

Farmaci incretinici nell'obesità clinica: meccanismi d'azione ed evidenze alla base delle raccomandazioni OMS

Incretin drugs in clinical obesity: mechanisms of action and evidence driven who recommendations

Marco Prastaro¹, Martina Musto², Tecla Mastronuzzi³

¹SIMG macroarea cronicità; ²SIMG responsabile comunicazione; ³SIMG coordinatrice macroarea prevenzione



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Farmaci incretinici nell'obesità clinica: meccanismi d'azione ed evidenze alla base delle raccomandazioni OMS 33 (02):12-15.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Le recenti Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sull'uso dei farmaci incretinici (agonisti del recettore GLP-1 ovvero GLP-1 RA) per il trattamento dell'obesità negli adulti¹ segnano una transizione culturale e clinica rilevante. L'obesità è descritta in modo esplicito come malattia cronica e recidivante, da gestire lungo tutto l'arco della vita, superando un approccio limitato al mero intervento occasionale. Non solo: l'obesità è riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze gravi e mortalità in corso di eventi clinici intercorrenti (es. COVID-19)². Per la Medicina Generale, questo documento non rappresenta un semplice aggiornamento farmacoterapico.

L'OMS colloca i GLP-1 RA all'interno di un modello di cura integrato e continuativo, in cui la *primary care* assume un ruolo centrale nella presa in carico precoce, nella stratificazione del rischio cardiometabolico, nel *follow-up* e nel coordinamento degli interventi terapeutici.

Si tratta di un sostanziale cambio di paradigma, che eleva l'obesità da problema apparentemente comportamentale a patologia cronica da governare in ambito territoriale.

Le linee guida OMS: presupposti patobiologici, clinici e razionale farmacologico

Il riconoscimento dell'obesità quale malattia cronica, progressiva e recidivante ha sancito la complessità del suo *management* clinico, conducendo allo sviluppo di approcci strutturali, multidisciplinari e personalizzati. Tale evoluzione concettuale ha imposto il passaggio da una visione riduttiva, centrata esclusivamente sugli stili di vita, a favore di modelli di cura integrati, tesi ad intercettare e

trattare, sinergicamente, i molteplici determinanti biologici, comportamentali ed ambientali della malattia.

Il ventaglio terapeutico dell'obesità è stato recentemente rivoluzionato dall'introduzione di farmaci innovativi, in grado di promuovere la perdita di peso, con risultati sovente affini a quelli della chirurgia bariatrica. In questo contesto, la modulazione del sistema incretinico ha stabilito nuovi *standard* di cura, incidendo in modo significativo sulla storia clinica e sull'evoluzione prognostica dell'obesità.

Il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) è un ormone incretinico che si è rapidamente affermato nel panorama medico-scientifico quale molecola ad azione pleiotropica, con effetti rilevanti sulla fisiologia endocrino-metabolica e neuro-comportamentale.

I GLP-1 RA sono oggi impiegati prevalentemente nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e dell'obesità.

Gli organi splanchnici e il cervello sono impegnati in un dialogo continuo e serrato. In particolare, l'asse intestino-cervello comprende percorsi neurali *top-down*, attraverso i quali il sistema nervoso centrale (SNC) modula le funzioni gastro-intestinali; e percorsi *bottom-up*, mediante i quali il SNC riceve ed integra i segnali interocettivi della periferia.

I recettori del GLP-1 sono ampiamente rappresentati a livello encefalico e risultano in grado di influenzare una vasta gamma di processi neurofisiologici. Studi preclinici condotti in modelli murini hanno evidenziato che i pirenofori dei neuroni GLP-1 sono prevalentemente localizzati nel rombencefalo caudale, con una distribuzione approssimativamente del 60% nel nucleo del tratto solitario e del 40% nel nucleo reticolare intermedio.

Le cellule del nucleo caudale del tratto solitario ricevono afferenze vagali dirette e proiettano diffusamente verso numerose strutture sottocorticali, tra cui mesencefalo, ponte, ipotalamo e proencefalo limbico. L'attivazione dei neuroni GLP-1 nel rombencefalo, mediante stimoli fisiologici o farmacologici, è associata ad un'inibizione dei comportamenti motivati, quali ricerca ed assunzione di cibo³.

L'obesità incarna una delle principali sfide di salute pubblica, clinica, sociale ed economica a livello planetario. Secondo una recente analisi pubblicata su *The Lancet*, nel 2022 il numero complessivo di bambini, adolescenti e adulti con obesità ha superato il miliardo a livello globale⁴. Tale dato riflette la portata epidemiologica e socio-sanitaria di questa patologia.

L'obesità non costituisce l'esito prevedibile di abitudini voluttuarie soggioganti, bensì il risultato di un deterioramento funzionale delle vie neuro-ormonali deputate al controllo dell'omeostasi energetica. L'espansione del tessuto adiposo induce resistenza leptinica, compromettendo la trasmissione del segnale ai centri ipotalamici superiori che regolano l'appetito. Parallelamente, l'aumento cronico dei livelli di grelina favorisce una sensazione persistente di fame. I cibi ad elevata palatabilità determinano inoltre un'iperattivazione delle vie dopaminergiche mesolimbiche coinvolte nel *reward system*, sostenendo meccanismi di rinforzo neurobiologico che amplificano i comportamenti alimentari compulsivi.

Le alterazioni biochimiche insite nell'obesità creano un ecosistema fisiopatologico che facilita la riduzione della risposta incretinica, con immissione insufficiente di GLP-1 e di polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), donde l'inadeguatezza insulinemica e la progressione del dismetabolismo. Su queste basi è stata sviluppata una farmacologia atta a potenziare la risposta incretinica.

Nello studio SURMOUNT-1, la tirzepatide, primo agonista duale

del recettore GLP-1/GIP con posologia settimanale, ha causato una perdita di peso dose-dipendente fino al 20,9% alla 72a settimana di *follow-up*⁵. Lo studio STEP-1 ha documentato come la semaglutide 2.4 mg, analogo GLP-1 a somministrazione settimanale, in combinazione con interventi sullo stile di vita, abbia prodotto una riduzione del peso corporeo medio del 14.9% in 68 settimane⁶.

La liraglutide, analogo GLP-1 a somministrazione giornaliera, sebbene associata ad un decremento ponderale più contenuto rispetto ad altri agenti incretino-mimetici, presenta un profilo di sicurezza consolidato. Nello studio SCALE, il suo utilizzo, alla posologia di 3 mg/die, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico, ha consentito una riduzione media di peso pari a 8.4±7.3 kg alla 56^a settimana⁷.

Alla luce di tali evidenze, l'OMS ha recentemente pubblicato una guida sull'uso delle strategie farmacologiche per il trattamento dell'obesità negli adulti, escludendo le donne in gravidanza.

Il documento formula raccomandazioni condizionate, in ragione delle attuali incertezze relative alla sicurezza e all'efficacia nel lungo termine, ai costi elevati, alla preparazione dei sistemi sanitari e alle potenziali implicazioni in termini di equità di accesso¹.

Implicazioni operative per la Medicina Generale

Identificazione e stratificazione del rischio cardiometabolico

Un inquadramento accurato e precoce del problema, attraverso anamnesi, analisi antropometrica e ricerca di eventuali comorbidità/complicanze peso-correlate è il primo *step* per la stratificazione del rischio cardiometabolico e l'elaborazione di un progetto di cura coerente con i bisogni del paziente.

Il BMI è un dato biometrico di immediato riscontro, che trova la sua utilità soprattutto in un percorso di "screening" organizzato; tuttavia,

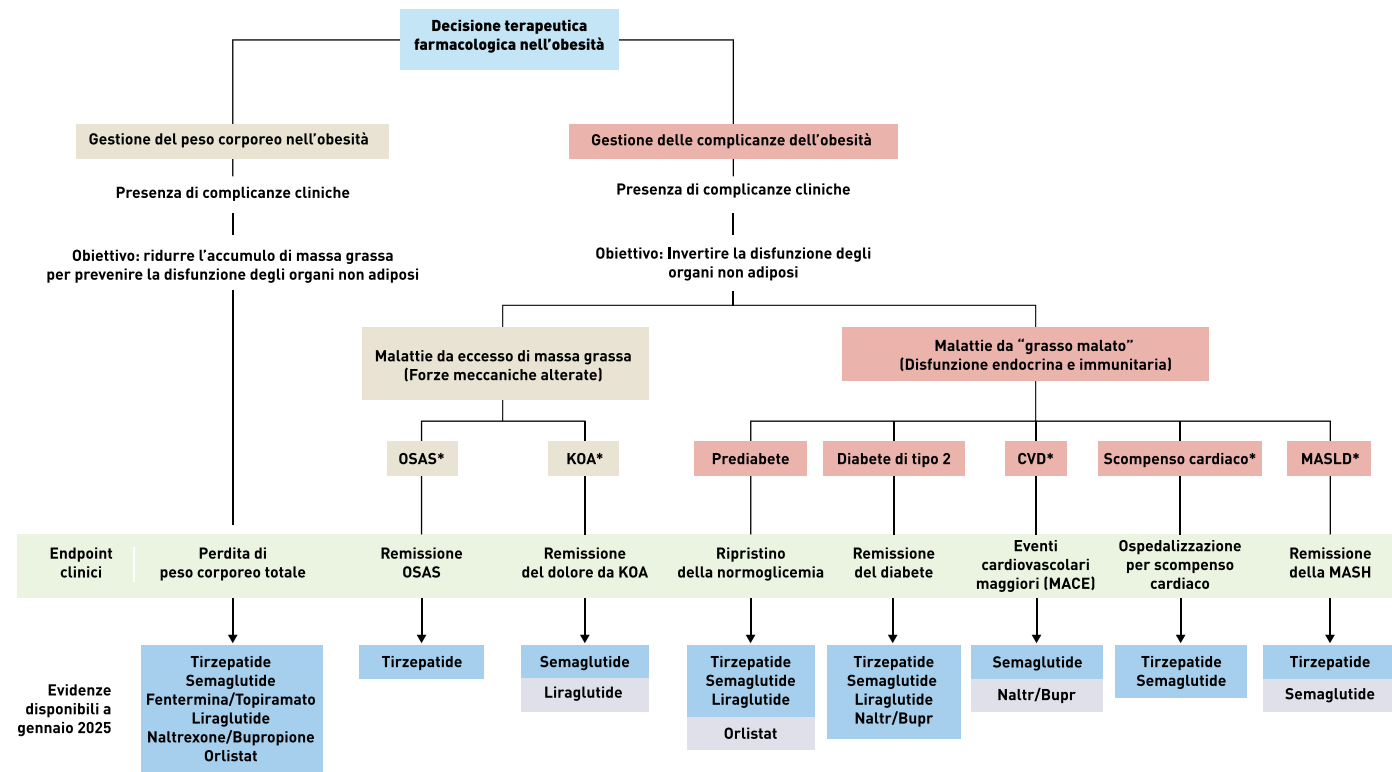


Figura 1 - Algoritmo della terapia farmacologica dell'obesità e delle sue complicanze secondo EASO. Modificato da⁸.

la correlazione del BMI con la percentuale di grasso corporeo non invariabilmente soggiace ad un rapporto di proporzionalità diretta. Per tale motivo è fondamentale integrare il BMI con altri parametri antropometrici, quali: circonferenza vita, rapporto vita/fianchi, rapporto vita/altezza, plicometria; tali misure sono effettuabili *in office* ed implementano il processo diagnostico-terapeutico. Analogamente, esistono strumenti complementari per studiare l'obesità. L'*Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) è un sistema di stadiazione dell'obesità di tipo clinico-funzionale che integra il BMI con una valutazione complessiva dello stato di salute, esaminando la presenza di sintomi fisici, di limitazione funzionale, di disturbi dell'umore, stimando infine l'impatto che la malattia ha sulla qualità di vita del paziente.

Quando considerare gli agonisti recettoriali del GLP-1 e del GLP-1/GIP nel contesto italiano

In Italia, i farmaci incretino-mimetici attualmente approvati per il trattamento dell'obesità (ma non rimborsati dal SSN con questa indicazione) sono: liraglutide, semaglutide (analoghi del GLP-1) e tirzepatide (analogo del GLP-1/GIP). Hanno indicazione nei pazienti con BMI ≥ 30 Kg/m² e nei pazienti con BMI ≥ 27 Kg/m² in presenza di almeno una complicanza peso-correlata.

La loro prescrizione non può prescindere da una salutare rivisitazione dello stile di vita. Le linee guida della Società Italiana Obesità (SIO) raccomandano di integrare l'intervento farmacologico alla terapia medico-nutrizionale, preferendola al trattamento chirurgico nell'obesità di classe I e II.

Essendo l'obesità una patologia cronica e recidivante, il trattamento non può essere circoscritto od episodico. Le linee guida OMS suggeriscono una durata della terapia farmacologica di almeno 6 mesi: in questa scelta sono da considerare gli obiettivi di peso, la tollerabilità e, non ultima, la sostenibilità economica del trattamento, ad oggi a totale carico del paziente (se non affetto da DMT2).

Gestione della terapia

Tutti i trattamenti farmacologici per l'obesità, inclusi gli analoghi del GLP-1 e del GLP1/GIP, sono prescrivibili dal MMG, secondo le indicazioni presenti in scheda tecnica. La scelta del trattamento dipende dall'obiettivo terapeutico, che non si limita al mero calo ponderale, ma deve contemplare complicanze eventuali già presenti, come definito dall'algoritmo terapeutico (Figura 1) dell'*European Association for the Study of Obesity* (EASO)⁸.

Nausea, vomito, stipsi e diarrea costituiscono alcuni tra gli effetti indesiderati più frequenti; tali situazioni possono comunque essere mitigate titolando il farmaco, ovvero consigliando la somministrazione lontano dai pasti. Gli eventi bilio-pancreatici connessi all'assunzione di farmaci incretino-mimetici sono stati oggetto di studi con risultati contrastanti; tuttavia, evidenze recenti⁹ indicano un lieve aumento del rischio di eventi biliari ma non di pancreatite acuta, rispetto ad altri farmaci come SGLT2i, in pazienti con DMT2.

Infine, alcuni studi hanno segnalato casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION); tale dato, tuttavia, necessita di ulteriori approfondimenti¹⁰. Poiché l'obesità è una condizione cronica e recidivante, il trattamento farmacologico con agonisti del recettore GLP-1 deve essere concepito come intervento a lungo termine. Le evidenze disponibili mostrano, infatti, che la sospensione della terapia è frequentemente associata ad incremento ponderale, soprattutto in assenza di interventi multimodali, che includano forme di supporto comportamentale. Il *follow-up* va programmato in modo da monitorare il raggiungimento degli obiettivi di peso, la tolleranza, l'aderenza alla terapia e l'effetto

sugli altri parametri clinico-metabolici. L'avvio di una terapia farmacologica non sostituisce gli interventi sullo stile di vita.

È fondamentale che la decisione terapeutica sia condivisa con il paziente, delineando obiettivi realistici, durata prevista, possibili limiti, tollerabilità e sostenibilità nel tempo.

Il tema dell'*Intensive Behavioral Therapy* (IBT)

La rivisitazione dello stile di vita non può limitarsi all'elargizione di semplici raccomandazioni generiche. Tale intervento deve essere personalizzato e, soprattutto, strutturato. Deve cioè prevedere:

- obiettivi chiaramente definiti, realizzabili, sicuri ed efficaci;
- una restrizione calorica funzionale alla strategia medico-nutrizionale;
- un monitoraggio periodico;
- un percorso educativo e di supporto proattivo.

Igiene e qualità del sonno, evitamento di fonti stressogene e crono-nutrizione fungono da sostrato ideale per corroborare l'iter diagnostico-terapeutico.

L'integrazione multiprofessionale e multidisciplinare è propedeutica al *goal* clinico-assistenziale. Il progetto terapeutico deve prevedere la presa in carico condivisa tra *team* di Cure Primarie (MMG ed infermiere) e specialisti territoriali (dietista, psicologo, dietologo, chinesologo). Inoltre, poiché alcuni obiettivi possono essere conseguiti con azioni non necessariamente erogate da servizi sanitari, è essenziale il supporto di iniziative/risorse offerte dal territorio, come i gruppi di cammino, palestre, piscine, etc.

Criticità per la Medicina Generale

L'introduzione dei farmaci incretinici nel trattamento dell'obesità rappresenta un'evoluzione terapeutica rilevante, ma la loro integrazione nella pratica della Medicina Generale solleva criticità cliniche, organizzative e di sistema che devono essere esplicitate per evitare applicazioni parziali, disomogenee o inefficaci delle raccomandazioni OMS.

Criticità cliniche

Nella pratica clinica quotidiana persiste una sottodiagnosi dell'obesità, spesso contratta a semplice fattore di rischio o problema comportamentale, nonostante l'approvazione definitiva della "Legge Pella" (Ddl 1483), con la quale – il 1° ottobre 2025 – l'Italia è divenuta il primo Paese al mondo a riconoscerle il rango di malattia cronica, progressiva e recidivante¹¹.

La mancanza di criteri condivisi di priorità clinica, utili ad orientare il MMG nell'abbrivio diagnostico-terapeutico, mina l'identificazione precoce dei pazienti affetti da obesità e ritarda l'attivazione di percorsi di cura strutturati. Il rischio è un approccio basato esclusivamente sull'eleggibilità formale (BMI e comorbidità) piuttosto che su una valutazione complessiva dell'impatto clinico, funzionale e prognostico dell'obesità sulla persona.

Un'ulteriore criticità riguarda la necessità di *follow-up* strutturati e continuativi. I trattamenti incretinici richiedono monitoraggio clinico, metabolico e comportamentale nel medio-lungo termine; in assenza di modelli condivisi di follow-up, il rischio è una gestione frammentata, con ridotta aderenza ed aumento del *weight regain* alla sospensione della terapia.

Criticità organizzative

La principale criticità organizzativa è rappresentata dalla limitata disponibilità di programmi strutturati di IBT all'interno del Servizio Sanitario. La raccomandazione OMS di associare la terapia farmacologica a interventi comportamentali intensivi si scontra, nella realtà italiana, con l'assenza di percorsi codificati e accessibili

in modo uniforme sul territorio. A ciò si aggiunge una marcata disomogeneità regionale nell'offerta di servizi dedicati all'obesità, che determina differenze rilevanti nell'accesso alle cure e nella possibilità di presa in carico multiprofessionale.

Il tempo limitato a disposizione del MMG, assieme alla carenza di risorse dedicate (infermieristiche, dietistiche, psicologiche), rende complessa l'implementazione di percorsi articolati che richiedono *counselling* ripetuto, monitoraggi frequenti e coordinamento tra professionisti.

Criticità di sistema

Sul piano sistemico emergono rilevanti questioni di equità di accesso. L'attuale assenza di rimborsabilità dei farmaci incretinici con indicazione al trattamento dell'obesità si traduce in un accesso alle cure fortemente influenzato dalle risorse economiche individuali, con il rischio di ampliare le disuguaglianze sociali e sanitarie.

La sostenibilità economica dei trattamenti nel lungo termine rappresenta un ulteriore nodo critico, sia per i pazienti, sia - prospetticamente - per il Servizio Sanitario, qualora si ipotizzasse un'estensione della rimborsabilità senza adeguati criteri di priorità e *governance*.

Infine, si evidenzia la mancanza di PDTA nazionali condivisi per la gestione dell'obesità in Medicina Generale, capaci di integrare prevenzione, trattamento comportamentale, farmacologico e, quando indicato, chirurgico. In assenza di tali strumenti, il rischio è una gestione disomogenea, affidata all'iniziativa del singolo professionista, con difficoltà nell'attivare strategie di chiamata attiva e di presa in carico proattiva della popolazione a maggior rischio.

Bibliografia

1. Celletti F, et al. WHO guideline on the use and indications of glucagon-like peptide-1 therapies for the treatment of obesity in adults. *JAMA*. Published online December 01, 2025.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
3. Maniscalco JW, et al. Vagal interoceptive modulation of motivated behavior. *Physiology* 2018;33:151-67.
4. 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;403:1027-50.
5. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16.
6. Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989-1002.
7. Pi-Sunyer X, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
8. McGowan B, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the EASO. *Nat Med* 2025;31:3229-32.
9. Fang YE, et al. Risk of acute pancreatitis and biliary events after initiation of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2025;48:2127-37.
10. Etmian M, et al. Semaglutide and risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *JAMA Ophthalmology* 2024;142:331-37.
11. <https://www.senato.it/leggi-e-documenti/disegni-di-legge/scheda-ddl?did=59138>

Messaggi chiave per la Medicina Generale

- L'obesità è una malattia cronica, progressiva e recidivante, e come tale richiede una presa in carico continuativa in Medicina Generale, analogamente alle altre patologie croniche ad alta prevalenza.
- I farmaci incretinici (GLP-1 RA e GLP-1/GIP RA) rappresentano uno strumento terapeutico efficace, ma non costituiscono una scorciatoia: il loro utilizzo deve inserirsi in un modello di cura multimodale e centrato sulla persona.
- Il MMG è una figura chiave nell'identificazione precoce, nella stratificazione del rischio cardiometabolico, nella selezione appropriata dei pazienti e nel coordinamento del percorso di cura.
- L'associazione con interventi comportamentali strutturati (IBT) è parte integrante del trattamento, ma la loro attuale limitata disponibilità nel Servizio Sanitario rappresenta una criticità che richiede risposte organizzative e di sistema.
- Senza PDTA condivisi, criteri di priorità clinica e una *governance* nazionale, l'accesso ai trattamenti rischia di essere disomogeneo e iniquo, limitando l'impatto dell'innovazione terapeutica.