



Rivoluzione incretine, arrivano nuovi farmaci anti obesità che allargano azione oltre perdita peso

Descrizione

(Adnkronos) â?? Incretine, rivoluzione in corso. Dopo semaglutide e tirzepatide, arrivano nuove molecole della â??famigliaâ??, ancora piÃ¹ promettenti. E si allarga il loro raggio dâ??azione oltre la perdita di peso: dalla salute metabolica alla salute globale con effetti diretti e indiretti che fanno guadagnare salute al cuore e al fegato, proteggono i vasi sanguigni e il metabolismo cerebrale e impattano positivamente sulla salute riproduttiva della donna. Lâ??evoluzione procede spedita: dalle incretine iniettive si passa alla pillola, i dosaggi diventano sempre piÃ¹ maneggevoli: dallâ??alto dosaggio al micro-dosing. Nel corso del 2026 sono arrivati nuovi dati clinici, una prima approvazione della Fda americana per le pillole Glp-1 semaglutide orale e orforglipron e risultati di fase 3 che spingono ulteriormente il limite della perdita di peso ottenibile con un farmaco. Mentre per le nuove molecole in arrivo gli effetti â??ad ampio raggioâ?? sono supportati da dati preliminari di studi preclinici e robusti trial clinici che evidenziano lâ??efficacia dei vecchi e nuovi analoghi delle incretine se utilizzati precocemente come prevenzione primaria. Ne hanno parlato i maggiori esperti nazionali dellâ??area endocrino-cardio-metabolica, riuniti a Roma in occasione del 2Â° workshop 2026 dedicato a Incretine e salute metabolica: rivoluzione di cura per sovrappeso, obesità e patologie correlate, organizzato con il contributo non condizionato di Lilly.

Nel corso dellâ??incontro, i clinici delle diverse aree mediche hanno condiviso e confrontato esperienze e competenze sui benefici consolidati di semaglutide e tirzepatide, ma anche sul ruolo e la posizione che assumeranno le nuove molecole che ampliano le possibilità terapeutiche sul fronte cardiovascolare, epatico, neuro-endocrino e aprono scenari interessanti sulla neuroprotezione con un utilizzo precoce in prevenzione primaria per malattie neurodegenerative come Alzheimer e demenze. Tra i temi il mantenimento del peso raggiunto, la gestione della perdita di massa magra (muscolo) e la possibilità di trattamenti di lunga durata con strategie che prevedono la maneggevolezza dei farmaci dallâ??alto dosaggio al micro-dosing. Si affaccia allâ??orizzonte lâ??utilizzo in oncologia, ma va contrastato lo stigma della cura con unâ??informazione continua e chiara. A chiudere lâ??incontro, le testimonianze di due pazienti con il racconto della loro esperienza. â??Tra le novità piÃ¹ importanti che saranno disponibili in un futuro molto vicino in Italia ci sono le pillole antiobesità e il triplo agonista retatrutideâ?*, annuncia Andrea Fabbri, docente di Endocrinologia Università di Roma Tor Vergata.

Il Glp-1 agonisti orali continuano a essere la nuova frontiera in pillole per la cura di sovrappeso metabolico e obesità. Non hanno bisogno della catena del freddo e rispetto alle molecole iniettive hanno una buona efficacia di cura (anche se generalmente minore) e una maggiore facilità per un uso quotidiano. Retatrutide, molto atteso, aggiunge Fabbri un triplo agonista (GLP-1+GIP+glucagone) di tipo iniettivo su base settimanale; aggiunge alla semaglutide (solo GLP-1) e alla tirzepatide (GLP-1+GIP) una terza azione sul recettore del glucagone. Questo comporta una maggiore spesa energetica, ossidazione del grasso nel fegato con meno steatosi e una maggiore efficacia sul calo di peso corporeo. Negli studi clinici Triumph di fase 3, la retatrutide ha determinato una marcata riduzione di peso corporeo fino a -30% del peso iniziale dopo circa 2 anni di cura; a questo si associa la riduzione delle apnee notturne, la riduzione del grasso epatico fino all'80% e la riduzione/guarigione del dolore da osteoartrite del ginocchio. Numeri di un'efficacia di calo di peso paragonabile a quelli che si hanno mediamente con la chirurgia bariatrica, con effetti collaterali modesti e sovrapponibili ai farmaci Glp-1, prevalentemente di tipo gastrointestinale e una forte aderenza alla terapia (maggiore del 90%). L'approvazione da parte dell'ente regolatorio americano Fda è attesa negli Usa per l'inizio del 2027 e si prevede che la retatrutide sarà indicata per l'obesità grave o comunque non responsiva alle altre incretine.

I farmaci incretinici secondo gli esperti incidono su molteplici aspetti e amplificano l'azione biologica recettoriale provocata dagli ormoni enteroendocrini, azione che si esplica a livello centrale, ma anche del pancreas e di altri organi, e che crea una sorta di condizione cosiddetta di sorveglianza metabolica di tutto l'organismo. Gli analoghi incretinici hanno un effetto benefico su mortalità e morbidità, dovuto alla diminuzione dei valori pressori, della glicemia e dei lipidi insieme al calo ponderale e alla perdita di massa grassa che coinvolge anche il grasso epicardico con conseguente riduzione dell'infiammazione a livello cardiaco e coronarico. Questo meccanismo va ad agire sui principali fattori di rischio cardiovascolare; la conseguenza più diretta è una riduzione della mortalità per eventi cardiaci maggiori. La riduzione degli eventi maggiori è significativa e si osserva sia nei pazienti con diabete di tipo 2 sia nei pazienti obesi con o senza diabete, dove sia la riduzione del peso sia il controllo glicemico inducono riduzione di mortalità e morbidità che è funzione del grado di rischio che è superiore al 20%, dichiara Giuseppe Rosano, docente di Cardiologia al St. George's Hospital, St George's University di Londra. Le Società scientifiche cardiologiche, infatti, raccomandano l'uso di questi farmaci come prima istanza terapeutica nei pazienti diabetici ad aumentato rischio cardiovascolare oppure dopo un evento maggiore nei pazienti diabetici e non diabetici. I farmaci attualmente disponibili sono sicuri e maneggevoli, si possono impiegare per tempi più lunghi e a dosaggi più bassi.

Il fegato grasso è una grave complicanza dell'obesità. Le incretine come il Glp-1 agiscono riducendo l'apporto calorico, aumentando la sazietà e migliorando il controllo glicemico. La conseguenza è una perdita di peso che riduce il grasso viscerale, la lipolisi periferica e il flusso di acidi grassi liberi verso il fegato. Di conseguenza, migliorando l'insulino-resistenza si riducono la steatosi e la lipotossicità e, in modo indiretto, l'infiammazione, dice Luca Miele, ricercatore in Medicina interna, direttore Clinica del pretrapianto di fegato, responsabile percorso Area epatopatie dismetaboliche, Fondazione Policlinico A. Gemelli Ircs, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Il Gip continua a essere quando viene combinato con il Glp-1, come nel caso della tirzepatide, migliora il controllo glicemico, favorisce la perdita di peso e la funzione del tessuto adiposo. Lo studio Surpass-3 ha dimostrato che la tirzepatide riduce in modo significativo il grasso epatico rispetto all'insulina degludec, insieme a una diminuzione del grasso viscerale. Ultimamente si stanno sviluppando farmaci che prevedono l'agonismo del glucagone; questo, quando si lega al suo

recettore, presente anche nel fegato, stimola la beta-ossidazione degli acidi grassi e la chetogenesi, aumentando l'uso dei lipidi come fonte di energia, in pratica aiuta a utilizzare i lipidi.

Tirzepatide e gli altri farmaci incretinici potrebbero avere potenziali effetti terapeutici nelle malattie reumatiche e neuromuscolari; al momento i dati più solidi riguardano l'artrite reumatoide, malattia infiammatoria spesso associata a importanti comorbidità tanto che almeno il 20-25% dei pazienti è obeso, spesso si associa a fibromialgia, ad un elevato rischio cardiovascolare, con presenza di iperuricemia e disturbi dell'umore. Per motivi in parte ancora non chiari, probabilmente legati a meccanismi di riduzione dell'infiammazione, della proteina C reattiva, di citochine pro-infiammatorie come IL-6, i farmaci incretinici dimostrano la loro efficacia nel migliorare il quadro della patologia. Chiosa Carlo Perricone, docente di Reumatologia, Università degli Studi di Perugia. L'efficacia delle incretine si spiega attraverso un'azione sulla riduzione del peso e del tessuto adiposo pro-infiammatorio, che produce adipochine, molecole che alimentano il circolo della flogosi e conseguente effetto benefico sulle comorbidità associate. Uno studio di fase 3 ha associato tirzepatide con un inibitore dell'interleuchina 17 (ixekizumab) e si è osservato che l'associazione migliora l'efficacia della terapia standard di psoriasi e artrite psoriasica e al contempo si ottiene una riduzione del peso nell'ordine di -17% circa, percentuale sovrapponibile ai dati di letteratura. Il peso corporeo nella donna in menopausa tende ad aumentare a causa del calo degli estrogeni: le incretine possono avere un ruolo importante nel favorire la perdita di peso e nel migliorare anche i parametri cardiometabolici. Dopo la menopausa, l'incremento medio di circa un chilo all'anno, in assenza di appropriata terapia ormonale sostitutiva, che, in associazione ad un sano stile di vita, costituisce invece un grande aiuto nel mantenimento di un peso corporeo corretto, spiega Alessandra Graziottin, docente di Ginecologia ed Ostetricia, Università di Verona. Gli agonisti del recettore di Glp1 e Gip, detti farmaci incretino-mimetici aggiunge Graziottin contribuiscono a recuperare il peso ottimale e dunque a valorizzare stili di vita più sani ottimizzando tutto il percorso di salute della donna e contribuendo ad ottenere una longevità sana, consapevole e felice. Ginecologi e donne dovrebbero condividere alcuni aspetti essenziali sull'uso dei farmaci incretino-mimetici, per ottimizzare l'alleanza terapeutica tra medico e paziente.

Da dati recenti è emerso che le incretine possono rappresentare un'opportunità per intervenire in modo efficace sulle alterazioni metaboliche nelle donne con sindrome poliendocrina metabolico-ovarica (ovaio policistico). Uno studio pubblicato sul Journal of the Endocrine Society ha dimostrato che la tirzepatide può essere considerata una valida opzione terapeutica in donne affette da questa sindrome in sovrappeso od obese. illustra Costanzo Moretti, docente di Endocrinologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata. L'adesione ad un programma terapeutico e nutrizionale di ristabilimento del peso, oltre ad un follow-up continuativo dei parametri di riequilibrio, comporta un significativo miglioramento della patologia multisistemica. Naturalmente, tutto questo è in accordo con le evidenze scientifiche che dimostrano come la correzione della PMOS possa avere un impatto diretto e significativo sul miglioramento della funzione riproduttiva e della fertilità. In questa direzione, utile potrà essere la disponibilità di altre molecole e soprattutto di nuove formulazioni, ad esempio l'imminente ammissione di preparati che possono essere somministrati per via orale e non sottocutanea. I recettori per le incretine sono presenti in tutto il sistema nervoso centrale, quindi l'utilizzo dei farmaci incretino-mimetici che comporta la riduzione di alcuni fattori di rischio come l'infiammazione, il deposito di sostanza amiloide, l'obesità, l'insulino-resistenza può avere un'azione neuroprotettiva molto importante, regolarizzando il metabolismo glicidico.

«?«?Riguardo all'«?«?impiego delle incretine nella malattia di Alzheimer, le osservazioni al momento arrivano da studi preclinici condotti principalmente con semaglutide e dimostrano che la somministrazione di questi farmaci pu' ridurre i fattori di rischio evidenziando una forte plausibilit' biologica nel proteggere il cervello attraverso una serie di azioni che riducono l'«?«?attivazione della microglia e la risposta infiammatoria del sistema nervoso centrale, favoriscono la stabilit' dei vasi sanguigni e il recupero o il mantenimento dell'«?«?integrit' della barriera emato-encefalica, migliorano l'«?«?utilizzo del glucosio a livello cerebrale, molto spesso alterato»•, sottolinea Cinzia Niolu, docente di Psichiatria, Universit' di Roma Tor Vergata. «?«?Le incretine agiscono sui fattori di rischio, quindi come prevenzione primaria, ma non si dimostrano efficaci sulla malattia conclamata, dimostrando le potenzialit' se usate in una finestra temporale molto precedente, ovvero come possibile terapia preventiva, e non come cura. Non ci sono ancora studi clinici sull'uomo, ma solo alcuni studi osservazionali epidemiologici condotti su popolazioni con diabete di tipo 2 e/o con obesit' ; anche in questi casi si osserva una riduzione del rischio di sviluppare malattie neurodegenerative e disturbi cognitivi»•. Tirzepatide e gli altri farmaci incretinici modificano in maniera importante la composizione corporea determinando una riduzione della massa grassa, ma anche una perdita di massa magra. Riuscire a preservare il muscolo durante il trattamento ' una delle sfide, cos' come riuscire a mantenere nel lungo periodo il peso perso.

«?«?Lo studio Surmount-1 ha dimostrato che l'«?«?uso di tirzepatide alla dose massima di 15 mg/settimana ha determinato una significativa riduzione media della percentuale di peso corporeo a 72 settimane pari al 20,9%. In uno studio condotto su alcuni partecipanti dello studio Surmount-1, in cui era stata valutata la composizione corporea mediante Dxa (assorbimetria a raggi X a doppia energia), ' stato dimostrato che del peso corporeo perso con tirzepatide, circa il 75% era costituito da massa grassa e circa il 25% da massa magra»• dice Marco Infante, docente di Endocrinologia, Facolt' di Medicina e Chirurgia, UniCamillus. «?«?In corso di terapie con farmaci incretino-mimetici, dunque, il calo ponderale interessa prevalentemente la massa grassa, determinando un miglioramento del rapporto tra massa grassa e massa magra e, in alcuni casi, una normalizzazione di questo rapporto. Tra l'«?«?altro, la proporzione tra perdita di massa grassa e perdita di massa magra osservata con i farmaci incretino-mimetici ' sovrapponibile a quella riportata con gli interventi sullo stile di vita, le diete ipocaloriche ed i trattamenti chirurgici dell'«?«?obesit' »•. Gli specialisti hanno approfondito anche il tema del mantenimento del peso. Dopo la sospensione di questi farmaci, si recuperano generalmente circa due terzi del peso perso entro un anno. Inoltre, questo incremento di peso si associa ad una progressiva riduzione dei benefici cardiovascolari e metabolici ottenuti durante il trattamento. Da qui, secondo gli esperti, l'«?«?importanza di considerare i farmaci incretino-mimetici come parte di una strategia terapeutica a lungo termine, integrata in un approccio multidisciplinare e personalizzato che comprenda uno stile di vita salutare, attivit' fisica regolare, dietoterapia e supporto psicologico, piuttosto che come una soluzione farmacologica di breve durata finalizzata ad una «?«?facile» perdita di peso. Riguardo alla gestione della terapia farmacologica, quello che emerge dai primi studi clinici ' che mantenere l'«?«?uso del farmaco iniettivo alla massima dose tollerata o passare da formulazioni iniettive a formulazioni orali di queste molecole potrebbero rappresentare strategie efficaci per il mantenimento del peso perso nel lungo termine. L'«?«?impiego di dosi ridotte di questi farmaci potrebbe rappresentare una strategia utile per il mantenimento del peso corporeo raggiunto, in alternativa alla completa sospensione del trattamento, soprattutto nei casi in cui la prosecuzione della terapia ad alte dosi risulti difficilmente sostenibile dal punto di vista economico.

«?«?

cronaca

webinfo@adnkronos.com (Web Info)

Categoria

1. Comunicati

Tag

1. Ultimora

Data di creazione

Ottobre 10, 2026

Autore

redazione

default watermark