

SIMPOSIO

Oltre il calo ponderale: come si modifica il rischio cardio-vascolare

Systemic benefits of weight loss: impact on cardiovascular risk

Rossella Tozzi¹

¹UOC Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma.

Corresponding author: r.tozzi@policlinicocampus.it

Abstract

Weight loss has been increasingly recognized as a key therapeutic strategy for reducing cardiovascular risk, through dose-dependent and multifactorial mechanisms. Even modest weight reduction (5–10%) significantly improves various cardiometabolic risk factors, while losses exceeding 10–15% are associated with broader benefits, including mortality reduction. Evidence from clinical trials such as DPP, Look AHEAD, and SOS confirms the impact of weight loss on glycemia, lipid profile, hepatic steatosis, and obstructive sleep apnea. Furthermore, novel incretin-based anti-obesity therapies (semaglutide and tirzepatide) have demonstrated significant reductions in major cardiovascular events and heart failure, with early effects partially independent of weight reduction. Both randomized and real-world studies indicate that these agents also modulate ectopic fat, systemic inflammation, and prothrombotic state, reshaping cardiovascular prevention strategies in the obese population.

KEY WORDS obesity, mortality, heart failure, cardiovascular prevention, GLP1-Ras.

Riassunto

Negli ultimi anni, la perdita di peso è stata riconosciuta come uno strumento terapeutico cardine nella riduzione del rischio cardiovascolare, attraverso meccanismi dose-dipendenti e multifattoriali. Anche un calo ponderale modesto (5–10%) è in grado di migliorare numerosi fattori di rischio cardiometabolico, mentre perdite superiori al 10–15% si associano a benefici più ampi, tra cui la riduzione della mortalità. Evidenze da trial clinici come DPP, Look AHEAD e SOS hanno confermato l'impatto del dimagrimento sull'assetto glicolipidico, sulla steatosi epatica e sulla sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno.

Le innovative terapie per la cura dell'obesità come semaglutide e tirzepatide hanno dimostrato di ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco, con effetti precoci e in parte indipendenti dalla perdita di peso. Studi randomizzati e real-world suggeriscono che tali farmaci agiscono anche sul grasso ectopico, sul profilo infiammatorio



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tozzi R. Oltre il calo ponderale: come si modifica il rischio cardio-vascolare. JAMD 28:272–276, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.15

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 R. Tozzi. This is an open access article edited by [AMD](#), 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.

sistemico e sullo stato protrombotico, ridefinendo l'approccio alla prevenzione cardiovascolare nella popolazione con obesità.

PAROLE CHIAVE obesità, mortalità, scompenso cardiaco, prevenzione cardiovascolare, GLP1-Ras.

Introduzione

Negli ultimi anni, numerose evidenze hanno dimostrato che il calo ponderale esplica effetti sistemici, progressivi e multifattoriali sulla salute cardiometabolica. Il dimagrimento, infatti, non si limita a ridurre la massa grassa totale, ma promuove una mobilitazione selettiva del grasso viscerale e intraepatico, due compartimenti strettamente legati al rischio cardiovascolare e metabolico. Questo spiega perché anche una perdita di peso modesta (5–10%) si associ a miglioramenti significativi della glicemia, dell'insulinemia, dei trigliceridi, della pressione arteriosa e di alcuni marker infiammatori, con un impatto positivo sia in prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia, benefici più profondi e duraturi, come la riduzione dei livelli di proteina C reattiva (PCR), il miglioramento della sensibilità insulinica muscolare e della funzione beta-cellulare, e la diminuzione della mortalità a lungo termine, richiedono perdite di peso superiori al 10–15%.

La perdita di peso esercita effetti differenziati sui tessuti: la sensibilità insulinica epatica e del tessuto adiposo migliora già con il 5% di calo ponderale, mentre quella muscolare continua a migliorare fino al 16%. Parallelamente, l'espressione genica del tessuto adiposo si modifica in senso antinfiammatorio e antiossidante, contribuendo a una riduzione complessiva del rischio cardiovascolare.⁽¹⁾

In tabella 1 sono riassunte le principali modifiche dei fattori di rischio cardiovascolare associati all'entità del calo ponderale.

Impatto del calo ponderale sui principali fattori di rischio cardiovascolari correlati all'obesità

I benefici della perdita di peso si estendono a numerose comorbidità. Nel Diabetes Prevention Program (DPP), una riduzione media del peso corporeo del 6,7% ha portato a una riduzione del 58% dell'incidenza di diabete nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio. Un'analisi più dettagliata ha mostrato che ogni chilogrammo perso si associa a una riduzione del rischio del 16%, con un plateau dei benefici osservato oltre i 10 kg di calo ponderale. Questo effetto risulta indipendente da età, sesso, etnia e livello iniziale di attività fisica.⁽²⁾

Lo studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) - uno dei più ampi studi randomizzati controllati condotti su oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 e sovrappeso/obesità ha mostrato che perdite di peso anche contenute ($\geq 2\%$ e $< 5\%$) sono sufficienti per ottenere miglioramenti significativi della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (HbA1c), con un effetto lineare proporzionale all'entità della perdita. Tali miglioramenti si accompagnavano ad una contestuale riduzione della terapia antidiabetica. Inoltre, veniva dimostrato che, indipendentemente dal grado di obesità⁽³⁾, già una perdita del 2–5% comportava una riduzione significativa di trigliceridi e pressione arteriosa sistolica; perdite $\geq 5\%$ miglioravano anche la pressione diastolica e i livelli di colesterolo HDL.⁽⁴⁾ Anche il tessuto epatico risponde favorevolmente alla perdita di peso, con una riduzione del grasso intraepatico del 13% già al 5% di calo ponderale e $> 50\%$ in chi perde oltre il 10%. Tuttavia, per modificare la storia naturale della NASH e ridurre l'attività necroinfiammatoria (NASH Activity Sco-

Tabella 1 | Relazione tra il calo di peso e i principali indici di rischio cardiovascolari.

Comorbidità	Entità di perdita di peso necessaria per ottenere un miglioramento
Prevenzione del diabete e prediabete (IFG, IGT)	$\geq 2,5\%$ di perdita di peso; massimo beneficio intorno al 10%
Progressione del DMT2	Dal 2,5% a oltre il 15%; miglioramento proporzionale in tutte le classi di BMI
Riduzione dei trigliceridi	Dal 2,5% a oltre il 15%; miglioramento proporzionale in tutte le classi di BMI
Aumento HDL	Dal 5% a oltre il 15%; non si osserva miglioramento nei soggetti con BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$
Apnea ostruttiva del sonno (indice AHI)	$\geq 10\%$ di perdita di peso necessaria per miglioramento significativo
Steatosi epatica	5–15% o più; miglioramento proporzionale con l'entità della perdita di peso
NASH	$\geq 10\%$ di perdita di peso per miglioramento significativo del punteggio di attività

DMT2 = diabete mellito tipo 2; IGF = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; HDL = high-density lipoprotein; AHI = apnea-hypopnea index.

re) possono essere necessarie perdite superiori al 10–12%.⁽⁵⁾

Infine lo studio Sleep AHEAD ha dimostrato che una perdita di peso ≥ 10 kg riduce in modo significativo la gravità della Sindrome della Apnee Notturme (OSAS), con una triplicazione dei tassi di remissione e raggiungimento di AHI < 5 rispetto al gruppo di controllo. Gli effetti permangono anche a 4 anni, nonostante un parziale recupero del peso.⁽⁶⁾

Effetti del calo ponderale sulla mortalità cardiovascolare: dati a lungo termine

Lo Swedish Obese Subjects (SOS) Study rappresenta un paradigma fondamentale per valutare l'effetto diretto della perdita di peso sulla mortalità. Lo studio SOS è stato condotto su 2010 soggetti con obesità sottoposti a chirurgia bariatrica (di cui 376 sottoposti a bendaggio regolabile, 1369 a gastroplastica verticale e 265 a bypass gastrico) e 2037 soggetti con obesità sottoposti alle cure abituali, in prevenzione sia primaria che secondaria, con un follow up di 15 anni⁽⁷⁾. Lo studio ha dimostrato che una perdita media del 16% del peso corporeo, si associa a una riduzione del 29% della mortalità totale, riportando una casistica di eventi maggiori cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco, morte improvvisa) pari a 43 nel gruppo di intervento rispetto a 53 nel gruppo di controllo.

Al contrario, lo studio Look AHEAD, pur mostrando miglioramenti metabolici e una perdita di peso dell'8,6% a un anno (6% al termine dei 4 anni), non ha evidenziato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo sottoposto a intervento intensivo sullo stile di vita tramite restrizione calorica e aumento dell'attività fisica rispetto al gruppo con supporto ed educazione standard (calo dello 0.7% a 1 anno e 3.5% a 4 anni)⁽⁸⁾. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla differenza di calo ponderale relativamente modesta tra i due gruppi e dalla durata inferiore del follow-up rispetto a quello previsto nello studio SOS.

Oltre il calo di peso: un nuovo paradigma

La funzionalità del tessuto adiposo è legata alle sue proprietà meccaniche e secretorie, che si traducono nella sua capacità di espansione e nell'attività di se-

crezione delle adipochine. È noto che l'accumulo di grasso viscerale/ectopico è uno dei principali fattori di rischio cardiometabolico, al di là dell'indice di massa corporea. La disfunzione del tessuto adiposo, che si osserva nei soggetti con obesità, si caratterizza per un'alterazione della composizione della matrice extracellulare, fibrosi e infiammazione cronica di basso grado⁽⁹⁾. A tale proposito le attuali terapie anti-obesità (anti obesity medications, AOMs), come semaglutide e tirzepatide, stanno ridefinendo il ruolo del calo ponderale nella prevenzione cardiovascolare. Studi recenti indicano che i loro effetti non dipendono esclusivamente dalla perdita di peso, ma derivano anche da azioni metaboliche e vascolari dirette⁽¹⁰⁾.

Un'analisi post-hoc di 4 trials clinici (SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, e STEP-HFpEF DM), condotta su pazienti con sovrappeso/obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, con e senza diabete (1.914 pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg/settimana e 1.829 pazienti con placebo), ha dimostrato che la semaglutide ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint composito cardiovascolare / primo evento di peggioramento dello scompenso (5,4% vs 7,5%; HR 0,69; $p=0,0045$)⁽¹¹⁾.

Parallelamente la Tirzepatide 15 mg a somministrazione settimanale ha dimostrato di ridurre il rischio di peggioramento dello scompenso e migliorato la qualità di vita nei pazienti con HFpEF e obesità. Il farmaco ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint combinato: 9,9% dei pazienti nel gruppo tirzepatide vs 15,3% nel gruppo placebo (HR 0,62, $p=0,026$). Il peggioramento dello scompenso è risultato anch'esso significativamente ridotto (HR 0,54), raggiungendo un Number Needed to Treat (NNT) pari a 19, stando ad indicare che è sufficiente trattare 19 pazienti con tirzepatide per prevenire un evento cardiovascolare maggiore (morte CV o scompenso acuto). I benefici erano visibili già a 12 settimane, grazie ad una riduzione precoce della volemia e della pressione arteriosa⁽¹²⁾.

In questi casi, la riduzione del rischio cardiovascolare è stata attribuita non solo alla perdita ponderale, ma anche alla diminuzione del grasso ectopico (in particolare tessuto adiposo epicardico e perivascolare), al miglioramento del profilo infiammatorio sistemico e alla riduzione dello stato protrombotico associato all'obesità. Inoltre, i dati suggeriscono un meccanismo d'azione precoce prima ancora del raggiungimento della massima perdita di peso, sostenendo l'effetto intrinseco del farmaco^(13–18).

I dati real world sono concordi alle evidenze derivanti dai trials clinici rilevando una riduzione dell'8% del rischio di eventi cardiovascolari totali (HR 0,92; $p = 0,0068$) nei pazienti trattati con AOMs rispetto a quelli non trattati. In particolare, è stata osservata una riduzione del 25% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (4,89% vs 6,13%) e del 35% per fibrillazione atriale (3,83% vs 5,17%). Il beneficio clinico è stato maggiore nei primi 375 giorni di trattamento, nonostante una maggiore prevalenza di comorbidità (quale il diabete tipo 2 e l'ipertensione arteriosa) nei soggetti trattati⁽¹⁹⁾.

Infine, gli AOMs sono associati a riduzione significativa dei maggiori fattori di rischio cardiovascolari. Nel trial SURMOUNT-OSA, tirzepatide ha migliorato significativamente l'indice AHI nei pazienti con obesità e OSAS grave, anche in assenza di CPAP⁽²⁰⁾. Sempre più dati a sostegno, e nello specifico lo studio FLOW⁽²¹⁾, condotto in soggetti con diabete e nefropatia, confermano la protezione cardio-renale degli agonisti GLP-1 anche in fasi avanzate di malattia^(11,15).

Nei trials ongoing per lo studio della MASH, gli AOMs hanno riportato risultati assolutamente incoraggianti. L'endpoint primario di risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi è stato raggiunto in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg rispetto a quelli trattati con placebo (62.9% vs 34.1%)⁽²²⁾, mentre in uno studio di fase 2 con partecipanti affetti da MASH e fibrosi moderata o grave, il trattamento con tirzepatide per 52 settimane è stato più efficace del placebo per quanto riguarda la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi anche ai dosaggi più bassi di 5 mg⁽²³⁾.

La perdita di peso rappresenta uno strumento terapeutico centrale nella gestione del rischio cardiovascolare. I suoi effetti sono dose-dipendenti, tessuto-specifici e multifattoriali. Mentre perdite modeste offrono già benefici rilevanti, perdite superiori al 10–15% sono associate a una riduzione della mortalità e della progressione di molteplici comorbidità. Le evidenze più recenti indicano che gli AOMs sono in grado di modificare il rischio cardiovascolare oltre il calo ponderale esplicando un effetto intrinseco, aprendo la strada a un approccio integrato e personalizzato nella cura del paziente con obesità.

Bibliografia

1. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 6(2):187-194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y, 2017.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512, 2002.
3. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 34(10):2152-2157. doi:10.2337/dc11-0874, 2011.
4. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34(7):1481-1486. doi:10.2337/dc10-2415, 2011.
5. Lazo M, Solga SF, Horska A et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(10):2156-2163. doi:10.2337/dc10-0856, 2010.
6. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 169(17):1619-1626. doi:10.1001/archinternmed.2009.266, 2009.
7. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357(8):741-752. doi:10.1056/NEJMoa066254, 2007.
8. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(2):145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914, 2013.
9. Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 18(4):470-477. doi:10.1016/j.cmet.2013.06.016, 2013.
10. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of Obesity: an EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts* 12(2):131-136. doi:10.1159/000497124, 2019.
11. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 404(10456):949-961. doi:10.1016/S0140-6736(24)01643-X, 2024.
12. Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 392(5):427-437. doi:10.1056/NEJMoa2410027, 2025.
13. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4, 2022.
14. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563, 2023.
15. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 30(7):2058-2066. doi:10.1038/s41591-024-03015-5, 2024.
16. Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. Interplay of Chronic Kidney Disease and the Effects of Tirzepatide in Patients with Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity: the SUMMIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 85(18):1721-1735. doi:10.1016/j.jacc.2025.03.009, 2025.

17. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat Med* 31(2):544-551. doi:10.1038/s41591-024-03374-z, 2025.
18. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(6):393-406. doi:10.1016/S2213-8587(22)00070-5, 2022.
19. Baser O, Samayoa G, Rodchenko K, Isenman L, Baser E, Yapar N. The association between weight loss medications and cardiovascular complications. *Obesity (Silver Spring)* 32(7):1401-1409. doi:10.1002/oby.24037, 2024.
20. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine* 391(13):1193-1205. doi:10.1056/NEJMoa2404881, 2024.
21. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347, 2024.
22. Phase 3 ESSENCE Trial: Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 20(12 Suppl 11):6-7. Accessed July 11, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11784563/>, 2024.
23. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943, 2024.