a una maggiore riduzione del peso percentuale e della massa grassa, ma nessuna di queste differenze ha raggiunto la significatività statistica dopo correzione per confronti multipli. Anche a 12 mesi non sono emerse differenze significative negli endpoint principali. L'assenza di significatività non equivale necessariamente all'assenza di una differenza clinica. Le stime a 6 mesi presentavano infatti una direzione coerente a favore della semaglutide, ma gli intervalli di confidenza erano ampi e includevano il valore nullo. In un campione più numeroso e maggiormente bilanciato, tali differenze potrebbero essere stimate con maggiore precisione. Nel presente studio, invece, la numerosità disponibile a 6 mesi era pari a 46 episodi nel gruppo dieta e 25 nel gruppo semaglutide, mentre a 12 mesi si riduceva rispettivamente a 25 e 20 episodi. Il risultato relativo all'angolo di fase merita una considerazione separata: a 6 mesi, la semaglutide mostrava una variazione meno favorevole rispetto alla dieta. Tuttavia, l'associazione non manteneva la significatività dopo la correzione FDR. Questo dato non può quindi essere interpretato come evidenza confermata di un effetto sfavorevole della semaglutide sull'angolo di fase. Può rappresentare un risultato casuale dovuto alla molteplicità dei confronti, una conseguenza della variabilità bioimpedenziometrica oppure il riflesso di differenze basali e cliniche non completamente controllate. Nel complesso, il confronto real-world tra dieta e semaglutide non ha replicato in modo netto la separazione osservata nei trial randomizzati descritti nell'introduzione. Questa apparente discrepanza può dipendere da differenze importanti tra i due contesti. Gli

studi controllati utilizzano popolazioni selezionate, protocolli standardizzati, titolazioni definite e follow-up programmati; la pratica clinica è invece caratterizzata da dosi variabili, aderenza disomogenea, interruzioni, vincoli economici, disponibilità del farmaco e personalizzazione del trattamento. Nel sottogruppo semaglutide dello studio, inoltre, la dose target di 2,4 mg era poco frequentemente raggiunta, circostanza che può avere limitato l'intensità dell'esposizione terapeutica.

5.4 Tirzepatide e dieta chetogenica

Il segnale più consistente di maggiore riduzione ponderale rispetto alla dieta convenzionale è stato osservato nel gruppo tirzepatide. A 6 mesi, la tirzepatide era associata a una maggiore perdita percentuale di peso, a una maggiore riduzione del BMI e a una maggiore perdita di massa grassa. Tutte queste associazioni mantenevano la significatività dopo la correzione FDR. A 12 mesi, le differenze apparivano ancora più ampie. Tuttavia, il numero di episodi disponibili nel gruppo tirzepatide a 12 mesi era soltanto 7. La precisione delle stime è pertanto limitata e il rischio di risultati instabili è elevato. Inoltre, la perdita di massa magra associata alla tirzepatide a 12 mesi deve essere considerata con attenzione, poiché una riduzione ponderale più marcata può accompagnarsi anche a una maggiore riduzione assoluta della massa magra. Questo sottolinea l'importanza di affiancare alla terapia nutrizionale e farmacologica un monitoraggio della composizione corporea e strategie finalizzate alla preservazione della massa muscolare. I risultati relativi alla tirzepatide sono biologicamente plausibili nel contesto della tesi, che descrive l'attivazione combinata dei recettori GLP-1 e GIP e riporta, dalla letteratura considerata, una maggiore

efficacia media del duplice agonismo rispetto alla semaglutide. Tuttavia, il confronto con la dieta convenzionale non deve essere assimilato a un confronto randomizzato tra trattamenti. È possibile che la tirzepatide sia stata prescritta a pazienti con caratteristiche cliniche, gravità dell'obesità, motivazione o capacità di sostenere il trattamento differenti rispetto a quelli indirizzati alla sola dieta. Questo confondimento per indicazione potrebbe avere amplificato oppure attenuato le differenze osservate. Anche la dieta chetogenica ha mostrato un vantaggio rispetto alla dieta convenzionale, soprattutto a 6 mesi. Il profilo della dieta chetogenica appare caratterizzato da una risposta relativamente precoce. Tale osservazione è compatibile con la descrizione della dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico come strategia capace di indurre rapidamente una riduzione dell'introito energetico e modificazioni metaboliche legate alla chetogenesi. Anche in questo caso, tuttavia, non è possibile separare completamente l'effetto della composizione della dieta da quello dell'intensità del percorso nutrizionale, dell'aderenza e della selezione dei pazienti. La disponibilità di soli quattro episodi a 12 mesi impedisce inoltre di formulare conclusioni sul mantenimento a lungo termine.

5.5 Composizione corporea

La valutazione della composizione corporea rappresentava uno degli obiettivi qualificanti dello studio. I risultati mostrano che la perdita di peso non deve essere considerata un endpoint autosufficiente, poiché la qualità del dimagrimento dipende dal rapporto tra riduzione della massa grassa e conservazione della massa magra. Nel confronto a 6 mesi tra dieta e semaglutide, la maggiore riduzione della massa grassa

in chilogrammi osservata con semaglutide non raggiungeva la significatività statistica. La variazione della massa magra presentava una direzione non conclusiva e l'angolo di fase non forniva un segnale robusto dopo correzione FDR. Questi risultati non consentono quindi di stabilire una differenza tra le due strategie in termini di ricomposizione corporea. Nel gruppo tirzepatide, la maggiore riduzione del peso era accompagnata da una maggiore riduzione della massa grassa. A 12 mesi emergeva anche una differenza nella massa magra, ma la bassa numerosità rende il dato particolarmente incerto. La letteratura riportata segnala che gli agonisti GLP-1R e gli agonisti duali GLP-1R/GIPR riducono prevalentemente la massa grassa, ma possono determinare anche una riduzione della massa magra. La pratica clinica dovrebbe pertanto integrare la perdita di peso con adeguato apporto proteico, attività fisica contro resistenza e controlli bioimpedenziometrici ripetuti, quando disponibili. La dieta chetogenica mostrava a 6 mesi una maggiore riduzione sia della massa grassa assoluta sia della sua percentuale. L'incremento o la preservazione della massa magra rimangono tuttavia aspetti essenziali per valutare la sostenibilità della risposta. La riduzione iniziale del peso può infatti includere componenti diverse, anche in relazione alle modificazioni dell'idratazione e delle riserve glicogeniche. Per questa ragione, i dati bioimpedenziometrici devono essere interpretati considerando le condizioni di misurazione e la coerenza con peso, BMI e circonferenza vita.

5.6 Predittori basali

L'analisi dei predittori basali ha identificato 24 associazioni con $q < 0,05$: 14 nell'analisi pooled, 9 nel gruppo dieta e 1 nel gruppo semaglutide. Nessuna

associazione ha superato la correzione FDR nei gruppi tirzepatide, dieta chetogenica o altri agonisti del GLP-1R. L'unico risultato confermato nel gruppo semaglutide riguardava la glicemia basale e la successiva variazione della glicemia: per ogni incremento di una deviazione standard della glicemia iniziale, si osservava una maggiore riduzione successiva pari a 12,72 unità, con q=0,010 e n=19. Parimenti chi aveva una glicemia più elevata sembrava perdere percentualmente meno peso in %. Tale dato rappresenta, se pur da validare su più ampia scala, l'effetto negativo sulla perdita di peso legato all'insulino-resistenza, fenomeno ben noto nei pazienti con obesità e diabete franco, da dimostrare invece nei soggetti con prediabete. Questo risultato quindi, se pur interessante, non dimostra appieno che una glicemia più elevata sia uno specifico predittore dell'effetto farmacologico ma suggerisce un trend negativo. Può riflettere, almeno in parte, la regressione verso la media: soggetti con valori iniziali di glicemia più elevati hanno maggiore possibilità di mostrare una riduzione nelle misurazioni successive, anche indipendentemente dall'effetto del trattamento ma perdono meno peso.

Nel gruppo dieta, colesterolo totale e HDL basali erano associati alle variazioni di BMI e massa grassa, mentre HDL, HbA1c, LDL e massa muscolare scheletrica basali erano associati alla variazione dell'angolo di fase. Sebbene alcune di queste associazioni mantenessero la significatività dopo correzione, non possono essere considerate biomarcatori prognostici validati. Le analisi comprendevano numerose combinazioni tra predittori e outcome, le numerosità erano relativamente contenute e molte variabili metaboliche erano tra loro correlate. Il rischio di associazioni spurie rimane pertanto rilevante. La mancata identificazione di predittori robusti nei gruppi tirzepatide e dieta chetogenica può dipendere dalla reale assenza di un segnale, ma anche dalla ridotta

potenza statistica. In particolare, la numerosità dei gruppi e la disponibilità incompleta delle misure metaboliche limitano la possibilità di individuare interazioni di dimensione moderata.

5.7 Analisi delle sottopopolazioni

Le analisi di interazione non hanno identificato alcuna sottopopolazione nella quale un predittore metabolico mostrasse un effetto differenziale robusto. Sono state testate 204 interazioni e nessuna manteneva la significatività dopo correzione FDR; il q-value minimo era 0,425. Sono comparsi alcuni segnali nominali, in particolare per l'interazione tra insulinemia o HOMA-IR e grado di adiposità, nonché per il rapporto vita-altezza nel gruppo dieta. Questi segnali possono suggerire ipotesi per studi successivi, ma non autorizzano a identificare fenotipi clinici con risposta differente. La molteplicità dei test e l'uso di soglie basate sulla mediana del campione rendono infatti le categorie esplorative e non necessariamente generalizzabili. L'assenza di interazioni confermate è comunque informativa. Indica che, nel campione analizzato, non è stato possibile dimostrare che BMI, FM%, circonferenza vita, WHtR o peso modifichino in modo robusto l'associazione tra i predittori metabolici e la risposta terapeutica. Sono necessari campioni più ampi, fenotipizzazione più precisa e modelli specificamente progettati per valutare l'eterogeneità del trattamento.

5.8 Dose di semaglutide

L'analisi della dose documentata mostra una distanza rilevante tra la dose target teorica e quella effettivamente raggiunta nella pratica clinica. La dose massima era interpretabile in 47 dei 48 episodi trattati con semaglutide. La mediana della dose massima era compresa tra 1,0 e 1,7 mg/settimana; il 51,1% degli episodi non superava 1,0 mg/settimana, l'89,4% non superava 1,7 mg/settimana e soltanto il 10,6% raggiungeva 2,4 mg/settimana. Questo dato costituisce un elemento chiave per interpretare il confronto con la letteratura sperimentale. Nonostante la titolazione conservativa, la riduzione media del peso era del 4,7% a 6 mesi e del 6,8% a 12 mesi. Questi dati supportano la valutazione prospettica di strategie di dosaggio della semaglutide individualizzate e attente alla sostenibilità economica nella pratica routinaria dell'obesità. Sarebbe auspicabile, in termini di prevenzione delle complicanze notoriamente legate all'obesità, una almeno parziale rimborsabilità della terapia. Questo permetterebbe di poter proporre dosi maggiori e terapia proseguita per più tempo ai fini di ottenere un calo ponderale sufficiente, anche nei pazienti che non possono sostenere il costo intero della terapia. La relazione tra dose ed esito non è stata analizzata in senso causale e correttamente non può essere interpretata come curva dose-risposta, pertanto, il presente studio non dimostra che basse dosi siano equivalenti a 2,4 mg; dimostra piuttosto che nel contesto real-world analizzato la dose target è stata raggiunta da una minoranza e che la valutazione di efficacia deve essere contestualizzata alla dose effettivamente utilizzata. La dose, quindi, è anche il risultato di un processo clinico e non soltanto una variabile indipendente..

5.9 Follow-up, dati mancanti e validità

La progressiva riduzione delle osservazioni rappresenta una delle principali limitazioni dello studio. Dei 214 episodi longitudinali eleggibili, soltanto 25 episodi nel gruppo dieta, 20 nel gruppo semaglutide, 7 nel gruppo tirzepatide e 4 nel gruppo dieta chetogenica erano disponibili a 12 mesi. L'asimmetria nelle numerosità limita soprattutto i confronti a tempi tardivi. Le stime a 12 mesi per tirzepatide possono essere clinicamente interessanti, ma devono essere considerate esplorative; quelle relative alla dieta chetogenica sono insufficienti per trarre conclusioni affidabili. Anche la maggiore variabilità osservata nel tempo può essere parzialmente attribuita alla selezione dei soli episodi con controlli disponibili. L'uso dell'episodio terapeutico come unità di analisi permette di descrivere correttamente sequenze terapeutiche diverse, ma introduce una potenziale dipendenza tra osservazioni riferibili allo stesso paziente. Il ricorso a errori standard robusti clusterizzati per individuo rappresenta una misura appropriata per attenuare questo problema, pur non eliminando il confondimento derivante dal fatto che la stessa persona può contribuire con più episodi e ricevere trattamenti successivi. Il disegno osservazionale impedisce inoltre di controllare completamente la selezione della terapia. I pazienti indirizzati alla dieta, alla dieta chetogenica, alla semaglutide o alla tirzepatide possono differire per severità, comorbilità, obiettivi, capacità economica, motivazione, accesso al follow-up e storia terapeutica. L'aggiustamento per valore basale dell'outcome, età, sesso e tempo della visita riduce alcune fonti di distorsione, ma non può sostituire la randomizzazione.

5.10 Implicazioni cliniche

Nel complesso, i risultati sostengono un approccio personalizzato alla gestione dell'obesità. La dieta convenzionale rimane una componente fondamentale del trattamento, ma la risposta può essere variabile e non sempre sufficiente. La dieta chetogenica può produrre una perdita ponderale più rapida in pazienti selezionati e adeguatamente monitorati, mentre le terapie incretiniche possono offrire una maggiore efficacia ponderale, soprattutto quando viene raggiunta un'esposizione terapeutica adeguata. I dati sottolineano tuttavia che la scelta terapeutica non dovrebbe basarsi soltanto sulla potenziale perdita di peso, ma devono essere considerati parametri di composizione corporea, tollerabilità, costi, accessibilità, possibilità di titolazione, presenza di comorbilità, sostenibilità a lungo termine e capacità di mantenere la risposta. La riduzione del peso può inoltre accompagnarsi a perdita di massa magra, rendendo necessario integrare l'intervento con attività fisica contro resistenza, adeguata nutrizione proteica e monitoraggio della composizione corporea. La ridotta dose di semaglutide raggiunta nella coorte rappresenta un esempio concreto della distanza tra efficacia teorica ed efficacia osservata nella pratica clinica. La terapia farmacologica non dovrebbe quindi essere interpretata come un intervento isolato, ma come parte di un percorso continuativo, nel quale il trattamento nutrizionale, comportamentale e il follow-up hanno un ruolo determinante.

5.11 Punti di forza

Il presente studio presenta diversi punti di forza. In primo luogo, utilizza dati raccolti nella pratica clinica reale, consentendo di descrivere una situazione più vicina alle modalità effettive di prescrizione e utilizzo dei trattamenti rispetto a un protocollo sperimentale rigidamente standardizzato.

Un ulteriore elemento di interesse è la presenza di più strategie terapeutiche nello stesso contesto assistenziale. Sono stati analizzati trattamento dietetico convenzionale, semaglutide, tirzepatide e dieta chetogenica, permettendo un confronto tra interventi farmacologici e non farmacologici. La ricostruzione degli episodi terapeutici ha consentito di considerare correttamente i pazienti che avevano seguito più strategie o presentato più sequenze longitudinali. Inoltre, la media delle misurazioni ripetute all'interno della stessa finestra temporale ha ridotto il rischio di selezionare arbitrariamente il valore più favorevole. Lo studio ha valutato simultaneamente peso, BMI, circonferenza vita, composizione corporea e parametri glicometabolici e lipidici. L'uso di spaghetti plot e violin plot ha permesso di visualizzare la variabilità individuale, che sarebbe stata meno evidente attraverso sole statistiche aggregate.

Tra gli altri punti di forza rientrano la gestione della non indipendenza delle osservazioni mediante errori standard robusti clusterizzati per paziente, la correzione FDR per i confronti multipli, la distinzione tra significatività nominale e significatività corretta, l'analisi descrittiva delle dosi di semaglutide e il controllo sistematico dei profili estremi.

5.12 Limiti dello studio

Il principale limite è rappresentato dal disegno osservazionale e dall'assenza di randomizzazione. Le differenze osservate tra strategie non possono quindi essere interpretate come effetti causali o come dimostrazione di superiorità terapeutica. La scelta del trattamento può essere stata influenzata dalla gravità dell'obesità, dalla presenza di comorbidità, dalla risposta precedente, dalla tollerabilità, dai costi, dalla disponibilità del farmaco e dalle preferenze del paziente o del curante. Un secondo limite riguarda la diversa numerosità dei gruppi e la progressiva riduzione delle osservazioni durante il follow-up. A 12 mesi erano disponibili soltanto 7 episodi nel gruppo tirzepatide e 4 nel gruppo dieta chetogenica. I risultati tardivi di questi gruppi devono pertanto essere considerati fragili e suscettibili all'influenza di singoli episodi. La disponibilità dei dati biochimici e di composizione corporea non era uniforme. La mancanza di informazioni era particolarmente rilevante per insulina, HOMA-IR, vitamina D e alcuni parametri bioimpedenziometrici. Questo può aver ridotto la potenza statistica e determinato una diversa composizione della popolazione analizzata per i vari endpoint. La dose di semaglutide non era standardizzata e poteva essere condizionata dalla risposta clinica, dalla tollerabilità, dai costi, dalla disponibilità e dalle decisioni del curante. Inoltre, il database non comprendeva una misura completa e standardizzata dell'aderenza farmacologica e dietetica. Un ulteriore limite riguarda la bioimpedenziometria, che può essere influenzata dallo stato di idratazione e non è direttamente sovrapponibile alla DXA. La variazione della FFM e dell'angolo di fase deve quindi essere interpretata con cautela, soprattutto in presenza di rapidi cambiamenti ponderali. Anche le analisi dei predittori presentano limiti interpretativi. La correlazione tra valori basali e variazioni successive può essere influenzata dalla

regressione verso la media. Inoltre, il numero elevato di analisi esplorative aumenta la probabilità di risultati casualmente positivi. La correzione FDR riduce questo rischio, ma non lo elimina completamente.

6. ***Conclusione***

Questo studio real-world documenta una risposta terapeutica eterogenea nei soggetti con sovrappeso e obesità. Il confronto tra dieta e semaglutide ha mostrato una tendenza favorevole alla semaglutide per alcuni endpoint a 6 mesi, ma senza differenze statisticamente significative dopo correzione per confronti multipli. Tirzepatide e dieta chetogenica hanno evidenziato associazioni più marcate nel campione analizzato e alle finestre con dati disponibili rispetto alla dieta convenzionale, con risultati particolarmente rilevanti a 6 mesi e, per tirzepatide, a 12 mesi; questi ultimi devono però essere interpretati con prudenza per la bassa numerosità. Le analisi dei predittori e delle sottopopolazioni non hanno identificato profili di risposta sufficientemente robusti da consentire una stratificazione clinica confermata. La dose di semaglutide effettivamente raggiunta è risultata frequentemente inferiore alla dose target, evidenziando l'importanza di considerare l'esposizione reale quando si confrontano dati di pratica clinica e risultati dei trial. Nel complesso, i risultati confermano la necessità di valutare l'obesità come una malattia cronica e multifattoriale, adottando strategie integrate e personalizzate. La perdita di peso costituisce un endpoint importante, ma deve essere interpretata insieme alla composizione corporea, alla risposta metabolica, alla tollerabilità e alla sostenibilità del trattamento nel tempo. Sono necessari studi prospettici con campioni più ampi, gruppi più bilanciati, follow-up completi e misure standardizzate per confermare i segnali osservati e chiarire quali caratteristiche individuali possano predire una risposta differenziale alle diverse strategie terapeutiche.

7. ***Bibliografia***

1. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-262. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4
2. Screening, Diagnosis, Evaluation, and Staging of Obesity in Adults: Standards of Care in Overweight and Obesity—2026. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2026;13(Suppl 1):e006247. doi:10.1136/bmjdrc-2026-006247
3. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 2021;12:706978. doi:10.3389/fendo.2021.706978
4. Ministero della Salute - Sovrappeso e obesità. Accessed July 24, 2026. https://www.salute.gov.it/new/it/tema/stili-di-vita-guadagnare-salute/obesita/
5. Paley CA, Johnson MI. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2018;10:7. doi:10.1186/s13102-018-0097-1
6. 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 Lond Engl*. 2024;403(10431):1027-1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
7. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. London: World Obesity Federation, 2024. https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22 https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2024
8. OECD (2019), The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/67450d67-en
9. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med*. 2023;23(4):284-291. doi:10.7861/clinmed.2023-0168
10. Moon RJ, D'Angelo S, Holroyd CR, et al. Parent-Offspring Associations in Body Composition: Findings From the Southampton Women's Survey Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):e726-e733. doi:10.1210/clinem/dgad128
11. Prendergast H, Tyo C, Colbert C, Kelley M, Pobee R. Medical complications of obesity: heightened importance in a COVID era. *Int J Emerg Med*. 2022;15:29. doi:10.1186/s12245-022-00431-7
12. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009773. doi:10.1136/bmjgh-2022-009773
13. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4
14. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(Suppl 2):3-19. doi:10.1111/dom.16263

15. Fruh S, Williams S, Hayes K, et al. A practical approach to obesity prevention: Healthy home habits. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2021;33(11):1055-1065. doi:10.1097/JXX.0000000000000556
16. Lan X, Sulaiman N. Public Policies on Obesity: A Literature Review of Global Challenges and Response Strategies. *Cureus*. 16(6):e62758. doi:10.7759/cureus.62758
17. Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(12):1842-1857. doi:10.1016/j.mayocp.2023.05.026
18. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-3850. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837
19. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-15723. doi:10.1073/pnas.0407076101
20. Zhang K, Zhang Q, Qiu H, et al. The complex link between the gut microbiome and obesity-associated metabolic disorders: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Heliyon*. 2024;10(17):e37609. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e37609
21. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11005. doi:10.3390/ijms231911005
22. Fansa S, Acosta A. The melanocortin-4 receptor pathway and the emergence of precision medicine in obesity management. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 2):46-63. doi:10.1111/dom.15555
23. Farzand A, Rohin MAK, Awan SJ, Sharif Z, Yaseen A, Ahmad AMR. A Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features, and Molecular Diagnosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47(9):718. doi:10.3390/cimb47090718
24. Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1341. doi:10.3390/ijms23031341
25. Smith ENL, Chandanathil M, Millis RM. Epigenetic Mechanisms in Obesity: Broadening Our Understanding of the Disease. *Cureus*. 15(10):e47875. doi:10.7759/cureus.47875
26. Chen P, Wang Y, Chen F, Zhou B. Epigenetics in obesity: Mechanisms and advances in therapies based on natural products. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12(1):e1171. doi:10.1002/prp2.1171
27. Chao AM, Paul A, Hodgkins JV, Wadden TA. A Guideline-Directed Approach to Obesity Treatment. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2024;37(4):281-295. doi:10.2337/dsi24-0001
28. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle Modification Approaches for the Treatment of Obesity in Adults. *Am Psychol*. 2020;75(2):235-251. doi:10.1037/amp0000517
29. Di Rosa C, Lattanzi G, Spiezia C, et al. Mediterranean Diet versus Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects of Reaching 5% Body Weight Loss on Body Composition in Subjects with Overweight and with Obesity—A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13040. doi:10.3390/ijerph192013040
30. Liu X, Li Q, Lu F, Zhu D. Effects of aerobic exercise combined with resistance training on body composition and metabolic health in children and

adolescents with overweight or obesity: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2024;12:1409660. doi:10.3389/fpubh.2024.1409660
31. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023;33(1):3-14. doi:10.1007/s11695-022-06332-1
32. *Endocrinologia & Malattie Del Metabolismo*.
33. Steenackers N, Toumassian J, Deleus E, et al. Pharmacotherapy for obesity: are we ready to select, tailor and combine pharmacotherapy to achieve more ambitious goals? *Front Endocrinol*. 2025;16:1569468. doi:10.3389/fendo.2025.1569468
34. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:234. doi:10.1038/s41392-024-01931-z
35. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2021;57:101351. doi:10.1016/j.molmet.2021.101351
36. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *Am J Med*. 2025;138(6):934-940. doi:10.1016/j.amjmed.2025.01.021
37. Reiner DJ, Mietlicki-Baase EG, McGrath LE, et al. Astrocytes Regulate GLP-1 Receptor-Mediated Effects on Energy Balance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2016;36(12):3531-3540. doi:10.1523/JNEUROSCI.3579-15.2016
38. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346-3358. doi:10.2337/db14-0302
39. Reiss AB, Gulkarov S, Lau R, et al. Weight Reduction with GLP-1 Agonists and Paths for Discontinuation While Maintaining Weight Loss. *Biomolecules*. 2025;15(3):408. doi:10.3390/biom15030408
40. 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
41. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619
42. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):18-35. doi:10.1111/dom.14863
43. Santulli G. From needles to pills: oral GLP-1 therapy enters the obesity arena. *Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep*. 2025;11:31. doi:10.1186/s40842-025-00245-5
44. Plotkin M, Ivkovic M, Smith I, et al. Semaglutide 25 mg Oral Versus Semaglutide 2.4 mg Injectable: An Indirect Treatment Comparison of Weight Loss Outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(8):7237-7246. doi:10.1111/dom.70911
45. Aronne LJ, Horn DB, Roux CW le, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1):26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394

46. Kansakar U, Jankauskas SS, Pande S, Mone P, Varzideh F, Santulli G. Orforglipron: A Comprehensive Review of an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2026;27(3):1409. doi:10.3390/ijms27031409
47. Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *N Engl J Med*. 2025;393(18):1796-1806. doi:10.1056/NEJMoa2511774
48. Wharton S, Rosenstock J, Konige M, et al. Treatment with orforglipron, an oral glucagon like peptide-1 receptor agonist, is associated with improvements of CV risk biomarkers in participants with type 2 diabetes or obesity without diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24:240. doi:10.1186/s12933-025-02781-x
49. Karakasis P, Patoulias D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 2025;164:156113. doi:10.1016/j.metabol.2024.156113
50. Tzang CC, Wu PH, Luo CA, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2025;90:103680. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103680
51. Yin Y, Zhang M, Cao Q, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonist-Based Therapies on Cardiovascular Events and Cardiometabolic Parameters in Obese Individuals Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes*. 2025;17(4):e70082. doi:10.1111/1753-0407.70082
52. 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
53. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089-2099. doi:10.1056/NEJMoa2413258
54. Barazzoni R, Buscemi S, Busetto L, et al. Italian clinical practice GRADE-based guidelines on the diagnosis and treatment of overweight and obesity, endorsed by the Italian National Institute of Health. *Eat Weight Disord*. 2026;31(1):9. doi:10.1007/s40519-026-01813-z
55. Ciudin A, Baker JL, Belančić A, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO): 2026 update. *Nat Med*. 2026;32(6):1962-1966. doi:10.1038/s41591-026-04397-4