

FISIOPATOLOGIA

L'ADIPOCENTRICITÀ DEI COMUNI PROBLEMI METABOLICI, CARDIOVASCOLARI E RENALI NEI PAZIENTI OBESI

PARTE II - NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

The adipo-centric nature of the common metabolic, cardiovascular, and renal conditions in obese patients

Part II - Novel therapeutic options

**RICCARDO SARZANI^{1,2}, FRANCESCO SPANNELLA^{1,2}, PAOLO FALCIONI^{1,2},
BEATRICE ORTENSII^{1,2}, ADRIANO MASSACESI^{1,2}, CHIARA DI PENTIMA¹,
FEDERICO GIULIETTI¹**

¹Clinica Medica e Geriatrica, "Hypertension Excellence Centre" della ESH
e Centro LIPIGEN della SISA, IRCCS INRCA, Ancona;

²Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

SUMMARY

Obesity is a chronic multifactorial disease due to the accumulation of excessive amount of adipose tissue, often with visceral distribution, that leads to many cardio-metabolic consequences, including increased blood pressure, hypertension, insulin resistance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, chronic kidney disease, and obstructive sleep apnea. Together with pharmacological therapies for T2DM and hypertension, orlistat and bupropion/naltrexone are available to reduce weight, with the recent addition of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists liraglutide and semaglutide. The increasing use of these new agents, as well as sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, is significantly changing not only T2DM but also obesity management as well as cardio-renal protection. These drugs, at first considered for T2DM treatment only, are now used in overweight patients with visceral adiposity or obese patients, because obesity is no longer just a risk factor, but the central problem at the basis of metabolic, cardiovascular, and renal diseases. An adiposity-related approach (adipo-centric concept) should be the hub of visceral overweight and obesity treatment, with an integrated patient management, to avoid clinical complications and reduce morbidity and mortality. According to recent progress on adiposity-related basic and clinical research, this review aims to contribute to a novel approach with pathophysiological, clinical and therapeutic insights.

Keywords: Obesity, overweight, visceral adiposity, adipo-centric, hypertension, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors, cardio-metabolic conditions, cardiovascular events.

Introduzione

L'obesità è una patologia cronica multifattoriale, caratterizzata da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo. Viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con la presenza di un indice di massa corporea (body mass index, BMI) uguale o superiore ai 30 kg/m² (1). Dal 1975, l'incidenza mondiale di sovrappeso (BMI ≥25 kg/m²) e obesità è quasi triplicata. A livello globale, si stima che circa il 36% della popolazione adulta, ovvero circa 1,9 miliardi di individui, sia in sovrappeso, mentre si stima che oltre il 13%, ovvero 650 milioni di individui, sia obeso (2). Recenti evidenze hanno correlato quasi 4 milioni di morti all'obesità e alle sue complicanze cardiovascolari (3). L'obesità conduce infatti a minor sopravvivenza, a causa delle complicanze direttamente correlate, come l'ipertensione arteriosa, l'insulino-resistenza, la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), le dislipidemie e la sindrome dell'apnee ostruttive nel sonno, fattori determinanti per l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (4-9).

Non solo l'obesità franca, ma anche il solo sovrappeso corporeo, in particolare per valori di BMI ≥27 kg/m², si associa a fattori di rischio cardiovascolari e alla sindrome metabolica, favorendo la comparsa di manifestazioni cliniche cardiovascolari, quali infarto miocardico e ictus. Infatti, anche un modico eccesso di peso e di adiposità, specie se viscerale (concetto di "so-

Bullet Points

- Sovrappeso e obesità viscerale: approccio terapeutico generale.
- Controllo glicemico nel paziente obeso diabetico.
- Metformina.
- Meccanismo di azione degli inibitori di SGLT2: diuretici ibridi.
- Principali RCT con inibitori di SGLT2.
- Benefici del trattamento con analoghi del GLP-1.
- Principali RCT con analoghi del GLP-1.
- Tirzepatide e retatrutide.
- Farmaci per la riduzione del peso corporeo a fini cardio-metabolici.
- Visione integrata per ridurre adiposità e pressione arteriosa.
- Terapie focalizzate sulla prevenzione cardiovascolare e renale.
- Riduzione del rischio cardiovascolare globale.
- Pianificazione terapeutica adipocentrica.

vrapeso viscerale") comporta comunemente complicanze metaboliche e cardiovascolari (10).

La patologia sovrappeso/obesità è stata generalmente trascurata e sottovalutata, mentre ci si è focalizzati solamente sulla gestione dei singoli fattori di rischio o delle condizioni associate. Recentemente sta faticosamente emergendo una maggiore sensibilità nei confronti di questa condizione patologica che rappresenta il fulcro su cui si instaurano una serie di fattori di rischio cardio-metabolici e di comorbilità associate.

Nell'ottica di promuovere una visione concettuale "adipocentrica" delle numerose comuni problematiche cardiovascolari e metaboliche che affliggono i pazienti sovrappeso/obesi, determinate da danno cronico arterioso sia di tipo aterosclerotico

Indirizzo per la corrispondenza

Riccardo Sarzani
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari,
Università Politecnica delle Marche,
Clinica Medica e Geriatrica,
"Hypertension Excellence Centre" della ESH
e Centro LIPIGEN della SISA, IRCCS INRCA
E-mail: r.sarzani@univpm.it

che di tipo arteriosclerotico, con coinvolgimento anche del microcircolo, il compito del clinico è quello di non sottovalutare l'eccesso di adipe, ma al contrario trattarlo aggressivamente con tutte le nuove ed efficaci terapie farmacologiche a disposizione, poiché le evidenze a supporto della riduzione dell'eccesso di adipe nel determinare proporzionali benefici cardio-metabolici sono inequivocabili.

La più recente linea guida inter-societaria italiana pubblicata in merito, affronta proprio il tema della "Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche" (11), cui si rimanda per la trattazione inerente le misure non farmacologiche (in particolare il cambiamento dello stile di vita e la dieta). La realtà ci dimostra come l'imponente mole di diete "speciali" o "alla moda" che si sono susseguite negli anni, nonché i numerosissimi studi clinici a riguardo, abbiano generalmente fallito, mostrando come la "resistenza al trattamento comportamentale" rappresenti la regola e non l'eccezione nella popolazione obesa.

La farmacoterapia dell'obesità e del sovrappeso con fattori di rischio cardiovascolari constava di poche armi, quali l'orlistat e l'associazione preconstituita bupropione/naltrexone, sino all'approvazione del primo agonista del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1): la liraglutide. Recentemente infatti, nuove prospettive farmacologiche stanno letteralmente rivoluzionando il trattamento dell'obesità e delle sue complicanze, come il DMT2. Oltre agli ulteriori analoghi del GLP-1, anche gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2 inibitori) hanno dimostrato di poter ridurre il peso corporeo, migliorando così il profilo cardio-metabolico individuale (12).

Lo scopo di questa rassegna è proprio quello di evidenziare l'efficacia e la sicurezza

za delle nuove opzioni terapeutiche per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso viscerale, al fine di diffondere un approccio "adipocentrico" finalizzato ad una gestione efficace di una così comune condizione patologica, con beneficio in termini di riduzione dell'impatto dei fattori di rischio e delle comorbidità correlate all'adiposità. Approfondiremo pertanto il management terapeutico dell'obesità e dei principali fattori di rischio associati, quali il DMT2 e l'ipertensione arteriosa, nonché delle patologie cardiovascolari correlate all'obesità.

Trattamento farmacologico del paziente obeso con DMT2

I trattamenti dell'obesità combinata al DMT2 potrebbero essere distinti, sia a livello concettuale che pratico, in tre tipologie, solo in parte sovrapposte:

- 1) terapie mirate direttamente al problema obesità ("terapie adipocentriche");
- 2) terapie per il controllo glicemico nel paziente obeso;
- 3) terapie focalizzate sulla prevenzione cardiovascolare e renale.

La combinazione di misure comportamentali e farmacologiche migliora contemporaneamente sia l'eccesso di adipe che i livelli di glicemia, riducendo anche il rischio cardiovascolare e renale, come ad esempio accade combinando dieta ipocalorica e aumentata attività fisica con il supporto farmacologico degli inibitori di SGLT2 e degli analoghi del GLP-1. In ogni caso, il primo "step" terapeutico nell'obeso con DMT2 consiste sempre nel tentativo di modifica sostanziale dello stile di vita: dieta ipocalorica "frazionata" con riduzione della quota di carboidrati, aumento dell'attività fisica, abolizione dell'abitudine tabagica e del consumo di alcool. A seguire, l'approccio farmacologico prevede l'introduzione della metformina, che mantie-

ne ancora il ruolo di primo intervento farmacologico da adottare, anche per il suo modesto effetto anoressizzante, con conseguente riduzione del grasso viscerale e del grasso sottocutaneo addominale (12). La metformina ha anche un ruolo nell'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi a livello epatico; stimola l'utilizzo del glucosio a livello muscolare e del tessuto adiposo, riducendone contemporaneamente l'assorbimento. La metformina è in grado di ridurre modicamente l'introito calorico alimentare grazie ad un effetto centrale AMPK-dipendente, con soppressione dei peptidi oressigeni, il neuropeptide Y e la proteina correlata all'agouti (AgRP), con un'associata aumentata espressione del gene per il recettore della leptina (LEPR) nel nucleo arcuato. Il trattamento cronico con metformina aumenta anche i livelli di GLP-1. La lieve nausea che alcuni pazienti avvertono, specie all'inizio del trattamento, deve essere adeguatamente gestita con una graduale titolazione del dosaggio, per evitare la mancata aderenza al trattamento. La perdita di peso associata a metformina è però variabile e in genere molto modesta. Studi clinici hanno evidenziato come sia capace di apportare una riduzione di peso corporeo medio di circa 2,1 kg dopo un anno di trattamento, pertanto la metformina non ha ricevuto dalle agenzie regolatorie del farmaco l'approvazione per il trattamento della sola obesità (12). In accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia/Associazione Europea per lo Studio del Diabete (ESC/EASD) del 2019 e con le attuali raccomandazioni dell'Associazione Americana per il Diabete (ADA) del 2023 sul diabete mellito (13, 14), possiamo anche distinguere tre tipologie di pazienti sovrappeso/obesi con DMT2:

1) pazienti con una durata del DMT2 inferiore a 10 anni e senza altri fattori di ri-

schio cardiovascolare, con un rischio cardiovascolare basso o moderato;

- 2) pazienti con una durata del DMT2 superiore a 10 anni e con altri fattori di rischio cardiovascolare, con un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato;
- 3) pazienti con DMT2 e malattie cardiovascolari/renali conclamate, con un rischio cardiovascolare certamente molto elevato.

È importante sottolineare come attualmente in pazienti obesi diabetici ad alto rischio cardiovascolare vengano raccomandati inibitori di SGLT2 e/o analoghi del GLP-1, sia in pazienti "naive" alla terapia farmacologica, che in pazienti già in trattamento con metformina, anche indipendentemente dai livelli di emoglobina glicata. Nel 2020, il "consensus statement" degli endocrinologi americani (AACE/ACE) aveva già raccomandato, indipendentemente dal controllo glicemico ed in prima linea, l'utilizzo di inibitori di SGLT2 e analoghi del GLP-1 in presenza di malattie aterosclerotiche cardiovascolari o nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, o con insufficienza renale cronica (IRC) stadio III-IV o scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (15). Le linee guida nefrologiche KDIGO del 2020, nel paziente diabetico con IRC (eGFR tra 60 e 30 ml/min e/o albuminuria) consigliavano già inibitori di SGLT2 e, se necessario, come secondo farmaco in aggiunta, un analogo del GLP-1 (16).

In tale contesto, anche le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2023 sulla gestione delle malattie cardiovascolari in pazienti diabetici, confermano l'utilizzo degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori di SGLT2 (17).

Anche le recenti linee guida italiane per il trattamento del DMT2 confermano come, ad oggi, gli inibitori di SGLT2 e gli analoghi del GLP-1 siano spesso farmaci di

prima scelta negli obesi diabetici, spodestando persino la metformina in determinati contesti, come in presenza di scompenso cardiaco (18). Di seguito andremo quindi ad analizzare proprio queste due innovative classi farmacologiche.

Inibitori di SGLT2

Gli inibitori di SGLT2 (o gliflozine) sono a tutti gli effetti in primo luogo dei diuretici "ibridi" o "doppi" i quali, al contrario delle altre classi di diuretici disponibili, non stimolano, ma anzi inibiscono, il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). Agiscono sul tubulo contorto prossimale del nefrone, favorendo la natriuresi e la glicosuria con diuresi osmotica (19). L'inibizione del co-transportatore SGLT2 conduce infatti a un minore riassorbimento di glucosio e cloruro di sodio. Il "sensore" della macula densa, ovvero il co-transportatore Na-K-2Cl analogo a quello presente nell'ansa di Henle, di cui la macula densa è la diretta continuità, corrispondendo al breve tratto che subito segue l'ansa ascendente spessa,

percepisce un maggior quantitativo di sodio (ma soprattutto di cloro), interpretandolo come un'iperfiltrazione glomerulare, o comunque come una "ricchezza" in introito alimentare e contenuto corporeo totale di sale. Ne consegue un maggior rilascio paracrino dei nucleotidi ATP/ADP che rapidamente formano il nucleoside adenosina a livello interstiziale del polo vascolare del glomerulo dello stesso nefrone, con conseguente stimolo dei recettori di tipo 1 dell'adenosina e successiva vasocostrizione dell'arteriola afferente assieme a un minor rilascio di renina (*Figura 1*). Questo comporta una minore produzione locale di angiotensina I dal lume dell'arteriola afferente in poi, con conseguente minori concentrazioni all'arteriola efferente di angiotensina II, che viene rapidamente prodotta dal locale ACE presente in tutto l'endotelio glomerulare, esitante in una minor vasocostrizione dell'arteriola efferente. Il termine diuretico "ibrido" da noi coniato è correlato proprio alla capacità di questi farmaci di vasocostringere l'arterio-

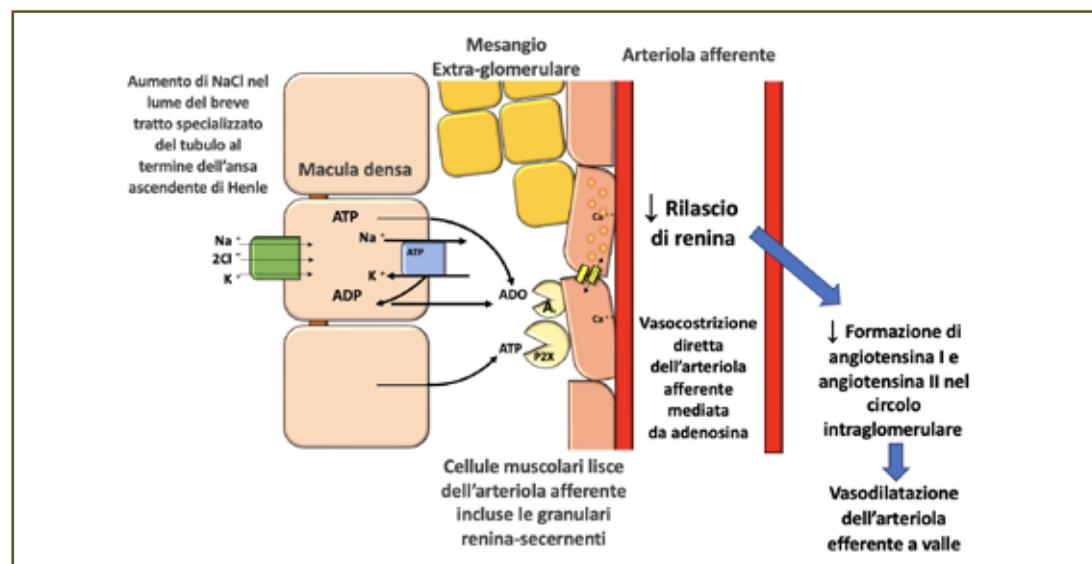


Figura 1 - Conseguenze emodinamiche e tubulari renali dell'inibizione del co-transportatore SGLT2, con attivazione del feed-back tubulo-glomerulare nello stesso nefrone.

la afferente e ridurre l'attività del SRAA "intra-renale" mimando l'azione di un ACE-inibitore, comportandosi quindi in modo opposto ai diuretici dell'ansa o di quelli del tubulo contorto distale, che al contrario la stimolano (19). È proprio questa caratteristica che determina la loro efficacia nel ridurre la pressione arteriosa nel circolo glomerulare, limitando lo stimolo secreto reninico a livello del nefrone e di conseguenza la stimolazione dei recettori AT1 dell'angiotensina II, stimolazione che non viene mai completamente inibita nemmeno con l'utilizzo di sartani o ACE-inibitori. Infatti, tali classi di farmaci non riescono mai a contrastare completamente l'azione locale intra-renale dell'angiotensina II, che può essere prodotta a partire dall'angiotensina I anche per vie alternative all'ACE. Inoltre, sia sartani che ACE-inibitori determinano un aumento dei livelli di renina dall'arteriola afferente, ostacolando l'inibizione della sua secrezione tramite il feedback negativo angiotensina II-dipendente. Di fatto, nei pazienti obesi si può osservare un "escape" dagli effetti di ACE-inibitori o sartani sul controllo della secrezione di aldosterone, forse anche per la contemporanea esaltata attività reninica (20).

Questa azione farmacologica degli inibitori di SGLT2 è simile all'azione dei peptidi natriuretici a livello del tubulo prossimale, di cui appunto ne simulano i benefici fisiopatologici. La capacità degli inibitori di SGLT2 di ridurre volume plasmatico e sodio corporeo, anche per diuresi osmotica, senza stimolare il SRAA, produce quindi una netta riduzione della pressione arteriosa sistemica e del post-carico cardiaco. A seguito dell'inibizione del co-trasportatore SGLT2 si avranno quindi notevoli benefici in termini di cardio e nefro-protezione, determinando una rivoluzione nella gestione delle malattie cardiovascolari, a prescindere dal diabete mellito (21, 22). In aggiunta,

questa classe di farmaci permette all'organismo di perdere circa 70 grammi di glucosio al giorno (280 kcal), facilitando così il calo ponderale nel paziente sovrappeso/obeso. I maggiori rappresentanti di questa classe sono empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, sotagliflozin ed ertugliflozin.

Il *dapagliflozin* ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa e facilitare un calo ponderale medio fino a un massimo del 6,4%, riducendo i livelli di emoglobina glicata di un punto percentuale, con una riduzione media nell'uso di insulina di almeno 18 UI, riduzione resa necessaria anche per evitare ipoglicemie. Nello studio DECLARE, in cui i pazienti diabetici erano anche obesi (BMI medio pari a 32,1 kg/m²), anche se tale aspetto viene raramente enfatizzato nei trials su DMT2, non è stato osservato alcun aumento del rischio di ipoglicemia severa con dapagliflozin in confronto al placebo (23). Inoltre, questa molecola riduce la pressione arteriosa e ha dimostrato un ruolo significativo in termini di protezione cardiovascolare, con associata riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, in pazienti con scompenso a frazione di eiezione ridotta (studio DAPA-HF) (24). Nello studio DELIVER sono stati evidenziati benefici significativi anche nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (25) dimostrando l'unicità dei risultati ottenuti da questa classe di farmaci. Dapagliflozin inoltre riduce il decadimento della funzionalità renale negli anni fino al 28% in pazienti diabetici con nefropatia diabetica. Nello studio DAPA-CKD si è dimostrato come l'utilizzo di dapagliflozin in pazienti con malattia renale cronica (IRC), indipendentemente dalla presenza di DMT2, riduca significativamente il rischio di declino della velocità di filtrazione glomerulare del 50% rispetto al placebo, riducendo il rischio di progressione del danno renale e di morte

per cause renali o per cause cardiovascolari (26).

L'*empagliflozin*, nello studio EMPEROR REDUCED, ha dimostrato un minor rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza o meno di DMT2 (27). Inoltre, il tasso di riduzione del filtrato glomerulare era inferiore nei pazienti che assumevano empagliflozin, indipendentemente dal grado di severità dell'IRC di partenza (misurato come eGFR o come albuminuria) studiando pazienti con un filtrato stimato fino a 20 ml/min/1,73 m² (27).

Lo studio EMPEROR PRESERVED ha dimostrato una riduzione del rischio combinato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, indipendentemente dalla presenza o meno di DMT2, confermando l'effetto di classe degli inibitori di SGLT2 nel modificare significativamente il management dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (28).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME si riscontravano i seguenti risultati significativi: riduzione della mortalità cardiovascolare, riduzione della mortalità per tutte le cause, riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e riduzione del rischio cardiovascolare, nei pazienti trattati con empagliflozin in associazione allo standard di terapia, indipendentemente dalla presenza o meno di scompenso cardiaco, e indipendentemente dalla frazione di eiezione (29). Lo studio EMPA-TROPISM ha dimostrato come empagliflozin migliori l'adiposità, specialmente quella viscerale, la fibrosi interstiziale miocardica, in particolare quella perivascolare, la rigidità aortica ed i livelli circolanti di markers infiammatori in pazienti non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

(30). Nello studio EMPA-KIDNEY si sono evidenziati minor progressione del danno renale cronico e minori ospedalizzazioni con empagliflozin, confermando l'efficacia di classe degli inibitori di SGLT2 nella protezione dal danno renale cronico (31).

Il *canagliflozin* nello studio CANVAS, condotto su pazienti con DMT2 e malattie cardiovascolari o elevato rischio cardiovascolare, ha evidenziato una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto al placebo, ma un maggior rischio di amputazione a livello metatarsale o a livello delle dita dei piedi (32).

Successivamente, si è chiarito come tale rischio fosse aumentato solo in soggetti con determinate caratteristiche associate, quali precedenti anamnestici per amputazione, malattie vascolari periferiche e neuropatia (33).

Lo studio CREDENCE ha invece arruolato pazienti diabetici con malattia renale cronica (eGFR tra 30 e 90 ml/min/1,73 m² e albuminuria), dimostrando una riduzione degli eventi renali e cardiovascolari con l'utilizzo di canagliflozin (34). Un'analisi secondaria del lavoro ha dimostrato come i pazienti trattati con 100 mg di canagliflozin e con filtrato renale stimato compreso tra 45 e 60 ml/min/1,73 m² avessero avuto i maggiori benefici in termini di outcome renale (35). L'utilizzo di canagliflozin ha determinato un calo iniziale dei valori di filtrato glomerulare stimato, con una successiva stabilizzazione, come era da attendersi sulla base del meccanismo di azione principale di questa classe di farmaci (34).

Infatti, è stata riscontrata anche una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica, riducendo la necessità di ulteriori farmaci antipertensivi, dimostrando come gli inibitori di SGLT2 possiedano molteplici meccanismi organo-protettivi (35).

In conclusione, le gliflozine hanno dimostrato complessivamente effetti meta-

bolici, cardiovascolari e renali molto positivi. Per limitare gli effetti collaterali prevenibili, i pazienti devono essere adeguatamente istruiti a mantenere un'adeguata idratazione e un'accurata igiene genitale quotidiana.

Analoghi del GLP-1

Il GLP-1 è un ormone secreto a livello intestinale con effetti molteplici sull'organismo (36). L'azione principale si esplica però a livello cerebrale. Questa molecola infatti raggiunge i neuroni ipotalamici degli organi circumventricolari, inclusi i neuroni del nucleo arcuato e del nucleo del tratto solitario (36). Grazie agli effetti inibitori centrali ipotalamici sull'appetito (37), GLP-1 stimola sia il senso di ripienezza che quello di sazietà, agendo direttamente sui neuroni secernenti prooppiomelanocortina (POMC) nel nucleo arcuato, aumentando la secrezione di melanocortina (MSH) e l'espressione del suo recettore MC4R a livello del nucleo paraventricolare (38), simulando quindi gli effetti della leptina (Figura 2). Gli analoghi del GLP-1 esercitano inoltre ulteriori effetti "ancillari", quali

un'azione diretta sulle cellule beta e alfa pancreatiche con facilitazione della secrezione di insulina e diminuzione della secrezione di glucagone, una ridotta motilità e svuotamento gastrico (anche per azione diretta sul vago e sul plesso mioenterico) ed un aumento del metabolismo del tessuto muscolare scheletrico (36). Inducendo un minor introito di cibo e calorie, facilitano indirettamente anche la natriuresi per un miglioramento dell'efficacia del sistema dei peptidi natriuretici, grazie alla ridotta espressione del loro recettore di clearance (NPRC) che è insulino/glucosio-dipendente negli adipociti (39) e, nonostante l'obesità si associ a livelli inferiori di peptidi natriuretici circolanti per loro ipercatabolismo periferico, si osserva una riduzione dei livelli di NT-proBNP circolante conseguente a riduzione dello stress di parete ventricolare (40).

Gli effetti benefici conseguenti al calo ponderale, dovuti al ridotto introito calorico per la minor quantità di cibo ingerita, sono stati già descritti nella prima parte di questa rassegna concettuale. Di seguito passeremo in rassegna le principali molecole appartenenti alla classe degli agonisti del GLP-1.

La *liraglutide* rappresenta il capostipite di questa classe farmacologica, approvata per uso clinico in mono-somministrazione quotidiana sottocutanea e con outcome favorevole negli studi clinici condotti. Lo studio LEADER condotto su pazienti con DMT2 ha dimostrato una minor mortalità per cause cardiovascolari, in particolare per infarto miocardico acuto (IMA) (41). Veniva inoltre dimostrata la riduzione del tessuto adiposo viscerale e del grasso ectopico (42), mentre la riduzione del peso corporeo è risultata contenuta (38).

L'aumento progressivo della dose permette al paziente di ridurre gli effetti avversi transitori di tipo gastrointestinale, come

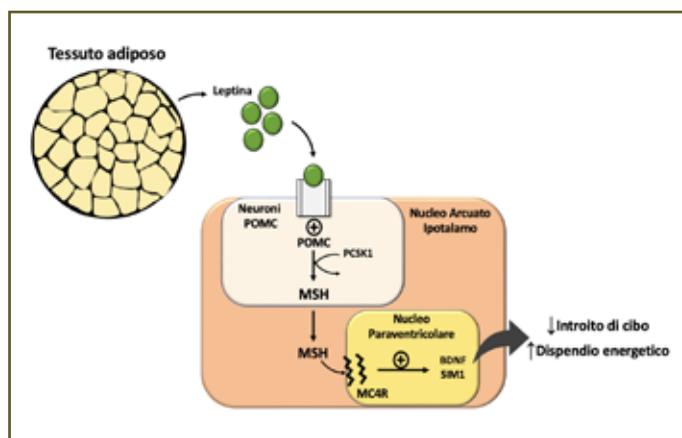


Figura 2 - Effetto della leptina a livello del sistema nervoso centrale e circuitistica della regolazione di fame, senso di sazietà e dispendio energetico da parte dei neuroni ipotalamici che rilasciano POMC e il suo derivato MSH con le sue varianti.

dispepsia e nausea. Con la perdita di peso conseguente al ridotto introito calorico, si riduce l'insulino-resistenza e migliorano anche tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare di natura adipocentrica (43).

La *semaglutide* in somministrazione sottocutanea, rispetto alla liraglutide, ha il vantaggio di avere un'emivita maggiore, permettendo quindi di essere somministrata settimanalmente anziché quotidianamente. È sempre necessario iniziare alla dose inferiore, da aumentare gradualmente, al fine di ridurre i principali e transitori effetti collaterali gastrointestinali precedentemente citati. Gli studi SUSTAIN 1-5 hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento del DMT2, evidenziando una significativa riduzione del peso corporeo, con conseguente riduzione dei livelli di emoglobina glicata, già a partire dai dosaggi di 0,5 e 1 mg (44-48). Lo studio di outcome cardiovascolare SUSTAIN 6 ha dimostrato una riduzione del 26% del rischio globale di morte per cause cardiovascolari, IMA non fatale o stroke non fatale. Inoltre, veniva confermata una riduzione significativa del peso corporeo, dell'emoglobina glicata e anche una riduzione del 36% del rischio di insorgenza o aggravamento di nefropatia, con conseguente significativo beneficio metabolico e cardiovascolare (49). Va ricordato che in studi clinici su pazienti diabetici anche con lungo follow-up, come il LOOK AHEAD, non si otteneva un calo ponderale medio sufficiente e non veniva raggiunto l'obiettivo di riduzione di incidenza degli eventi cardiovascolari (end-point primario composito di ricovero per angina, infarto, ictus e morte cardiovascolare) (50). Al contrario, un'analisi post-hoc dimostrava che solo in una minoranza di pazienti che perdevano oltre il 10% del proprio peso corporeo si raggiungeva una significativa riduzione dell'end-point primario (51).

La *semaglutide* ha inoltre il vantaggio di poter anche essere somministrata per via orale una volta al giorno, grazie allo sviluppo di una particolare tecnologia che prevede la co-formulazione con un potenziatore dell'assorbimento: il salcaprozato di sodio [Sodio N-(8-(2-hydroxybenzil-Amino) caprylato) (SNAC), che determina a stomaco vuoto un "buffering" locale sulla mucosa gastrica, aumentando localmente il pH e riducendo l'efficacia degli enzimi che potrebbero degradare la semaglutide orale, facilitandone l'assorbimento. Lo SNAC permette anche un aumento della permeabilità della membrana gastrica e promuove la monomerizzazione della semaglutide. Questa formulazione è stata premiata nell'anno 2020 come "Outstanding Contribution in Human Health" dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). La semaglutide orale esercita un discreto effetto sul calo ponderale, con una riduzione media di 2,3 kg per la posologia da 14 mg rispetto al placebo, e benefici sul controllo della glicemia. Nello studio PIONEER 6 (52), che aveva come obiettivo primario l'outcome cardiovascolare, è stata dimostrata la non inferiorità rispetto al placebo, ma non una sua superiorità, per cui è attualmente in corso un ulteriore studio (SOUL) su 9642 soggetti che ha come end-point primario l'outcome cardiovascolare. Dal punto di vista dell'effetto sui livelli di emoglobina glicata, la semaglutide orale ha dimostrato una riduzione media dell'1,3%, rispetto allo 0,8% che si può ottenere con sitagliptin e allo 0,9% che si ottiene con empagliflozin in aggiunta a metformina o sulfanilurea, o in aggiunta a sola metformina (53, 54). Infine un recente studio (PIONEER PLUS) che ha sperimentato la semaglutide al dosaggio di 25 mg e 50 mg, ha dimostrato inoltre una riduzione maggiore dell'emoglobina glicata rispetto al dosaggio standard di 14 mg, con una con-

comitante maggiore riduzione del peso corporeo (55).

La *dulaglutide* ha un'omologia di circa il 90% con il GLP-1 umano nativo, è resistente alla degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e le sue grandi dimensioni ne rallentano l'assorbimento e ne riducono la clearance a livello renale. Queste caratteristiche permettono di avere una formulazione solubile e un'emivita di 4,7 giorni, per cui viene generalmente somministrata sottocute una volta alla settimana. Lo studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari (REWIND) (56) ha reclutato una popolazione di pazienti con DMT2 differente rispetto a quella dei precedenti studi di outcome cardiovascolare con analoghi del GLP-1. Infatti solo il 31,5% dei partecipanti aveva una storia di patologia cardiovascolare nota al momento del reclutamento, con la maggioranza che presentava solo fattori di rischio cardiovascolari o danno vascolare subclinico ed era quindi in prevenzione primaria. Il trattamento con *dulaglutide* ha dimostrato per tutta la durata del follow-up un controllo glicemico migliore e più bassi livelli di alcuni fattori di rischio cardiovascolare rispetto al placebo. Si osservava un possibile maggior effetto sull'ictus rispetto all'infarto miocardico non fatale ed è stato confermato l'effetto nefroprotettivo. Gli eventi avversi riportati a livello gastrointestinale sono stati nausea, diarrea e vomito. Questi eventi erano generalmente di intensità lieve o moderata, mostravano un picco durante le prime 2 settimane di trattamento e diminuivano rapidamente nelle seguenti 4 settimane. Per quanto concerne l'effetto di *dulaglutide* sul calo ponderale, lo studio REWIND ha evidenziato un calo del peso corporeo medio di soli 1,6 kg rispetto al gruppo placebo (56).

La *tirzepatide* è una molecola innovativa che viene definita "twin-cretina" o meglio

"doppio agonista", poiché si lega sia al recettore del GLP-1 che a quello del "gastric inhibitory polipeptide", ora meglio noto come "glucose-dependent insulinotropic polypeptide" (GIP), con maggiore affinità per quest'ultimo, e la sua duplice azione provoca un effetto additivo, generando anche un aumento significativo della risposta insulinica alla glicemia. Come altri analoghi del GLP-1, *tirzepatide* viene somministrata sottocute una volta alla settimana, data la sua emivita di cinque giorni (57). Lo studio SURPASS-1 è stato condotto su pazienti con DMT2 con un BMI medio di 31,2 kg/m² ed una emoglobina glicata media di 8,4%. Dopo 40 settimane di trattamento, si è verificata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di emoglobina glicata rispetto al gruppo placebo. I livelli di glucosio circolanti e quelli di insulina erano nettamente ridotti nei pazienti che assumevano *tirzepatide* (58). Lo studio SURPASS-2 (59) comprendeva pazienti diabetici con un BMI medio di 32,6 kg/m² ed una durata media del diabete di 9±6 anni, con valori di emoglobina glicata medi di 8,1%±1. L'endpoint primario consisteva nel verificare il cambiamento di emoglobina glicata rispetto al valore iniziale. Analogamente allo studio SURPASS-1, la riduzione percentuale di emoglobina glicata risultava dose-dipendente. Da notare l'elevatissima percentuale di pazienti che perdeva il 10% o più del peso corporeo, valore soglia che si ritiene efficacemente associato a maggior beneficio metabolico e cardiovascolare. Nello studio SURPASS-3 la *tirzepatide* è stata invece messa a confronto con l'insulina degludec, dimostrando una maggiore efficacia nella riduzione dell'emoglobina glicata e del peso corporeo (-15%) (60). Inoltre recenti studi hanno anche evidenziato la netta superiorità della *tirzepatide* rispetto all'insulina glargine nel ridurre l'emoglobina glicata e il peso corporeo, con o senza

metformina, con minor frequenza di episodi ipoglicemici (61, 62). Lo studio SURPASS-CVOT (63) di fase 3 randomizzato in doppio cieco ha il fine di valutare gli outcomes cardiovascolari di tirzepatide, valutando la non inferiorità e la superiorità di questo farmaco rispetto alla dulaglutide. I risultati di questo studio sono attesi per il prossimo anno. Le aspettative per questa nuova molecola sono molto alte e l'opinione scientifica mondiale parla già di un farmaco rivoluzionario dal punto di vista metabolico, soprattutto per l'efficacia nell'indurre la perdita di peso (57, 64).

La *retatrutide* è un triplice agonista (GLP-1, GIP e glucagone) somministrato settimanalmente tramite iniezione sottocutanea. In uno studio di fase 2 in pazienti diabetici con BMI maggiore o uguale a 25 kg/m², si osservava una riduzione di peso dose-dipendente fino al 16,9% con *retatrutide*, mentre la riduzione dei livelli di emoglobina glicata è stata fino al 2,2% (23,6 mmol/mol) dopo 36 settimane di trattamento. Veniva inoltre osservata una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa, trigliceridi e colesterolo non-HDL (65). In un ulteriore studio di fase 2 su 338 pazienti con sovrappeso o obesità, ma non affetti da DMT2, si osservava una riduzione media del peso corporeo del 24% dopo 48 settimane di trattamento con *retatrutide* alla dose di 12 mg (66).

Trattamento farmacologico del paziente obeso iperteso

Farmaci che riducono la pressione arteriosa e farmaci che riducono l'adiposità: una nuova visione integrata

Il paziente "obeso-iperteso" è da anni oggetto di speciale interesse clinico, tanto che in passato sono state realizzate raccomandazioni pratiche congiunte tra la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

(SIIA) e la Società Italiana dell'Obesità (SIO) (67).

Il paziente con sovrappeso viscerale o obesità affetto da ipertensione arteriosa spesso necessita di una terapia antipertensiva con duplice o triplice associazione, che garantisca un'adeguata copertura delle 24 ore (4, 68).

Tali associazioni, comunemente usate nella pratica clinica, vedono come farmaci di prima scelta i sartani o gli ACE-inibitori, preferibilmente a dosaggio "massimale", ovvero generalmente quello somministrato nei trial clinici di outcome cardiovascolare (69).

Riguardo all'importanza dei dosaggi per i sartani, nello studio DROP (70) condotto su obesi ipertesi con DMT2 e microalbuminuria, i dosaggi più efficaci di valsartan, sia per il controllo pressorio che per la riduzione della microalbuminuria, erano pari a ben 640 mg al giorno, mentre val la pena di ricordare che in Italia il dosaggio efficace di 320 mg fu l'ultimo ad essere commercializzato, mentre generalmente veniva utilizzato il dosaggio di 80 mg. Anche nello studio VAL-HEFT, in cui sono stati arruolati molti pazienti obesi ipertesi, il valsartan veniva utilizzato nello scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione al dosaggio di 160 mg due volte al giorno (71).

L'irbesartan invece ha ottenuto ottimi risultati dosaggio-dipendenti in termini di nefroprotezione in pazienti diabetici con microalbuminuria. Lo studio IRMA 2 condotto su 590 pazienti ipertesi con DMT2 ha dimostrato come irbesartan prevenga e rallenti la progressione alla nefropatia conclamata (72). Lo studio IDNT, condotto su 1715 ipertesi con DMT2 e proteinuria, con nefropatia in stadio avanzato, ha dimostrato come irbesartan al dosaggio di 300 mg al giorno, paragonato ad amlodipina e altri trattamenti, proteggesse dal rischio di

peggioramento della creatininemia o di morte (73).

Riguardo agli ACE-inibitori, lo studio REIN in pazienti nefropatici cronici, ma non diabetici, ha dimostrato in modo inequivocabile che l'effetto protettivo renale del ramipril era assente nelle persone con normale BMI, mentre era significativo negli obesi, sia per la progressione del danno renale che per la proteinuria (74), dato poco noto ma di grande rilevanza nella pratica clinica quotidiana.

Negli obesi, risulta utile e spesso necessaria l'associazione di ACE-inibitori o sartani con diuretici tiazidici o tiazidico-simili, utilizzabili fino a valori di filtrato glomerulare stimato (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², o diuretici dell'ansa (furosemide o torasemide, da preferire quest'ultima per la più lunga emivita e per il miglior profilo di biodisponibilità) per valori di eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Se da un lato il diuretico serve a eliminare l'eccesso di sale introdotto con l'alimentazione, dall'altro lato il sartano o ACE-inibitore serve a moderare la conseguente stimolazione del SRAA conseguente all'utilizzo del diuretico (68, 75). Nella maggior parte degli obesi, l'associazione con un diuretico è indispensabile per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori nelle 24 ore, proprio a causa dell'elevato introito sodico che caratterizza la dieta di questi pazienti, spesso misconosciuto sia dai clinici che dai pazienti stessi.

Inoltre, in Italia sono disponibili triplici associazioni precostituite che includono, oltre a sartano (olmesartan o valsartan) o ACE-inibitore (perindopril o ramipril) e diuretico (indapamide o idroclorotiazide), anche calcio-antagonisti diidropiridinici come l'amlodipina, associazioni che aumentano nettamente l'aderenza alla terapia farmacologica e quindi il controllo pressorio delle 24 ore. Va ricordato che l'amlodipina blocca principalmente i canali del calcio di

“tipo L”, presenti soprattutto sull'arteriola afferente glomerulare e quindi potrebbe favorire l'iperfiltrazione glomerulare se usato in monoterapia negli obesi. L'utilizzo in monoterapia di amlodipina negli ipertesi obesi è improprio, ma comunemente riscontrabile. Inoltre, il noto e frequente effetto collaterale conseguente all'utilizzo di amlodipina, rappresentato dall'insorgenza di edemi declivi generalmente perimalleolari, in caso di monoterapia in pazienti obesi, già di per sé gravati da possibili problematiche di stasi flebo-linfatica agli arti inferiori, può facilmente comportare l'insorgenza di edemi “colonnari” fino alle ginocchia. L'azione vasodilatatoria diretta dell'amlodipina dovrebbe infatti essere sempre controbilanciata almeno da un antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), vale a dire un sartano o un ACE-inibitore, altrimenti in alcuni pazienti è possibile osservare anche un effetto “diuretico” con comparsa di nicturia, specie se il farmaco viene assunto la sera prima di coricarsi, con conseguente possibile riduzione dell'aderenza terapeutica. La lercanidipina, agendo sui canali del calcio sia di “tipo L” che di “tipo T”, esercita una dilatazione più bilanciata delle arteriole glomerulari, sia di quella afferente che di quella efferente, pertanto può rappresentare una valida alternativa all'amlodipina.

Le più recenti linee guida promulgate dalla Società Europea dell'Iperensione Arteriosa (ESH) confermano la necessità di un utilizzo estensivo di duplici o triplici combinazioni fisse in unica compressa contenenti un diuretico, per ottenere un adeguato controllo pressorio delle 24 ore nei pazienti obesi, e allo stesso tempo aumentare l'aderenza terapeutica (4, 68).

Nello studio ACCOMPLISH (76, 77), come del resto in moltissimi altri studi sul trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, quasi il 50% dei pazienti aveva

un BMI >30 kg/m². È molto importante sottolineare che una sotto-analisi di tale studio ha evidenziato come negli obesi l'associazione ACE-inibitore/diuretico (benazepril-idroclorotiazide) si associasse a un migliore outcome combinato di morte cardiovascolare, infarto e ictus rispetto all'outcome globale dello studio, dove invece l'associazione ACE-inibitore e calcioantagonista prevaleva (78). In un ulteriore studio, condotto con un'associazione fissa di ACE-inibitore/calcio-antagonista (perindopril-amlodipina) si osservava come i fattori principali che ostacolavano l'efficacia della terapia sul calo pressorio fossero proprio BMI e circonferenza vita, due noti indici di adiposità, diffusa e centrale rispettivamente (79).

Un'altra classe farmacologica spendibile nel paziente obeso è quella rappresentata dai beta-bloccanti, in particolare i bloccanti selettivi (o super-selettivi) del recettore beta-1 adrenergico, come il bisoprololo e il nebivololo, da preferire al metoprololo tartrato (poiché meno selettivo e dotato di emivita inferiore), per mantenere la frequenza cardiaca <70 bpm, specie negli obesi sedentari. Questa classe farmacologica contribuisce anche a ridurre la secrezione di renina dopo stimolo adrenergico beta-1 (ad esempio in ortostatismo) sulle cellule renina secernenti dell'arteriola afferente, senza peraltro determinare ipotensione ortostatica.

Inoltre, è importante ricordare come nell'obeso iperteso sia spesso necessario ricorrere all'utilizzo di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), anche a basse dosi (canrenone 12,5-25 mg) per ottenere un completo controllo dei valori pressori nelle 24 ore. Ciò è dovuto alla nota persistente inappropriata secrezione di aldosterone che caratterizza l'obeso iperteso, nonostante l'utilizzo di ACE-inibitori o sartani, specie se sottodosati (come ad esem-

pio il ramipril a soli 5 mg al giorno) (20). Nei pazienti obesi infatti ricordiamo il fenomeno dell'"escape" della secrezione di aldosterone dall'inibizione esercitata da ACE-inibitori e sartani (specie se sottodosati) in rapporto alla presenza di un eccesso di massa grassa (80). Nella pratica clinica, per monitorare l'entità dell'inibizione del SRAA e correlarla con l'efficacia della terapia in atto con ACE-inibitori o sartani, può essere utile il rapporto renina plasmatica/aldosterone plasmatico (Renin-to-Aldosterone Ratio, RAR), un indice che è l'esatto reciproco di quello utilizzato per lo screening dell'iperaldosteronismo primario (Aldosterone-to-Renin Ratio, ARR). Valori maggiori di RAR sono infatti associati a un migliore controllo della pressione arteriosa delle 24 ore e in particolare ad un maggiore controllo della pressione arteriosa notturna (81).

L'integrazione della terapia antipertensiva con l'utilizzo di inibitori di SGLT2 nel paziente obeso, specie se affetto da scompenso cardiaco, indipendentemente dalla frazione di eiezione e indipendentemente dalla presenza di DMT2, rappresenta una nuova opportunità, sia in associazione che in alternativa alla terapia diuretica, per esercitare una adeguata azione cardio-nefroprotettiva. Inoltre, come riportato anche dalle più recenti linee guida europee per la gestione dell'ipertensione arteriosa (ESH 2023), nel paziente obeso iperteso, oltre alla necessaria terapia farmacologica antipertensiva, si dovrebbe ricorrere anche ad una terapia farmacologica che consenta di ottenere un significativo calo ponderale (utilizzando gli analoghi del GLP-1 in particolare), poiché al calo ponderale seguirà inevitabilmente un calo pressorio, con agevolazione in termini di adeguato controllo pressorio delle 24 ore e possibilità di ridurre il carico della terapia antipertensiva (4).

Nella nostra rassegna, a tal proposito, presentiamo un approccio terapeutico, sup-

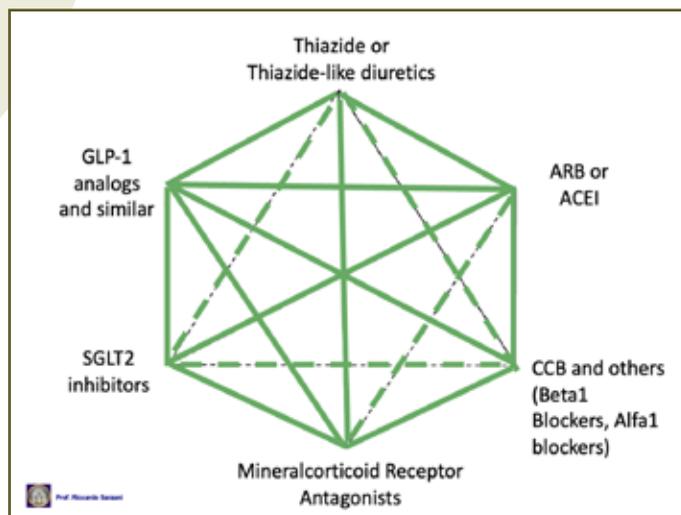


Figura 3 - Possibili associazioni farmacologiche per il paziente obeso iperteso con o senza alterato metabolismo glucidico e/o danno d'organo renale e cardiaco. Le linee continue indicano associazioni approvate e favorevoli, quelle tratteggiate associazioni che richiedono più cautela nel loro uso, che variano a seconda della duplice, triplice o quadruplica combinazione o da evitare in alcuni casi.

portato da crescenti evidenze, fondato sull'integrazione precoce di terapie anti-ipertensive e terapie anti-obesità (riportate di seguito) mirate alla protezione cardio-renale e alla prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tale approccio è espresso graficamente con una rivisitazione della storica figura di Irvine Page (*Figura 3*), nell'ottica "adipocentrica" della problematica cardio-metabolica, con possibili nuove combinazioni terapeutiche farmacologiche spendibili nel paziente obeso iperteso.

Farmaci per ridurre l'eccesso di adipe a fini cardio-metabolici

In accordo alla più recente linea guida italiana intitolata "Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche" (11), i trattamenti farmacologici finalizzati alla perdita di peso sono rappresentati dall'orlistat, dalla più recente associazione bupropione/nal-

trexone e dai nuovi "rivoluzionari" agonisti del GLP-1.

L'orlistat è un inibitore selettivo della lipasi pancreatica, pertanto agisce riducendo l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale. Indicato in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con BMI >30 kg/m², o di pazienti in sovrappeso (BMI >28 kg/m²) con fattori di rischio associati, alla dose di 120 mg 3 volte al giorno, è stato approvato da entrambe le agenzie regolatorie del farmaco, europea (EMA) e americana (FDA), anche come farmaco da banco. L'effetto collaterale più frequente, che può ridurre significativamente aderenza e persistenza al trattamento, è rappresentato da perdita di feci liquide e oleose. Tale effetto può tuttavia essere un indicatore dell'introito lipidico alimentare e può pertanto essere "sfruttato" per incentivare il paziente a seguire una dieta ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi, soprattutto saturi.

L'associazione bupropione/naltrexone è costituita da un inibitore del reuptake della noradrenalina e della dopamina, utilizzato con efficacia per il trattamento della depressione e per la cessazione dell'abitudine tabagica (bupropione) (82) e un antagonista del recettore degli oppioidi (naltrexone) usato per trattare la dipendenza da alcol ed oppiacei. L'attività del sistema POMC è potentemente stimolata dai livelli di dopamina e norepinefrina (83). La combinazione di entrambi i principi attivi determinerebbe da una parte una stimolazione dell'ipotalamo da parte della dopamina (i cui livelli sono incrementati dal meccanismo inibente del bupropione) a produrre più POMC, che tramite il suo derivato MSH e l'attivazione del recettore MC4R, riduce l'appetito e aumenta la sazietà, mentre dall'altra parte il naltrexone ridurrebbe

gli effetti della beta-endorfina, sia bloccando i recettori mu degli oppioidi, che inibiscono la secrezione di POMC, sia diminuendo anche il desiderio della ricerca di cibo e il conseguente piacere nel consumarlo (83). Tale combinazione, approvata nel 2014 da EMA e FDA, trova indicazione in aggiunta a una dieta ipocalorica e all'attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti con BMI iniziale maggiore o uguale a 30 kg/m^2 , oppure per BMI compresi tra 27 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso, quale prediabete o DMT2, qualora gli agonisti del recettore del GLP-1 non vengano tollerati, in quanto non ci sono dati certi in termini di sicurezza cardiovascolare: infatti il bupropione in particolare può aumentare la pressione arteriosa e la frequenza del battito cardiaco. Nello studio di fase 3 con bupropione/naltrexone si è osservato una minima variazione della pressione arteriosa rispetto al placebo e un aumento di 1 bpm della frequenza cardiaca, probabilmente a causa dell'aumento di norepinefrina determinata proprio dal bupropione. Dopo 56 settimane di trattamento, con la perdita di peso, i livelli di pressione arteriosa sembrerebbero ridursi rispetto al basale. Inoltre, tale combinazione è gravata da effetti collaterali comuni quali nausea, cefalea e costipazione (84). Il dosaggio massimo sembrerebbe determinare una riduzione del 4-6% del peso corporeo in più rispetto al placebo (85). In conclusione, questa associazione non ha certo un'indicazione primaria nell'obeso iperteso, ma qualora vi sia un'efficace terapia antipertensiva di combinazione può essere presa in considerazione.

La *liraglutide*, ad oggi, risulta essere ancora l'unico agonista del GLP-1 approvato in Italia per il trattamento dell'obesità (dai 12 anni di età) e del sovrappeso (in presenza di complicanze cardiopolmonari

e metaboliche), in assenza di DMT2, tuttavia non ancora in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Alla dose di 3 mg/die è indicato in pazienti adulti con BMI iniziale maggiore o uguale a 30 kg/m^2 , oppure nel sovrappeso con BMI compresi tra 27 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso quale pre-diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia o apnee ostruttive nel sonno. In uno degli studi SCALE eseguito in pazienti non diabetici (studio Obesity and Prediabetes) (86), partendo da pazienti con un peso medio di 106 kg (BMI medio $38,3 \text{ kg/m}^2$) l'utilizzo di liraglutide al dosaggio di 3 mg/die sottocute comportava una riduzione del peso corporeo in 56 settimane del 5% nel 63% dei pazienti, del 10% nel 33% dei pazienti, e del 15% nel 14,4% dei pazienti. La perdita di peso risultava mediata da una riduzione dell'appetito e dell'introito calorico piuttosto che dall'aumentato consumo di energia. Si è dimostrata anche significativa riduzione della circonferenza addominale. Il farmaco si è dimostrato meno efficace in pazienti con BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ e più efficace in pazienti con BMI inferiore. Lo stesso studio dimostrava una riduzione della pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, della glicemia, di trigliceridi e VLDL, e della proteina C reattiva (PCR), mentre si assisteva ad incremento dei livelli di adiponectina, la citochina "buona" di provenienza adipocitaria (86). Gli effetti collaterali riscontrati risultavano lievi (moderata nausea e diarrea), spesso transitori ed autolimitanti. Eventi avversi di grado severo si sono verificati nel 6,2% dei pazienti trattati con liraglutide e nel 5% dei pazienti trattati con placebo, eventi non correlati al farmaco. Eventi di calcolosi della colecisti e colecistite si sono verificati con lieve maggiore frequenza nel gruppo che assumeva liraglutide (87, 88). I dati però indicano che il lieve

aumento di casi di complicanze calcolotiche e colecistitiche sia legato all'obesità e alla perdita di peso, piuttosto che al farmaco in sé (89). Infatti, la riduzione dell'introito calorico, e in particolare di quello lipidico, induce una minor stimolazione della secrezione biliare e ridotto svuotamento della colecisti, fattori che possono favorire la formazione di calcoli, con eventuali complicanze infiammatorie-infettive (90).

La *semaglutide*, negli studi STEP, ha dimostrato di possedere un importante effetto sulla riduzione del peso corporeo nel paziente obeso non diabetico. I risultati dello studio STEP-1, che ha arruolato 1961 pazienti adulti obesi non diabetici con un BMI >30 kg/m², o con un BMI ≥27 kg/m² in presenza di una comorbidità associata all'obesità (pre-diabete, ipertensione, dislipidemia, patologie cardiovascolari, apnee ostruttive nel sonno), hanno messo in luce una diminuzione media del 15,3% di peso corporeo nel gruppo trattato per 68 settimane con 2,4 mg (titolato a partire da 0,25 mg) di semaglutide, associando uno stile di vita sano, rispetto al 2,6% del gruppo placebo. Inoltre, lo studio ha evidenziato anche un calo netto dei marker infiammatori, della pressione arteriosa, dei lipidi nel sangue e dell'emoglobina glicata (91). A completamento, lo studio STEP-3, che ha arruolato 611 pazienti, ha dimostrato una perdita di peso del 17,6% rispetto al 5% del gruppo placebo, sempre con 2,4 mg di semaglutide titolata a partire da 0,25 mg, associando però una terapia comportamentale più mirata (92). Questi dati sono stati successivamente confermati dallo studio STEP-4, che ha arruolato una coorte di 902 pazienti, dimostrando una riduzione media del 14,8% di peso corporeo nel gruppo trattato. Inoltre quest'ultimo studio ha evidenziato una spiccata riduzione media della circonferenza addominale (-9,7 cm), della pressione arteriosa sistolica (-3,9 mmHg)

ed un miglioramento del "physical function score" rispetto al gruppo placebo (end-points secondari). Nonostante gli effetti collaterali gastrointestinali evidenziati nel 49% della popolazione in studio, solo il 2,4% dei pazienti in trattamento ha interrotto il farmaco (93). I dati dello studio STEP-4 sono stati poi confermati dallo studio STEP-5, che ha valutato l'efficacia della semaglutide a 60 settimane dall'inizio del trattamento, con una riduzione media del 12,6% di peso corporeo alla 104esima settimana (94). Studi su pazienti adolescenti hanno dimostrato come semaglutide al dosaggio di 2,4 mg, associata ad uno stile di vita sano e adeguata attività fisica, sia stata in grado di abbassare di una classe il grado di obesità nella maggior parte dei partecipanti, rispetto al placebo. Il 40% dei pazienti reclutati hanno ottenuto una classe inferiore della soglia di obesità (95). Inoltre la semaglutide al dosaggio di 2,4 mg è stata anche confrontata in recentissimi studi con la liraglutide al dosaggio di 3,0 mg in pazienti obesi non diabetici, dimostrando che l'associazione a dieta e stile di vita sani comporti una riduzione più spiccata del peso corporeo rispetto alla liraglutide (96). La semaglutide, anche al dosaggio di 1 mg, risulta inoltre essere superiore rispetto alla liraglutide al dosaggio di 3,0 mg nel prevenire le recidive di obesità in pazienti trattati con chirurgia bariatrica, indipendentemente dal trattamento chirurgico effettuato o all'entità della recidiva stessa (97).

Nel recentissimo studio STEP-HFpEF, è stata testata in doppio cieco la semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana rispetto al placebo, per 52 settimane, in 529 pazienti obesi (BMI medio di 37 kg/m²), ipertesi (82%), non diabetici, anziani (età media 69 anni) (98). L'end-point primario composito mostrava un miglioramento del punteggio al "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" (KCCQ) e un significativo calo pon-

derale (-13,3%). È stato inoltre dimostrato un significativo miglioramento della distanza percorsa al test del cammino (6-MWT) e una riduzione dei livelli circolanti di NT-proBNP di circa il 21%, a conferma di come la riduzione del peso corporeo in eccesso rivesta un ruolo primario nel ridurre l'insorgenza di scompenso cardiaco, soprattutto mediante una significativa riduzione dei valori pressori sistolici (-4,9 mmHg) a seguito del calo ponderale.

Inoltre, risultati eclatanti si sono evidenziati nello studio SELECT condotto a partire dal 2018. La semaglutide al dosaggio di 2,4 mg ha ridotto del 20% l'insorgenza di ulteriori eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale) in 17.604 pazienti in sovrappeso o obesi non diabetici, di almeno 45 anni, che avevano già avuto precedenti eventi cardiovascolari (99) e i risultati saranno definitivamente presentati e pubblicati entro il 2023.

Attualmente in Europa la semaglutide ha indicazione di utilizzo nel paziente obeso (o sovrappeso, con un BMI a partire da 27 kg/m² e con comorbidità correlata a eccesso di adipe) non diabetico e forse otterrà la rimborsabilità dal parte del SSN nel 2024, alla luce proprio dei risultati dello studio SELECT.

La formulazione orale della semaglutide trova attualmente indicazione nel trattamento del DMT2. Come citato in precedenza, lo studio PIONEER PLUS ha evidenziato un calo dell'emoglobina glicata e un più spiccato calo ponderale somministrando il farmaco ad un dosaggio maggiore (25 mg e 50 mg), e un recente trial (OASIS 1) ha messo a confronto pazienti obesi o in sovrappeso non diabetici trattati con semaglutide orale al dosaggio di 50 mg o con placebo. Dai risultati emersi, semaglutide si associava a una maggior riduzione del peso corporeo rispetto al placebo, anche se determinava d'altro canto una mag-

gior frequenza di eventi attesi indesiderati gastrointestinali (100). La semaglutide, anche nella formulazione orale ad alto dosaggio, diverrà probabilmente una nuova opzione terapeutica per il trattamento del sovrappeso viscerale e dell'obesità, nonché delle comorbidità correlate all'adiposità.

La *tirzepatide*, nello studio di fase 3 SURMOUNT-1, ha dimostrato efficacia e sicurezza in una popolazione di pazienti non diabetici. La riduzione del peso corporeo si è dimostrata significativa, così come la riduzione della circonferenza addominale. Si assisteva inoltre ad una riduzione media del 17% della circonferenza addominale, ad una riduzione del 34% della massa grassa totale, ad una riduzione media di 0,5 punti di emoglobina glicata, ad una riduzione media del 28% dei trigliceridi circolanti e, soprattutto, ad una riduzione media di ben 8 mmHg di pressione arteriosa sistolica in 24 settimane di trattamento (101). Inoltre, i pazienti che presentavano pre-diabete prima dell'inizio del trattamento, si trovavano in condizioni di normoglicemia in più del 95% dei casi al termine. Tali dati confermano la "visione adipocentrica" delle comuni problematiche cardiometaboliche che affliggono i pazienti sovrappeso-obesi. Gli effetti collaterali (nausea, diarrea, costipazione) erano modesti e transitori e si presentavano per lo più nella fase di titolazione della dose del farmaco. Nel gruppo trattato con tirzepatide, si sono verificati più episodi di colecistite, rispetto al gruppo trattato con placebo, ma tale riscontro, analogamente a quanto riscontrato con liraglutide e semaglutide, sembra essere legato alla spiccata riduzione dell'introito calorico e al conseguente rapido calo ponderale, piuttosto che all'assunzione del farmaco in sé. Lo studio SURMOUNT-2 ha anch'esso dimostrato i benefici di tirzepatide al dosaggio di 10 mg e 15 mg nella riduzione del peso corporeo

(102). Inoltre, i risultati in fase di pubblicazione sul calo ponderale ottenuto negli studi SURMOUNT-3 e SURMOUNT-4 su un totale combinato di 1.249 adulti randomizzati, si aggiungono ai dati incoraggianti precedentemente riportati su oltre 3400 pazienti randomizzati negli studi SURMOUNT-1 e SURMOUNT-2. Lo studio SURMOUNT-3 associa la titolazione di tirzepatide, fino a una dose settimanale di 10 mg/15 mg (secondo tolleranza), ad una gestione dello stile di vita, mostrando una perdita media del 21,1% del peso corporeo dopo 72 settimane dalla randomizzazione, rispetto a un aumento di peso medio del 3,3% nel gruppo di controllo. Un ulteriore dato incoraggiante è rappresentato dal fatto che il 94,4% delle persone trattate con tirzepatide abbia ottenuto almeno un calo ponderale del 5%. Lo studio SURMOUNT-4 ha valutato invece l'interruzione della terapia con tirzepatide: chi era stato trattato con tirzepatide continuativamente per 88 settimane (36 settimane di run-in più 52 settimane di randomizzazione) mostrava un calo ponderale medio complessivo del 26,0% rispetto al basale, mentre il gruppo di controllo mostrava un aumento di peso medio del 14,8% (103), sottolineando non solo il più alto livello di perdita di peso osservato nel programma SURMOUNT, ma anche l'importanza del trattamento continuativo con tirzepatide per mantenere la perdita di peso, rendendo di fatto più probabile la decisione, attesa per l'ultima parte del 2023, da parte di FDA per l'approvazione di tirzepatide come terapia per l'obesità in individui con o senza DMT2. Il farmaco non è ancora stato approvato all'uso in Europa. Tirzepatide inoltre è stato studiato come trattamento potenziale per steatosi epatica non alcolica e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, conseguenze comuni dell'eccesso di adiposità viscerale. Il concetto rivoluzionario

è che la spiccata riduzione di peso ottenibile con questo farmaco sia paragonabile alla perdita di peso ottenuta con un intervento di chirurgia bariatrica e che, analogamente alla chirurgia bariatrica, si abbattano rapidamente e consistentemente tutti i fattori di rischio metabolici, cardiovascolari e renali, con conseguente probabile riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (64, 104).

Lorforglipron è un nuovo agonista parziale del recettore del GLP-1 a formulazione orale, con somministrazione quotidiana. Trattandosi di una molecola di origine non peptidica, non viene degradata nel tratto gastrointestinale. In uno studio di fase 2 sono stati arruolati pazienti obesi o in sovrappeso non diabetici con peso medio di 108,7 kg e BMI medio di 37,9 kg/m². Alla 36esima settimana, la riduzione media di peso oscillava dal 9,4 al 14,7% nel gruppo trattato con orforglipron, rispetto ad una riduzione del 2,3% nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del peso corporeo di almeno il 10% in una percentuale di pazienti compresa tra il 46 e il 75% rispetto al placebo. I più comuni effetti collaterali erano di origine gastrointestinale, di intensità moderata, temporanei ed associati alla fase di incremento della dose del farmaco. È importante notare come vi sia stata una riduzione della pressione sistolica di 10,5 mmHg alla 36esima settimana ed una concomitante riduzione dei livelli dei lipidi circolanti (105). Orforglipron è stato inoltre testato in pazienti diabetici in un altro studio di fase 2 che lo ha confrontato con placebo e con dulaglutide. I pazienti arruolati avevano un BMI ≥ 23 kg/m². Si osservava una riduzione del peso in media di 10 kg alla 26esima settimana. Veniva inoltre osservata una riduzione dell'emoglobina glicata di due punti percentuali, della circonferenza vita e della glicemia (106).

Considerazioni globali sulla terapia farmacologica per la prevenzione cardio-metabolica nel paziente in sovrappeso o obeso con condizioni di rischio associate

Per l'inquadramento e la terapia delle dislipidemie aterogene comunemente presenti nell'obeso iperteso e/o pre-diabetico/diabetico, si rimanda alle tuttora validissime linee guida della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) del 2019, dove vengono ampiamente considerati tutti i trattamenti necessari anche per ridurre la colesterolemia in base al rischio cardiovascolare individuale del paziente (107). Nonostante tali linee guida, successivamente rafforzate anche dalle linee guida ESC sulla prevenzione cardiovascolare (17), da un recente studio italiano su pazienti diabetici in sovrappeso o obesi con danno cardiovascolare accertato è emerso come le terapie "evidence-based" per la protezione dal rischio cardiovascolare non vengano sufficientemente impiegate. Nella popolazione studiata, solo nel 26,8% dei casi veniva impiegata una statina ad alta intensità, nel 3,9% dei casi si utilizzavano analoghi del GLP-1 e solamente il 2,8% dei pazienti assumeva inibitori di SGLT2. Di fatto, solo il 3,6% dei pazienti che necessitavano di tutte e tre le classi terapeutiche avevano ricevuto tali prescrizioni, mentre il 42,6% di questi pazienti non aveva ricevuto alcuna prescrizione (108). Emerge quindi una persistente reticenza all'utilizzo di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità per eventi cardiovascolari. Fatto ulteriormente negativo se si pensa che le statine hanno dimostrato grandi benefici anche in caso di steatosi e steato-epatite, riducendo nell'obeso il danno epatico e le conseguenze fino alla cirrosi e al cancro.

In tale contesto vengono in aiuto le linee guida ESC 2023 sulla gestione delle malattie cardiovascolari in pazienti diabetici,

dove si rafforza l'uso degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori di SGLT2 (17).

Utilizzando un approccio "adipocentrico", si apre una nuova era terapeutica per il paziente obeso, in particolare se all'obesità si associano ipertensione arteriosa, DMT2, dislipidemie aterogene, nefropatia cronica da danno microvascolare renale e scompenso cardiaco. Gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori di SGLT2 rappresentano la prima scelta nell'obeso, specie se con danno cardiorenale. Fino a pochi anni fa, era impensabile ripristinare farmacologicamente una condizione di euglicemia in un obeso con DMT2 tramite una riduzione del 10-20% del peso corporeo, in grado di migliorare al tempo stesso il profilo pressorio, lipidico e respiratorio notturno. Tali risultati sono stati ottenuti in grandi obesi nel lungo termine solo con la chirurgia bariatrica (109-111), ma con tutti i costi e le possibili complicanze associate all'atto chirurgico. Grazie a queste nuove classi farmacologiche, dapprima limitate ai soli pazienti diabetici e man mano estese a popolazioni sempre più ampie, alla luce degli effetti positivi dimostrati sui principali outcome cardiovascolari, si aprono nuove prospettive terapeutiche anche per chi soffre di "sovrappeso viscerale", condizione tanto pericolosa quanto ampiamente sottovalutata. L'utilizzo di tali classi farmacologiche rende finalmente possibile l'aderenza a diete ipocaloriche nel medio-lungo termine, determinando una significativa riduzione del peso corporeo, con conseguente possibilità di rimodulare le terapie ipotensivanti, ipoglicemizzanti ed ipolipemizzanti.

Inoltre, l'utilizzo precoce di questi farmaci, ovvero in presenza di "sovrappeso viscerale" con pre-diabete/sindrome metabolica, in assenza di danno d'organo conclamato, potrà consentire addirittura di evitare future diagnosi di diabete, nonché di scongiurare l'insorgenza di cardio-nefropa-

tie. Infatti, gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori di SGLT2 agiscono precocemente, contrastando l'iperfiltrazione renale, la conseguente microalbuminuria e la nefrosclerosi, come pure le condizioni fisiopatologiche che determinano l'insorgenza di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e il danno micro e macrovascolare arterioso cronico. Inoltre, gli analoghi del GLP-1 esercitano anche una dimostrata efficacia contro la steatosi e la steato-epatite (112). Attualmente in Italia, nel paziente obeso con rischio cardiovascolare elevato è indicata la sola liraglutide, con costi completamente a carico del paziente. Presto però, sarà disponibile con la stessa indicazione la semaglutide, che ha il vantaggio di una singola somministrazione settimanale, e che potrebbe ottenere in un prossimo futuro la rimborsabilità da parte del SSN, dati i risultati eclatanti preannunciati, ma che verranno ufficialmente pubblicati al termine del 2023, di uno studio di outcome cardiovascolare nell'obeso non diabetico. Per gli inibitori di SGLT2 (empagliflozin e dapagliflozin) invece, la rimborsabilità è prevista, oltre che nel paziente con DMT2, anche nel paziente con scompenso cardiaco, sia a frazione d'eiezione ridotta che preservata, così come nel paziente con malattia renale cronica.

Conclusioni

In questa rassegna abbiamo proposto un'innovativa visione "adipocentrica" delle problematiche che orbitano intorno all'eccesso di tessuto adiposo. Tale approccio è indispensabile per definire una strategia terapeutica mirata alla riduzione del peso corporeo, cui possa seguire un miglioramento del profilo pressorio delle 24 ore e del profilo metabolico, con riduzione del danno d'organo e degli eventi cardiovascolari. Pertanto le modifiche dello stile di vita

vanno supportate precocemente dall'utilizzo di nuovi farmaci efficaci e sicuri che possano garantire l'ottenimento e soprattutto il mantenimento di un adeguato peso corporeo nel medio-lungo termine. Proponiamo quindi una rivisitazione della storica figura di Irvine Page (*Figura 3*), introducendo possibili nuove combinazioni terapeutiche farmacologiche nel paziente obeso iperteso, a seconda che vi siano anche associati DMT2 e/o nefropatia cronica e/o scompenso cardiaco, nell'ottica adipocentrica della problematica cardio-metabolica. La combinazione tra inibitori di SGLT2 e analoghi del GLP-1 potrebbe rappresentare la più probabile futura terapia di prima scelta dell'obeso iperteso con sindrome metabolica/pre-diabete, in particolare se già in presenza di danno renale e/o cardiaco, accoppiata ad antagonisti del SRAA ed eventualmente a diuretici, fornendo un'efficace protezione metabolica, cardiovascolare e renale. Ulteriori classi farmacologiche (calcio-antagonisti, beta-bloccanti beta-1 selettivi, MRA) potranno essere agguinate con l'obiettivo primario di ridurre i valori di pressione arteriosa al di sotto di 130/80 mmHg. Ovviamente non potranno mancare le necessarie associazioni con i farmaci ipolipemizzanti (statine, ezetimibe, acido bempedoico e inibitori della PCSK9) per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, farmaci la cui efficacia sarà agevolata dai positivi effetti metabolici delle nuove terapie farmacologiche per la riduzione del peso corporeo, rendendo più probabile il raggiungimento dei necessari target di LDL colesterolo, che spesso sono al di sotto di 70 o al di sotto di 55 mg/dl, in pazienti generalmente a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, con minor impegno farmacologico in termini di dosaggi e combinazioni ipolipemizzanti. L'aver a lungo trascurato il ruolo del "sovrappeso viscerale" e dell'obesità ha giocato

Questionario di auto-apprendimento - PARTE 2

DOMANDA 1

L'empagliflozin:

- A) Riduce la progressione del danno renale;
- B) Aumenta il rischio cardiovascolare e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco;
- C) Aumenta la fibrosi interstiziale miocardica;
- D) Aumenta i livelli circolanti di markers infiammatori.

DOMANDA 2

La tirzepatide:

- A) Ha emivita di 10 giorni;
- B) Viene definita "twincretina" o "dual agonist" poiché ha come recettori sia il recettore del GLP-1 che quello del GIP;
- C) Viene somministrato per via orale;
- D) Non modifica i livelli di emoglobina glicata.

DOMANDA 3

Le triplici associazioni precostituite di antipertensivi:

- A) Sono terapie ormai superate;
- B) Riducono l'aderenza terapeutica a causa dei molteplici effetti collaterali dei suddetti farmaci;
- C) Non comprendono mai al loro interno farmaci calcio-antagonisti;
- D) Migliorano l'aderenza alla terapia e consentono spesso di ottenere il target pressorio (PA < 130/80 mmHg).

DOMANDA 4

L'associazione Bupropione/Naltrexone:

- A) È un'associazione contenente un inibitore del reuptake della noradrenalina e della dopamina;
- B) Riduce in tutti i pazienti la frequenza del battito cardiaco;
- C) Aumenta l'appetito e riduce il senso di sazietà;
- D) Ha studi di outcome cardiovascolare.

DOMANDA 5

L'agonista recettoriale del GLP-1 orforglipron:

- A) È un farmaco per somministrazione sottocutanea;
- B) Viene degradato nel tratto gastro-intestinale;
- C) È un farmaco per somministrazione orale;
- D) È un farmaco per somministrazione endovenosa.

DOMANDA 6

I farmaci inibitori di SGLT2:

- A) Diminuiscono il senso di sazietà;
- B) Vengono anche definiti "diuretici ibridi";
- C) Hanno come possibile evento avverso l'infarto miocardico;
- D) Riducono la natriuresi e la glicosuria.

DOMANDA 7

Indicare l'affermazione corretta:

- A) Le terapie dell'obesità con DMT2 potrebbero essere distinte in due tipologie: terapie mirate direttamente al problema obesità ("terapie adipocentriche") e terapie dirette a ridurre esclusivamente la glicemia;
- B) Le terapie dell'obesità con DMT2 potrebbero essere distinte in tre tipologie: terapie mirate direttamente al problema obesità ("terapie adipocentriche"), terapie per il controllo glicemico nel paziente obeso e terapie focalizzate sulla prevenzione cardiovascolare e renale;
- C) Il paziente obeso e diabetico necessita esclusivamente di chirurgia bariatrica e non di ulteriori trattamenti farmacologici;
- D) Nessuna delle precedenti.

Risposte corrette:

1A, 2B, 3D, 4A, 5C, 6B, 7B

sicuramente un ruolo di rilievo nell'aver determinato i risultati del recente studio europeo SANTORINI, in cui solo circa un 20% dei pazienti a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato raggiungeva i target protettivi di colesterolo LDL (113).

La valutazione personalizzata del rischio cardiovascolare globale rimane quindi di fondamentale importanza, e a tal scopo è stata sviluppata la pratica web-app www.humtelemmed.it che vedrà nel prossimo aggiornamento 2.0 una ulteriore implementazione nella capacità di fenotipizzare i pazienti. Si prevede che al significativo calo di peso corporeo garantito dalle nuove terapie farmacologiche disponibili seguirà una significativa riduzione dei fattori di rischio e delle comorbidità, da cui si stima una riduzione dei ricoveri per le patologie

peso-correlate a carico dell'apparato cardiovascolare, in particolare malattie ischemiche del cuore, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, malattie cerebro-vascolari, ma anche a carico di apparati extra-cardiovascolari, quali la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, le complicanze di gonartrosi e coxartrosi, patologie neoplastiche ed infettive.

Ci apprestiamo quindi ad entrare in una nuova era, in cui l'adiposità viscerale rappresenterà il fulcro fisiopatologico e il principale target terapeutico da gestire precocemente per migliorare la salute delle persone e ridurre i costi sanitari globali dovuti alla "medicina delle conseguenze", e in cui alle false promesse di diete e integratori "miracolosi" seguiranno evidenze scientifiche di farmaci efficaci e sicuri.

RIASSUNTO

L'obesità è una malattia cronica multifattoriale dovuta all'eccessivo accumulo di adiposo, spesso a distribuzione viscerale, che porta a numerose conseguenze cardio-metaboliche, tra cui l'aumento dei valori di pressione arteriosa sino all'ipertensione, l'insulino-resistenza, il pre-diabete, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), le dislipidemie aterogene, la malattia renale cronica e le apnee ostruttive nel sonno. Insieme alle terapie farmacologiche per l'ipertensione arteriosa e per il DMT2, nel panorama terapeutico per la riduzione del peso corporeo, accanto all'orlistat e al bupropione/naltrexone, si sono aggiunti recentemente gli agonisti del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1), come la liraglutide e la semaglutide. L'uso crescente dei nuovi agonisti del GLP-1 e degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sta cambiando in modo significativo la gestione del DMT2 e dell'obesità, nonché la protezione cardiorenale. Questi farmaci, inizialmente considerati solo per il trattamento del DMT2, sono ora utilizzati in molti pazienti in sovrappeso con adiposità viscerale o obesi, perché l'obesità deve cessare di essere considerata solo un fattore di rischio, mentre va posta al centro dell'origine delle malattie metaboliche, cardiovascolari e renali. Un approccio legato all'adiposità (concetto "adipocentrico") dovrebbe essere il fulcro del trattamento del sovrappeso/obesità viscerale, tramite una gestione integrata del paziente, al fine di evitare complicazioni cliniche e ridurre morbilità e mortalità obesità-correlate. In base ai recenti progressi della ricerca di base e clinica sull'adiposità, questa rassegna intende contribuire a un nuovo approccio clinico con approfondimenti fisiopatologici, clinici e terapeutici.

Parole chiave: *Obesità, sovrappeso, adiposità viscerale, adipocentrico, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, analoghi del GLP-1, SGLT-2 inibitori, complicanze cardio-metaboliche, eventi cardiovascolari.*

Bibliografia

1. Obesity and overweight. Accessed September 17, 2023. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. World-wide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, ado-

- lescents, and adults. *Lancet* (London, England). 2017; 390 (10113): 2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. A A, MH F, MB R, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377 (1): 13-27. doi: 10.1056/NEJMOA1614362.
 4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. Published online June 21, 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
 5. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 144 (3): E56-E67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
 6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (21): E984-E1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
 7. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111315.
 8. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S128-S139. doi: 10.2337/DC23-S008.
 9. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17 (9): 534-548. doi: 10.1038/S41574-021-00512-2.
 10. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med*. 2022; 386 (8): 768-779. doi: 10.1056/NEJMRA2032804/SUPPL_FILE/NEJMRA2032804_DISCLOSURES.PDF
 11. Associazione medici endocrinologi. Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche - ISS. Accessed September 13, 2023. <https://www.iss.it/-/snlg-terapia-sovrappeso-obesita-resistenti-al-trattamento-comportamentale>.
 12. Artasensi A, Mazzolari A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options. *Molecules*. 2023; 28 (7). doi: 10.3390/MOLECULES28073094.
 13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ486.
 14. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S19-S40. doi: 10.2337/DC23-S002.
 15. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020; 26 (10): 1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490.
 16. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5S): S1-S127. doi: 10.1016/J.KINT.2022.06.008.
 17. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. Published online August 25, 2023. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAD192.
 18. Mannucci E, Candido R, Monache L delle, et al. 2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2023; 60 (8): 1119-1151. doi: 10.1007/S00592-023-02107-X.
 19. Sarzani R, Giulietti F, Di Pentima C, Spannella F. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar "hybrid" diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30 (10): 1622-1632. doi: 10.1016/J.NUMECD.2020.05.030.
 20. Sarzani R, Guerra F, Mancinelli L, Buglioni A, Franchi E, Dess-Fulgheri P. Plasma aldosterone is increased in class 2 and 3 obese essential hypertensive patients despite drug treatment. *Am J Hypertens*. 2012; 25 (7): 818-826. doi: 10.1038/AJH.2012.47.
 21. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (4): 1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
 22. Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, et al. Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (6): 841-850. doi: 10.1053/J.AJKD.2015.10.025.
 23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Dia-

- betes. *N Engl J Med.* 2019; 380 (4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMOA1812389/SUPPL_FILE/NEJMOA1812389_DATA-SHARING.PDF
24. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* Published online 2022. doi: 10.1001/JAMACARDIO.2022.3736.
 25. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387 (12): 1089-1098. doi: 10.1056/NEJMOA2206286/SUPPL_FILE/NEJMOA2206286_DATA-SHARING.PDF
 26. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383 (15): 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMOA2024816.
 27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMOA2022190.
 28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385 (16): 1451-1461. doi: 10.1056/NEJMOA2107038.
 29. Savarese G, Uijl A, Lund LH, et al. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Card Fail.* 2021; 27 (8): 888-895. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2021.05.012.
 30. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HF_rEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (8): 578-589. doi: 10.1016/J.JCHF.2021.04.014.
 31. WG H, N S, C W, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* Published online November 4, 2022. doi: 10.1056/NEJMOA2204233.
 32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (7): 644-657. doi: 10.1056/NEJMOA1611925/SUPPL_FILE/NEJMOA1611925_DISCLOSURES.PDF
 33. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019; 62 (6). doi: 10.1007/S00125-019-4839-8.
 34. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol.* 2017; 46 (6): 462-472. doi: 10.1159/000484633.
 35. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Insights From the CREDENCE Trial. *Circulation.* 2021; 143 (18): 1735-1749. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740.
 36. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019; 30: 72-130. doi: 10.1016/J.MOLMET.2019.09.010.
 37. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014; 124 (10): 4473-4488. doi: 10.1172/JCI75276.
 38. Van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (6): 784-793. doi: 10.1038/IJO.2013.162.
 39. Bordicchia M, Ceresiani M, Pavani M, et al. Insulin/glucose induces natriuretic peptide clearance receptor in human adipocytes: a metabolic link with the cardiac natriuretic pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 311 (1): R104-R114. doi: 10.1152/AJPREGU.00499.2015.
 40. Avogaro A, Azzolina D, Gregori D, De Kreutzenberg S, Fadini GP, Mannucci E. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2022; 357: 123-127. doi: 10.1016/J.IJCARD.2022.03.032.
 41. SP M, GH D, K B-F, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 101. doi: 10.1056/NEJMOA1603827.
 42. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (9): 595-605. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00179-0.
 43. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10 (APR). doi: 10.3389/FENDO.2019.00155.
 44. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group,

- multinational, multicentre phase 3a trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (4): 251-260. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
45. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (5): 341-354. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
 46. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018; 41 (2): 258-266. doi: 10.2337/DC17-0417.
 47. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (5): 355-366. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
 48. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (6): 2291-2301. doi: 10.1210/JC.2018-00070.
 49. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMOA1607141/SUPPL_FILE/NEJMOA1607141_DISCLOSURES.PDF
 50. RR W, P B, FL B, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369 (2): 145-154. doi: 10.1056/NEJMOA1212914.
 51. EW G, JM J, G B, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (11): 913-921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
 52. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381 (9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMOA1901118.
 53. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42 (12): 2272-2281. doi: 10.2337/DC19-0883.
 54. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321 (15): 1466-1480. doi: 10.1001/JAMA.2019.2942.
 55. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet (London, England).* 2023; 402 (10403). doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3.
 56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2019; 394 (10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
 57. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022; 28 (3): 591-598. doi: 10.1038/S41591-022-01707-4.
 58. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2021; 398 (10295): 143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
 59. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385 (6): 503-515. doi: 10.1056/NEJMOA2107519/SUPPL_FILE/NEJMOA2107519_DATA-SHARING.PDF
 60. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. 78-LB: Efficacy and Safety of Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, Compared with Insulin Degludec in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-3). *Diabetes.* 2021; 70 (Supplement_1). doi: 10.2337/DB21-78-LB.
 61. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10313): 1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
 62. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Patel H, Rodríguez Á. 80-LB: Tirzepatide, a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, Is Effective and Safe

- When Added to Basal Insulin for Treatment of Type 2 Diabetes (SURPASS-5). *Diabetes*. 2021; 70 (Supplement_1). doi: 10.2337/DB21-80-LB.
63. Study Record | ClinicalTrials.gov. Accessed September 18, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04255433>.
 64. Tirzepatide Powers “Unprecedented” Weight Loss in Obesity Trial. Accessed January 1, 2023. <https://www.medscape.com/viewarticle/975061>.
 65. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* (London, England). Published online June 26, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X.
 66. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. Published online June 26, 2023. doi: 10.1056/NEJMOA2301972.
 67. Sarzani R, Castellano M, Cuspidi C, et al. L'ipertensione arteriosa nel paziente obeso. Raccomandazioni congiunte 2014 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO). *Ipertens e Prev Cardiovasc*. 2014; 21 (2): 50-96. doi: 10.1713/1549.16891.
 68. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, Spannella F, Giulietti F. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022; 13. doi: 10.1177/20406223221102754.
 69. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Angiotensin receptor blockers: dose does matter. *J Hypertens*. 2008; 26 (3): 607-608. doi: 10.1097/HJH.0B013E3282F47675.
 70. Abstract 426: The Diovan Reduction Of Proteinuria (Drop) Study: Albuminuria Response to High-Doses Of Valsartan in Type 2 Diabetes Mellitus | *Circulation*. Accessed August 29, 2023. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.114.suppl_18.II_61.
 71. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of valsartan on hospitalization: Results from Val-HeFT. *J Card Fail*. 2003; 9 (3): 164-171. doi: 10.1054/jcaf.2003.22.
 72. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345 (12): 870-878. doi: 10.1056/NEJMOA011489.
 73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345 (12): 851-860. doi: 10.1056/NEJMOA011303.
 74. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (6): 1122-1128. doi: 10.1681/ASN.2010090969.
 75. Sarzani R, Guerra F. Obesity and hypertension in cardiac hypertrophy: two sides of the same coin? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012; 19 (1): 3-4. doi: 10.2165/11632080-000000000-00000.
 76. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2417-2428. doi: 10.1056/NEJMOA0806182.
 77. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011; 57 (2): 174-179. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159939.
 78. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2013; 381 (9866): 537-545. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61343-9.
 79. Zhang Y, Ly C, Yannoutsos A, et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(2): 163-169. doi: 10.1016/J.JASH.2013.01.006.
 80. Sarzani R, Guerra F, Mancinelli L, Buglioni A, Franchi E, Dess-Fulgheri P. Plasma aldosterone is increased in class 2 and 3 obese essential hypertensive patients despite drug treatment. *Am J Hypertens*. 2012; 25 (7): 818-826. doi: 10.1038/AJH.2012.47.
 81. Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, et al. Plasma renin activity to plasma aldosterone concentration ratio correlates with night-time and pulse pressures in essential hypertensive patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors/AT1 blockers. *J Hypertens*. 2017; 35 (11): 2315-2322. doi: 10.1097/HJH.0000000000001438.
 82. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; 6 (4): 159-166. doi: 10.4088/PCC.V06N0403

83. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014; 84: 1-11. doi: 10.1016/J.PHRS.2014.04.004.
84. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21 (5): 935-943. doi: 10.1002/OBY.20309.
85. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfjør TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity - An update. *Biomed Pharmacother.* 2021; 140. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111789.
86. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37 (11): 1443-1451. doi: 10.1038/IJO.2013.120.
87. Nauck MA, Ghorbani MLM, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42 (10): 1912-1920. doi: 10.2337/DC19-0415.
88. Woronow D, Chamberlain C, Niak A, Avigan M, Houstoun M, Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (10): 1104-1106. doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2022.3810.
89. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med.* 2021; 37 (4): 254-260. doi: 10.1159/000516418.
90. Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 (11): 2557-2564. doi: 10.1111/DOM.13420.
91. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384 (11): 989-1002. doi: 10.1056/NEJMOA2032183.
92. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325 (14): 1403-1413. doi: 10.1001/JAMA.2021.1831.
93. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325 (14): 1414-1425. doi: 10.1001/JAMA.2021.3224.
94. 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* 2022 2810. 2022; 28 (10): 2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4.
95. Kelly AS, Arslanian S, Hesse D, Thorn A, Antje I. Reducing BMI below the obesity threshold in adolescents treated with once-weekly subcutaneous semaglutide 2 . 4 mg. doi: 10.1002/oby.23808.
96. 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: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327 (2): 138-150. doi: 10.1001/JAMA.2021.23619.
97. Murvelashvili N, Xie L, Schellinger JN, et al. Effectiveness of semaglutide versus liraglutide for treating post-metabolic and bariatric surgery weight recurrence. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 31 (5). doi: 10.1002/OBY.23736.
98. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* Published online August 25, 2023. doi: 10.1056/NEJMOA2306963.
99. Novo A. Semaglutide 2 . 4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20 % in adults with overweight or obesity in the SELECT trial. 2023; (50): 24-26.
100. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2023; 402 (10403). doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
101. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022; 387(3): 205-216. doi: 10.1056/NEJMOA2206038.
102. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multi-centre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2023; 402 (10402). doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
103. Lilly E, Surmount- A, Emmick J. Tirzepatide

- demonstrated significant and superior weight loss compared to placebo in two pivotal studies carcinoma (MTC). Do not use Mounjaro if you are allergic to it or any of the ingredients in Mounjaro . Published online 2023:12-15.
104. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, et al. Bariatric Surgery and Cardiovascular Outcomes in Patients With Obesity and Cardiovascular Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Circulation*. 2021; 143 (15): 1468-1480. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386.
 105. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. Published online June 23, 2023. doi: 10.1056/NEJMOA2302392.
 106. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet (London, England)*. Published online June 23, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01302-8.
 107. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
 108. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. Cholesterol lowering therapies and achievement of targets for primary and secondary cardiovascular prevention in type 2 diabetes: unmet needs in a large population of outpatients at specialist clinics. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19 (1). doi: 10.1186/S12933-020-01164-8.
 109. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018; 319 (3): 266-278. doi: 10.1001/JAMA.2017.20813.
 110. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 273 (3): 219-234. doi: 10.1111/JOIM.12012.
 111. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020; 383 (16): 1535-1543. doi: 10.1056/NEJM0A2002449/SUPPL_FILE/NEJM0A2002449_DATA-SHARING.PDF
 112. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021; 11 (1). doi: 10.1038/S41598-021-01663-Y.
 113. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Heal Eur*. 2023; 29. doi: 10.1016/J.LANEPE.2023.100624.