

SIMPOSIO

La rivoluzione incretinica The incretin revolution

Dario Tuccinardi^{1,2}

¹Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma. ²Research Unit of Endocrinology and Diabetology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico, Roma.

Corresponding author: d.tuccinardi@policlinicocampus.it

Abstract

Obesity is now recognized as a chronic, relapsing, and heterogeneous disease, prompting a paradigm shift in therapeutic strategies. Incretin-based therapies, specifically GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 receptor agonists, have redefined the management of obesity through their potent and sustained weight loss effects and broad impact on associated comorbidities. This narrative review synthesizes the latest evidence from large randomized clinical trials, such as SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT, and ESSENCE, highlighting improvements not only in weight outcomes but also in cardiovascular risk reduction, renal function preservation, reversal of steatohepatitis, and symptom relief in osteoarthritis and obstructive sleep apnea. These results support a new therapeutic model in which incretin-based treatments are selected based on clinical phenotype and implemented proactively to modify disease trajectories. Emphasis is placed on integrating these therapies into accessible and structured healthcare pathways.

KEY WORDS obesity; incretins; semaglutide; tirzepatide; GLP-1 receptor agonist; GIP/GLP-1 dual agonist; clinical trials; metabolic comorbidities; pharmacotherapy; personalized medicine.

Riassunto

Negli ultimi anni, l'obesità è stata ridefinita come una malattia cronica, recidivante e multifattoriale, superando il modello obsoleto del semplice squilibrio energetico. Questa nuova visione ha coinciso con una rivoluzione terapeutica guidata dalla farmacoterapia su base incretinica. Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 rappresentano oggi la classe di farmaci anti-obesità con il maggior numero di evidenze scientifiche, dimostrando non solo una perdita di peso marcata e duratura, ma anche miglioramenti significativi delle comorbidità cardiovascolari, renali, epatiche e respiratorie. Trial clinici come SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT ed ESSENCE hanno evidenziato che questi trattamenti riducono gli eventi cardiovascolari maggiori, migliorano gli esiti nello scompenso cardiaco, rallentano la progressione della malattia renale, favoriscono la regressione della steatoepatite e



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tuccinardi D. La rivoluzione incretinica. JAMD 28:246–251, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.12

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 D. Tuccinardi. This is an open access article edited by [JAMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

alleviano i sintomi dell'apnea ostruttiva del sonno e dell'osteoartrosi. Questo articolo sintetizza i principali risultati di tali studi fondamentali e sottolinea l'importanza di un uso precoce, fenotipicamente guidato e centrato sul paziente di queste terapie nella pratica clinica.

PAROLE CHIAVE obesità; incretine; semaglutide; tirzepatide; GLP-1; GIP; trial clinici; comorbidità metaboliche; trattamento farmacologico; medicina personalizzata.

Introduzione

Negli ultimi anni, l'obesità è stata definitivamente riconosciuta come una malattia cronica, eterogenea, recidivante e progressiva, che colpisce oltre 650 milioni di adulti nel mondo. Non si tratta semplicemente di un eccesso ponderale, ma di una condizione patofisiologica multisistemica che rappresenta un determinante primario di numerose malattie croniche, tra cui diabete tipo 2 (T2D), malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), scompenso cardiaco, nefropatia cronica (CKD), steatosi epatica metabolica (MASLD) e numerose complicanze meccaniche e respiratorie⁽¹⁾. Questo cambio di paradigma ha innescato una profonda trasformazione del modello terapeutico: dall'approccio centrato sul solo calo ponderale si è passati a una strategia centrata sulla modificazione del decorso clinico delle comorbidità associate all'obesità.

La perdita di peso intenzionale si associa a miglioramenti significativi di quasi tutte le complicanze correlate all'obesità, ma l'entità e la natura del beneficio dipendono dal meccanismo d'azione dell'intervento e dal fenotipo clinico del paziente. L'intervento terapeutico ottimale - che si tratti di modifiche dello stile di vita, farmacoterapia o chirurgia metabolica - dovrebbe essere personalizzato sulla base di tre direttrici fondamentali: 1) la solidità dell'evidenza che collega l'intervento al miglioramento della comorbidità target; 2) la soglia di perdita di peso necessaria per ottenere un effetto modificante di malattia; 3) la presenza di effetti pleiotropici indipendenti dalla perdita di peso.

Questo modello è già pienamente adottato nella cura del diabete tipo 2, dove i farmaci ipoglicemizzanti vengono selezionati in base all'impatto su eventi cardiovascolari, progressione della nefropatia o scompenso cardiaco, più che sulla sola riduzione dell'HbA1c. Un cambio analogo è ora in atto

nella medicina dell'obesità, grazie allo sviluppo dei farmaci incretinici. Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 rappresentano oggi la classe di farmaci anti-obesità con la più solida base di evidenze cliniche, derivata da numerosi trial randomizzati controllati. Queste molecole inducono una perdita di peso sostanziale ($\geq 15-20\%$ in media nei trial registrativi), e producono miglioramenti significativi della pressione arteriosa, del controllo glicemico, della steatosi epatica, della funzione cardiovascolare e della qualità di vita^(2,3).

Tra gli studi più rilevanti, lo studio SELECT ha dimostrato che semaglutide 2.4 mg riduce del 20% l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti con obesità e ASCVD ma senza T2D [4]. Parallelamente, tirzepatide ha mostrato un profilo altamente favorevole su vari biomarcatori cardiometabolici in individui con obesità e un potenziale beneficio anche nei soggetti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF)^(2,5).

In parallelo, è emersa una maggiore consapevolezza dell'estrema eterogeneità fenotipica dell'obesità, che include forme insulino-resistenti, sarcopeniche, lipotossiche epatiche, e condizioni associate ad alto rischio cardiovascolare o renale. Tale eterogeneità giustifica un impiego mirato e differenziato degli agonisti incretinici, che combinano potenti effetti anoressizzanti, benefici metabolici sistemici e sicurezza cardiovascolare.

Importante è anche il valore della prevenzione: l'impiego precoce di agonisti GLP-1 o GIP/GLP-1 in soggetti con obesità ma senza complicanze manifeste può prevenire la progressione verso stati clinicamente conclamati. Nel prediabete, ad esempio, questi farmaci sono in grado di ripristinare la normoglicemia e prevenire la comparsa di T2D.

Alla luce dell'accumulo di evidenze da studi randomizzati e da esperienze real-world, emerge oggi con forza la necessità di un approccio strutturato alla prescrizione farmacologica nell'obesità. Questo approccio dovrebbe basarsi sulla caratterizzazione fenotipica della persona, inclusi profili metabolici, epatici, renali, cardiovascolari e meccanici, e sulla corrispondenza tra il meccanismo d'azione del farmaco e l'obiettivo clinico primario.

Questo articolo si propone di sintetizzare le principali evidenze cliniche a supporto dell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei dual agonisti GIP/GLP-1 nel trattamento dell'obesità, con particolare attenzione agli endpoint metabolici, cardiovascolari, epatici e alla qualità della vita, sulla base dei

principali trial randomizzati condotti tra il 2015 e il 2025.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e scompenso cardiaco (HFpEF)

Nel trial SELECT, condotto su 17.604 soggetti con obesità e ASCVD ma senza diabete, semaglutide 2.4 mg ha determinato una riduzione del 20% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), con un hazard ratio (HR) di 0.80 (IC95% 0.72–0.90), e una riduzione della mortalità per tutte le cause del 19%⁽⁴⁾.

Nel trial STEP-HFpEF, semaglutide ha migliorato significativamente la capacità funzionale (6MWD +20.3 m), la qualità della vita (KCCQ +7.8 punti), ridotto la PCR e il peso corporeo (–13.3% vs –2.6%) e ha mostrato una tendenza alla riduzione degli eventi di scompenso cardiaco (HR 0.08; IC95% 0.00–0.42)⁽⁶⁾. Tirzepatide ha mostrato, nel trial SUMMIT, una riduzione significativa dell'outcome composito morte CV o ospedalizzazione per scompenso (HR 0.62; IC95% 0.41–0.95), principalmente guidata dalla riduzione delle ospedalizzazioni per HF (HR 0.54),

oltre a miglioramenti funzionali (KCCQ +6.9; 6MWD +18.3 m)⁽⁵⁾ (Tabella 1).

Malattia renale cronica (CKD)

Nel SELECT, semaglutide ha ridotto un endpoint renale composito (declino eGFR ≥50%, macroalbuminuria, o necessità di terapia sostitutiva renale) del 22% rispetto a placebo⁽⁴⁾. Questo beneficio si è accompagnato alla riduzione dei MACE e della mortalità, confermando un effetto cardio-reno-metabolico complessivo⁽⁷⁾.

Tirzepatide ha mostrato miglioramenti nei biomarcatori renali e nell'eGFR nei trial SUMMIT e SURMOUNT-1, anche se tali endpoint erano secondari e non pre-specificati⁽²⁾ (Tabella 1).

Prediabete e prevenzione del diabete tipo 2

Nel trial STEP 1, l'84% dei soggetti con prediabete trattati con semaglutide ha ottenuto la normalizzazione della glicemia⁽⁸⁾. Nel SURMOUNT-1, tirzepatide 15 mg ha ridotto del 94% il rischio di progressione a diabete in soggetti con obesità e prediabete⁽²⁾ (Tabella 1).

Tabella 1 | Effetti clinici di semaglutide e tirzepatide sulle complicanze dell'obesità.

Complicanza/Fenotipo	Semaglutide	Tirzepatide
ASCVD	–20% MACE; –19% mortalità (SELECT) ⁽⁴⁾	Dati attesi da SURMOUNT-MMO
HFpEF	+20.3 m 6MWD; +7.8 KCCQ; –13.3% peso; HR HF 0.08 (STEP-HFpEF) ⁽⁶⁾	+18.3 m 6MWD; +6.9 KCCQ; HR 0.62 Morte CV/ HF; HR 0.54 HF ospedalizz. (SUMMIT) ⁽⁵⁾
CKD	–22% endpoint renale composito (SELECT) ^(4,7)	Miglioramento eGFR e marker renali (SUMMIT, SURMOUNT-1) ⁽²⁾
Prediabete / Prevenzione T2D	Normoglicemia nell'84% dei prediabetici (STEP 1) ⁽⁸⁾	–94% progressione a T2D (SURMOUNT-1) ⁽²⁾
MASLD / MASH	62.9% risoluzione MASH; 1/3 regressione fibrosi (ESSENCE) ⁽⁹⁾	44–62% risoluzione MASH; >50% regressione fibrosi (SYNERGY-NASH) ⁽¹⁰⁾
Complicanze meccaniche (OA, OSA)	–22.6 WOMAC; >60% sollievo dolore (STEP 9) ⁽¹¹⁾	–62.8% AHI; miglioramento saturazione e sonnolenza (SURMOUNT-OSA1) ⁽¹²⁾

Questa tabella riassume gli effetti clinici degli agonisti del recettore del GLP-1 (semaglutide) e dei dual agonisti GIP/GLP-1 (tirzepatide) sulle principali complicanze associate all'obesità, tra cui malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF), malattia renale cronica (CKD), prediabete e progressione a diabete tipo 2 (T2D), steatosi epatica metabolica (MASLD/MASH), complicanze meccaniche (osteoartrosi e apnee ostruttive notturne), oltre all'efficacia in termini di perdita di peso. I dati riportati derivano dai principali trial clinici randomizzati disponibili. ABBREVIAZIONI: ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, Hazard Ratio; IC95%, 95% Confidence Interval; HFpEF, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; 6MWD, 6-Minute Walk Distance; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; CKD, Chronic Kidney Disease; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; T2D, Type 2 Diabetes; MASLD, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MASH, Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; OSA, Obstructive Sleep Apnea; AHI, Apnea–Hypopnea Index; QoL, Quality of Life;

MASLD/MASH

Nel trial ESSENCE, semaglutide 2.4 mg ha ottenuto la risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi nel 62.9% dei pazienti, e regressione fibrotica in oltre un terzo dei soggetti⁽⁹⁾.

Nel trial SYNERGY-NASH, tirzepatide ha raggiunto la risoluzione di MASH nel 44–62% e regressione fibrotica ≥ 1 stadio in oltre il 50% dei pazienti⁽¹⁰⁾ (Tabella 1).

Complicanze meccaniche: osteoartrosi e apnee ostruttive notturne (OSA)

Nel trial STEP 9, semaglutide ha migliorato significativamente i sintomi di osteoartrosi, con una riduzione clinicamente rilevante del punteggio WOMAC (-22.6 vs -10.3 ; $p < 0.001$) e oltre il 60% dei pazienti ha riportato sollievo dal dolore⁽¹¹⁾.

Tirzepatide è il primo farmaco approvato dalla FDA per l'OSA in soggetti con obesità. Nel trial SURMOUNT-OSA1 ha ridotto l'AHI del 62.8% e ha migliorato saturazione, sonnolenza diurna e pressione arteriosa⁽¹²⁾ (Tabella 1).

Perdita di peso clinicamente rilevante e stratificazione terapeutica

Le soglie di perdita di peso ottenibili con gli AOM permettono una personalizzazione del trattamento in base alle comorbidità (Figura 1):

- Semaglutide 2.4 mg: -14.9% (STEP 1)⁽³⁾
- Tirzepatide 15 mg: -20.9% (SURMOUNT-1)⁽²⁾
- Tirzepatide vs semaglutide: -20.2% vs -13.7% (SURMOUNT-5)^(12,13)

Queste soglie sono sufficienti per indurre remissione di MASLD, miglioramento dell'HFpEF, prevenzione del diabete, riduzione dell'AHI e miglioramento della QoL. L'intensità della terapia va quindi commisurata alla gravità del fenotipo e all'obiettivo clinico.

Discussione

Gli agonisti del recettore del GLP-1 e i dual agonisti GIP/GLP-1 hanno profondamente trasformato l'approccio farmacologico all'obesità, superando la visione incentrata esclusivamente sull'indice di

massa corporea per abbracciare una strategia fenotipica, orientata alle complicanze e centrata sul paziente. Le evidenze cliniche emergenti, provenienti da trial randomizzati controllati di ampio respiro come SELECT, STEP, SURMOUNT, SUMMIT ed ESSENCE, confermano che questi agenti non sono semplicemente strumenti per il calo ponderale, ma veri e propri farmaci modificanti di malattia, capaci di influenzare positivamente una molteplicità di assi patofisiologici.

Nel contesto della prevenzione cardiovascolare, semaglutide 2.4 mg ha mostrato una riduzione del 20% del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in soggetti con obesità e malattia cardiovascolare nota, ma senza diabete, rappresentando attualmente l'unico farmaco anti-obesità con indicazione di prevenzione secondaria⁽⁴⁾. Parallelamente, tirzepatide e semaglutide hanno migliorato la classe NYHA, la capacità funzionale e la qualità di vita nei soggetti con obesità e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF), suggerendo un effetto cardioprotettivo indipendente dal glucosio e dal peso, potenzialmente mediato da meccanismi anti-infiammatori ed emodinamici^(5,6).

Anche l'apparato renale beneficia dell'azione incretinica. Una post hoc dello studio SELECT ha dimostrato che semaglutide rallenta la perdita di funzione renale e riduce l'incidenza di eventi nefrologici rilevanti, inclusa la progressione verso l'insufficienza renale terminale⁽⁷⁾. Questo amplia in modo sostanziale l'applicabilità clinica dei GLP-1 RA nei soggetti con rischio renale anche in assenza di diabete tipo 2. Per quanto riguarda la componente epatica, semaglutide e tirzepatide hanno mostrato miglioramenti istologici rilevanti nella MASLD e nella MASH, con risoluzione della steatoepatite e regressione della fibrosi in oltre il 60% dei pazienti in stadi F2–F3. Questi effetti sono confermati anche da miglioramenti nella PDFF (MRI) e nella normalizzazione delle transaminasi, indicando un ruolo sempre più centrale di queste molecole nella gestione della patologia epatica metabolica, anche in attesa di farmaci specifici per la MASH^(9,10).

Un ambito cruciale per il futuro è la prevenzione primaria. Evidenze recenti dimostrano che l'intervento farmacologico precoce in soggetti ad alto rischio ma ancora privi di complicanze manifeste può ridurre l'incidenza futura di eventi. Tirzepatide ha mostrato una riduzione del 94% del rischio relativo di progressione a diabete tipo 2 in sog-

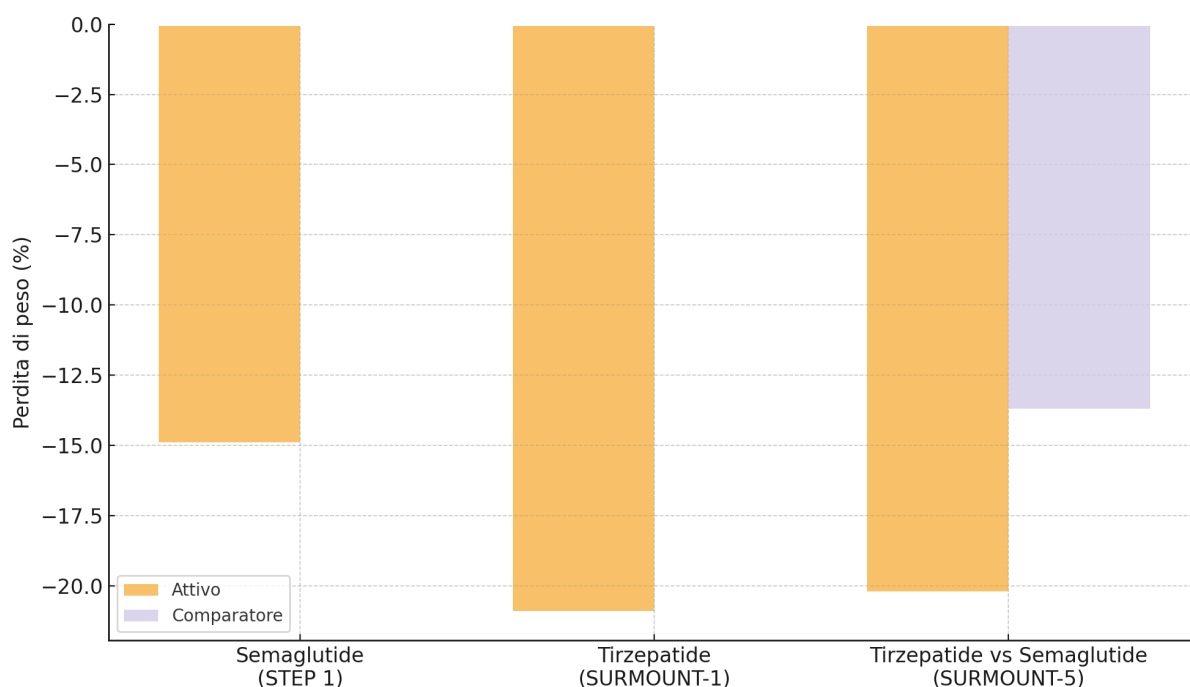


Figura 1 | Perdita di peso percentuale nei principali trial randomizzati con agonisti del recettore del GLP-1 (semaglutide) e dual agonisti GIP/GLP-1 (tirzepatide). I dati si riferiscono ai risultati ottenuti nei trial STEP 1 (semaglutide vs placebo), SURMOUNT-1 (tirzepatide vs placebo) e SURMOUNT-5 (tirzepatide vs semaglutide) [13]. Le barre colorate rappresentano i bracci attivi, mentre quelle grigie indicano i comparatori (placebo o semaglutide). Tirzepatide 15 mg ha ottenuto la maggiore riduzione del peso corporeo in valore assoluto e in confronto diretto con semaglutide 2.4 mg.

getti con prediabete, mentre semaglutide ha dimostrato la capacità di ritardare l'insorgenza di dismetabolismo, eventi cardiovascolari e declino renale in soggetti con obesità metabolicamente sani, riportando la normoglicemia inoltre l'80% dei casi contro il 14% del gruppo placebo^(2,4). Questi dati mettono in discussione la tradizionale distinzione tra prevenzione primaria e secondaria, a favore di un utilizzo più ampio e precoce dei farmaci incretinici nella strategia di mitigazione del rischio.

L'integrazione precoce degli agonisti GLP-1 e GIP/GLP-1 nella gestione dell'obesità consente quindi di agire su più fronti patogenetici, modificando la storia naturale della malattia prima della comparsa delle complicanze irreversibili. L'identificazione precoce del fenotipo clinico dominante, che sia cardiovascolare, epatico, renale o meccanico, consente di ottimizzare la scelta terapeutica e massimizzare il rapporto beneficio/rischio, anche nei soggetti con più comorbidità sovrapposte.

Conclusioni

L'adozione di questi agenti in un'ottica proattiva, compatibile con modelli di medicina di precisione, rappresenta oggi una priorità clinica. La sfida sarà garantire che tali opzioni siano accessibili, sostenibili e integrate in percorsi strutturati di presa in carico, in grado di anticipare e non solo inseguire le complicanze dell'obesità. L'evidenza scientifica disponibile giustifica ormai una piena transizione da un approccio reattivo a uno predittivo, con l'obiettivo ultimo di migliorare la sopravvivenza aggiustata per qualità di vita e ridurre il carico complessivo della malattia nella popolazione.

Bibliografia

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH and World Obesity Federation. "Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation," *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 18, no. 7, pp. 715–723 doi: 10.1111/obr.12551, 2017.

2. Jastreboff AM et al., “Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 3, pp. 205–216 doi: 10.1056/NEJMoa2206038, 2022.
3. Wilding JPH et al., “Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 11, pp. 989–1002 doi: 10.1056/NEJMoa2032183, 2021.
4. Lincoff AM, Buse JB, Cavender MA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221–2234, 2023.
5. Rind DM, Drozda JP, Stockbridge N, et al. SUMMIT Trial: Tirzepatide in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 149(7):550–561, 2024.
6. Kosiborod MN, McMurray JJV, Diaz R, et al. Effect of Semaglutide on Cardiometabolic Outcomes in People with Obesity and HFpEF: the STEP-HFpEF randomized trial. *N Engl J Med* 389(21):1925–1938, 2023.
7. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O et al. Semaglutide Reduced the Risk of a Composite Renal Endpoint in People With Overweight or Obesity in the SELECT Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(2):98–108.
8. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384(11):989–1002, 2021.
9. Newsome PN, Francque S, Harrison SA et al. Semaglutide in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113–1124, 2021.
10. Loomba R, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA et al. Tirzepatide for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial (SYNERGY-NASH). *Hepatology* 79(4):1162–1174, 2024.
11. Messier SP, Mihalko SL, Legault C et al. Semaglutide for Knee Osteoarthritis and Obesity: the STEP 9 Trial. *Arthritis Rheumatol* 76(1):55–66, 2024.
12. Weaver TE, Quan SF, Lee-Chiong TL et al. Tirzepatide in Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Results From SURMOUNT-O-SA1. *N Engl J Med* 390(5):402–414, 2024.
13. Wadden TA, Jastreboff AM, Davies M et al. Tirzepatide Versus Semaglutide in Adults with Obesity: results from SURMOUNT-5. *Lancet* 403(10320):1175–1187, 2024.