

TERAPIA

OBESITÀ NELLA MALATTIA CARDIO-RENALE ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA: CLINICA E NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease: clinical implications and novel therapeutic opportunities

RENATA RISI, ANDREA CARAFA, DARIO NOTARNICOLA, ERNESTO MADDALONI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza di Roma

SUMMARY

Obesity is a chronic and progressive disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue, associated with a significant increase in cardiovascular and renal risk, whose prevalence is rising exponentially worldwide. Traditionally, the diagnosis of obesity has been based on body mass index (BMI), a tool that is useful in population studies but limited in its ability to distinguish between fat mass and lean mass and to assess the distribution of adipose tissue. In particular, the accumulation of visceral adipose tissue represents a key determinant of cardiometabolic risk, independently of BMI.

Recent evidence has led to the introduction of the concept of the cardiovascular–kidney–metabolic (CKM) syndrome, defined as a systemic condition characterized by pathophysiological interactions among metabolic dysfunction, cardiovascular disease, and kidney damage. Considering the central role of metabolic dysfunction, we propose referring to this syndrome as “Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease” (MACARD). Obesity, especially visceral and ectopic obesity, contributes both directly and indirectly to the progression of MACARD through mechanisms such as chronic inflammation, insulin resistance, oxidative stress, and endothelial dysfunction.

The introduction of GLP-1 receptor agonists and dual GLP-1/GIP agonists has revolutionized the treatment of obesity, demonstrating significant benefits not only in weight loss but also in cardiovascular and renal outcomes. Moreover, new next-generation molecules promise to further expand therapeutic options, promoting an increasingly personalized approach to the prevention and treatment of MACARD.

Keywords: *Obesity, Visceral obesity, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome, Cardio-renal disease associated with metabolic dysfunction, GLP-1, GLP-1/GIP.*

Indirizzo per la corrispondenza

Ernesto Maddaloni

E-mail: ernesto.maddaloni@uniroma1.it

Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'obesità è una malattia cronica e progressiva, definita da accumulo di massa grassa anomalo o eccessivo che comporta un rischio per la salute (1). Dal 1980 la prevalenza mondiale dell'obesità è raddoppiata in più di 70 paesi nel mondo e il trend futuro è allarmante (2). Infatti, nel 2025 il 50% della popolazione mondiale è affetta da sovrappeso e il 18% da obesità. Anche in Italia i numeri sono altrettanto drammatici: nel 2030 si stima che circa 10 milioni di donne e 14 milioni di uomini saranno affette da sovrappeso o obesità (3).

Classicamente la diagnosi di obesità si effettua con l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI, ossia il rapporto tra peso corporeo in kg e quadrato dell'altezza in metri).

Nella popolazione caucasica, i cut-off per la definizione di sovrappeso ed obesità sono, rispettivamente, BMI ≥ 25 kg/m² e BMI ≥ 30 kg/m².

Il BMI rappresenta uno strumento estremamente utile per una prima valutazione e per gli studi di popolazione, data la sua semplicità in termini di costi e tempi. Nonostante ciò, è bene precisare che nella sua semplicità e immediatezza rappresenta anche dei limiti, e individui con stesso BMI mostrano grande eterogeneità dal punto di vista della salute metabolica e cardiovascolare (4). Nello specifico, il BMI:

- non distingue tra massa grassa e massa magra (muscolare), rischiando così di non fare differenza tra soggetti a rischio obesità e soggetti molto muscolosi, come atleti;
- non fornisce indicazioni sulla distribuzione del tessuto adiposo, che rappresenta un fattore essenziale nella valutazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nel rapporto tra grasso viscerale (*Visceral Adipose Tissue*, VAT), che è maggiormente associato al rischio cardiovascolare, e sottocutaneo;
- può non essere accurato in soggetti in particolari condizioni, come donne in gravidanza, anziani e atleti.

Elenco degli argomenti trattati

- Obesità: definizione, diagnosi e classificazione.
- Malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica (MACARD).
- Principali trial clinici circa l'utilizzo di semaglutide e tirzepatide nel trattamento dell'obesità, nel contesto della MACARD.
- Farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità.

Viste le limitazioni, il BMI non può rimanere l'unico strumento di valutazione.

Per una valutazione più precisa, è possibile ricorrere a strumenti alternativi come la plicometria, che misura lo spessore delle pliche cutanee in diversi punti del corpo, la bioimpedenziometria (BIA), la densitometria corporea (DXA), la misurazione della circonferenza vita, e il rapporto circonferenza vita-altezza (WHR, *Waist-to-Height Ratio*). Valori di WHR superiori a 0,5 indicano un accumulo di VAT, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (SAT), a prescindere dal valore assoluto del BMI (5). È proprio l'accumulo di VAT che si associa alla patogenesi della sindrome metabolica, ossia di quell'insieme di disfunzioni metaboliche associate all'obesità quali diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa e aumentato rischio cardiovascolare.

Malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica (MACARD): quale ruolo per l'obesità

Nel corso degli ultimi decenni numerose evidenze hanno ampiamente dimostrato come l'obesità, soprattutto quella viscerale, non solo accelera i primi stadi di formazione della placca aterosclerotica ma si associa anche ad un generale aumento del rischio cardio-renale. Queste evidenze, nel 2023, hanno portato l'*American Heart Association* (AHA) ad introdurre una

nuova entità nosologica per la quale è stata conosciuta l'espressione di *Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome*. La sindrome cardio-renale-metabolica è una malattia sistemica caratterizzata da interconnessioni fisiopatologiche tra fattori di rischio metabolici, cardiovascolari e renali che coesistono e si influenzano a vicenda. Più precisamente, questa sindrome è una condizione nella quale meccanismi fisiopatologici comuni quali l'infiammazione cronica, lo stress ossidativo, l'iperglicemia, l'insulino-resistenza, l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e le disfunzioni neuro-ormonali interagiscono strettamente tra loro dando origine ad un circolo vizioso nel quale il peggioramento di un organo o apparato determina un progressivo deterioramento di tutti gli altri (6). Considerando il ruolo eziologico precoce della disfunzione me-

tabolica nella genesi delle patologie cardiorenali della CKM, tale sindrome potrebbe essere più propriamente definita come “*malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica*”, (*Metabolic dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease – MACARD*), al pari di altre patologie organiche associate all'obesità, come la *Metabolic Dysfunction-Associated Liver Disease (MASLD)*.

I meccanismi attraverso i quali l'obesità altera la funzionalità dei sistemi cardiovascolare e renale sono complessi e coinvolgono *pathways* molecolari strettamente interconnessi fra loro (*Figura 1*). L'aumento ponderale favorisce la formazione dell'aterosclerosi e della glomerulosclerosi sia indirettamente, tramite l'associazione con fattori di rischio tradizionali quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia, sia direttamente mediante la se-

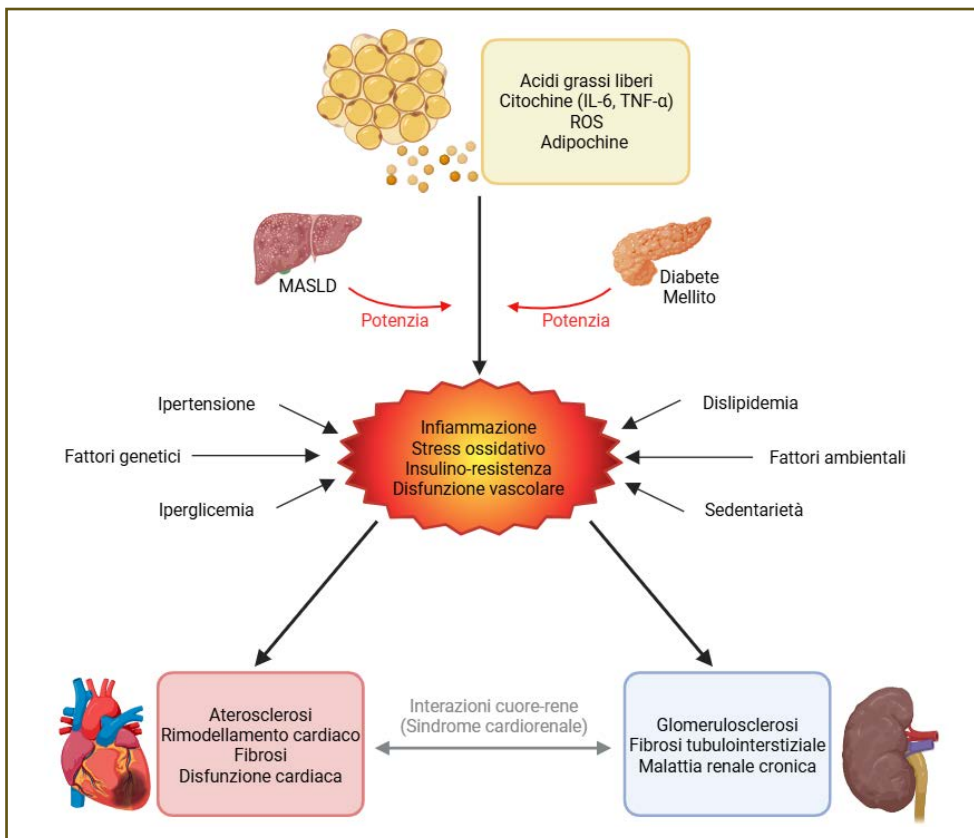


Figura 1
Rappresentazione schematica del meccanismo patogenetico che sta alla base della MACARD.

creazione di prodotti pro-infiammatori e pro-ossidativi che contribuiscono all'instaurarsi e al perpetuarsi di meccanismi patogenetici quali l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica e la disfunzione endoteliale (7). Tra le varie sostanze secrete dal tessuto adiposo disfunzionale, particolarmente importante risulta essere il ruolo svolto dagli acidi grassi liberi, dalle specie reattive all'ossigeno (ROS - *Reactive Oxygen Species*), dalle citochine pro-infiammatorie IL-6 (interleuchina-6) e TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) e dalle adipochine resistina e leptina. Contestualmente l'eventuale sviluppo di comorbidità dell'obesità, quali la MASLD e il diabete mellito, può contribuire ad amplificare ulteriormente i meccanismi patogenetici responsabili del danno cardio-renale. Infine, va ricordato che, oltre al tessuto adiposo viscerale, anche il tessuto adiposo ectopico può essere una fonte locale di mediatori e può produrre danni compressivi agli organi. In questo senso, è stato osservato che l'eventuale deposizione di tessuto adiposo a livello pericardico ed epicardico può promuovere l'aritmogenesi, la disfunzione miocardica e l'aterosclerosi coronarica, mentre l'eventuale deposizione di tessuto adiposo all'interno e all'esterno del rene può contribuire all'ipertensione arteriosa e alla variabilità anomala della pressione sanguigna.

Al fine di consentire una maggiore stratificazione del rischio nonché la possibilità di intervenire con strategie terapeutiche mirate, l'AHA ha proposto anche una stadiazione in 5 stadi della MACARD (6):

- **Stadio 0:** assenza di fattori di rischio cardionefro-metabolici;
- **Stadio 1:** presenza di tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale;
- **Stadio 2:** presenza di fattori di rischio metabolici e/o di malattia renale cronica (CKD - *Chronic Kidney Disease*);
- **Stadio 3:** presenza di malattia cardiovascolare subclinica in soggetti con fattori di rischio per la sindrome CKM o di condizioni

di rischio equivalenti come: CKD a rischio molto alto o rischio cardiovascolare a 10 anni molto alto;

- **Stadio 4:** presenza di malattia cardiovascolare clinica in soggetti con fattori di rischio per la sindrome CKM. Lo stadio 4 è ulteriormente diviso in stadio 4a (senza insufficienza renale) e 4b (con insufficienza renale).

Ogni stadio rappresenta un diverso livello di progressione e gravità della malattia e richiede strategie di gestione personalizzate. Lo stadio 0 ad esempio è orientato alla prevenzione primaria e al mantenimento della salute cardiovascolare, in linea con le "*Life's Essential 8*" dell'AHA: dieta sana ed equilibrata, attività fisica, cessazione del fumo, sonno adeguato, controllo del peso, gestione di colesterolo, glicemia e pressione arteriosa (8).

Ulteriori fattori che possono aumentare il rischio di progressione della MACARD (*risk-enhancing factors*) sono: etnia (es. popolazioni dell'Asia meridionale), basso status socioeconomico, familiarità per diabete o insufficienza renale, disturbi del sonno, condizioni di alterata salute mentale, malattie infiammatorie croniche, fattori di rischio specifici per sesso (menopausa precoce, complicanze della gravidanza, sindrome dell'ovaio policistico) e determinanti sociali sfavorevoli della salute.

Le differenze etniche nel rischio di MACARD sono in parte attribuibili a variazioni genetiche. Alcuni polimorfismi genetici associati al metabolismo glucidico e lipidico sono stati collegati ad un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti asiatici con DM2. Molto probabilmente anche le interazioni gene-ambiente giocano un ruolo rilevante nel determinare il fenotipo della MACARD. Sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi molecolari coinvolti e individuare nuovi bersagli terapeutici, l'identificazione del rischio genetico, tramite punteggi poligenici (PRS - *Poligenic Risk Score*), rappresenta una promettente prospettiva per la medicina personalizzata.

Evidenze dai trial clinici per GLP-IRA e doppi agonisti nella MACARD

Semaglutide e tirzepatide: cosa possiamo aspettarci dalle molecole già in uso

L'introduzione degli incretino-mimetici, ossia di molecole che "mimano" gli effetti anoressizzanti e insulino-sensibilizzanti degli ormoni incretinici, ha rivoluzionato la terapia dell'obesità e della sindrome metabolica. Gli agonisti del recettore del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP1 receptor agonists, GLP1-RA) e i doppi agonisti per il recettore del GLP1 e del *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* (GLP1/GIP RA) rappresentano un cardine terapeutico nel trattamento dell'obesità, con efficacia consolidata sulla riduzione ponderale (*Tabella 1*) e sul rischio cardiovascolare. Nello specifico, semaglutide (GLP1-RA) e tirzepatide (doppio agonista GLP1 and GIP) sono oggi le due molecole approvate in Italia per il trattamento dell'obesità con le maggiori evidenze di efficacia cardiovascolare. Nel trial SELECT, l'uso di semaglutide 2,4 mg settimanale sottocute ha portato a riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) rispetto al placebo in soggetti con BMI ≥ 27 kg/m² e storia di malattia cardiovascolare, in assenza di diabete (HR 0,80; IC 95% 0,72-0,90; P<0,001) (9). Tra gli endpoint secondari è stato riportato un effetto favorevole sull'endpoint composito renale (definito come endpoint dato da decesso per cause renali, ne-

cessità di terapia renale sostitutiva, riduzione permanente del filtrato <15 ml/min/1.73m², macroalbuminuria con UACR stabilmente superiore a 300 mg/g o riduzione stabile del filtrato renale <50% rispetto allo stato basale) con *hazard ratio* 0,78 (IC 95% 0,66-0,92), oltre che una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0,81, IC 95% 0.71 - 0.93), mentre per mortalità cardiovascolare non è stata raggiunta una significatività statistica (HR 0,85, IC 95% 0.71 - 1.1). I risultati sono comunque coerenti con un profilo di beneficio complessivo nella popolazione ad alto rischio arruolata (9). Questi risultati confermano i benefici cardio-renali della molecola già osservati nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (10).

Sebbene il trial che fornirà evidenze circa l'effetto di tirzepatide sulla mortalità e la morbilità delle persone con obesità senza diabete sia ancora in corso (trial SURMOUNT-MMO, ClinicalTrials.gov ID: NCT05556512), nello studio SUMMIT, tirzepatide ha già dimostrato benefici cardiovascolari in pazienti affetti da obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, riducendo il rischio di un endpoint primario composito di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco del 38% (IC 95%: 5%-59%) rispetto al placebo (11). Inoltre, lo studio SURPASS-CVOT ha di recente dimostrato la non inferiorità di tirzepatide rispetto a dulaglutide in termini di riduzione del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), nelle per-

Tabella 1 - Efficacia di semaglutide e tirzepatide sulla riduzione del peso corporeo. La tabella riporta una riduzione percentuale media del peso corporeo che potrebbe essere attesa dopo trattamento per 12-18 mesi con Semaglutide o Tirzepatide nelle persone con e senza diabete mellito tipo 2 (T2D). Le percentuali riportate si basano sui dati di alcuni dei principali trial clinici randomizzati ad oggi disponibili in letteratura (18-23).

Semaglutide			Tirzepatide		
Dose settimanale	Senza T2D	Con T2D	Dose settimanale	Senza T2D	Con T2D
1.0 mg	N/A	-7.0%	5 mg	-15.0%	-7.0%, -8.1%
2.4 mg	-15.6%	-9.6%	10 mg	-19.5%	-9.5%, -10.7%
7.2 mg	-18.7%	N/A	15 mg	-20.9%	-11.7%, -13%

sone con diabete mellito di tipo 2 (12). A questo proposito è bene notare come lo studio SURPASS-CVOT sia il primo trial di efficacia e sicurezza cardiovascolare nel diabete mellito con un comparatore attivo, avendo confrontato testa a testa tirzepatide con dulaglutide, un GLP1-RA con già comprovati benefici cardiovascolari nelle persone con diabete mellito di tipo 2 (13).

Di nota, non esistono trial cardiovascolari che invece abbiano effettuato un confronto diretto tra semaglutide e tirzepatide in termine di efficacia cardio-renale. Ad oggi, il trial SURMOUNT-5 è l'unico trial di confronto testa a testa tra le due molecole, dove sono state valutate differenze di efficacia in termini di perdita di peso. Nel trial, condotto in adulti con obesità senza diabete, tirzepatide a dose massima tollerata (10 o 15 mg una volta/settimana) ha portato alla riduzione del 20,2% (IC 95% -19,1 - -21,4%) del peso corporeo, rispetto alla riduzione del 13,7% (IC 95% -12,6 - -14,9%) ottenuta con semaglutide a massimo dosaggio (differenza stimata -6,5%; $P < 0,001$, "modified treatment-regimen estimand"). In conclusione, sulla base dei dati sopra discussi, entrambe le molecole, semaglutide e tirzepatide, sono ad oggi la terapia farmacologica di prima linea per il trattamento dell'obesità e della MACARD associata ad essa.

Farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità

Al momento sono in studio numerose molecole in grado di agire anche su altri recettori peptidici, con l'obiettivo di massimizzare il calo ponderale, i benefici cardiorenali ed epatici, e allo stesso tempo di minimizzare gli effetti collaterali. In particolar modo, tra le molecole in più avanzata fase di sviluppo, troviamo:

La cagrilintide, ossia un analogo dell'amilina ad azione prolungata, capace di legarsi ai recettori della calcitonina e a tutti e tre i recettori noti dell'amilina. Agisce riducendo l'introito alimentare e provocando un calo ponderale. Nel trial REDEFINE 1, la combinazione a dose fissa cagrilintide-semaglutide (2,4 mg + 2,4 mg) una

volta/settimana per 68 settimane ha dimostrato di indurre una variazione media del peso di circa -20,4% in persone con BMI $\geq 30 \text{Kg/m}^2$ o con BMI $\geq 27 \text{Kg/m}^2$ + almeno una complicanza dell'obesità, rispetto a -3,0% ottenuta con placebo (differenza stimata -17,3%, IC 95% -16,6 - -18,1; $P < 0,001$) (14).

Maridebart carfaglutide, nota anche come MariTide, è una molecola ad azione prolungata con agonismo per il recettore del GLP1 e del GIP. Essendo composta da due peptidi analoghi del GLP1 coniugati da un anticorpo monoclonale che antagonizza il recettore del GIP, possiede un'emivita di circa 21 giorni. Nel trial di fase 2, maridebart cafraglutide è stato valutato in coorti comprendenti soggetti con obesità e obesità e diagnosi di diabete mellito tipo 2. Nella coorte con obesità e diabete tipo 2, la riduzione percentuale del peso a 52 settimane varia tra -8,4% (IC 95% -5,7 - -11,0) e -12,3% (IC 95% -9,2 - -15,3) rispetto a -1,7% (IC 95% -0,6 - -1,9) con placebo.

Orforglipron, un agonista parziale selettivo ad alta affinità per il recettore del GLP1, capace di indurre l'attivazione delle proteine G che favoriscono il reclutamento della β -arrestina a livello del recettore stesso. La formulazione *small-molecule* viene proposta come potenziale via per una somministrazione orale con maggiore semplicità d'uso, includendo l'assenza di restrizioni rilevanti su acqua/cibo in quanto lo stato prandiale non avrebbe un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica; inoltre, viene riportata una biodisponibilità orale fino al 40% e un'emivita compresa tra 25 e 68 ore, caratteristiche coerenti con la somministrazione giornaliera. Il trial ACHIEVE-1, studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ha valutato orforglipron (3, 12 o 36 mg/die) per 40 settimane in adulti con diabete tipo 2 trattati con sola dieta/esercizio e HbA1c 7,0-9,5%. Oltre alla riduzione dell'HbA1c (endpoint primario), lo studio documenta un segnale consistente sulla perdita di peso (endpoint secondario chia-

ve), con riduzioni dose-dipendenti del peso corporeo a 40 settimane pari a -4,5% (IC 95% -3,6 - -5,4) nei pazienti in terapia con 3 mg/die, -5,8% (IC 95% -4,7 - -6,8) nei pazienti in terapia con 12 mg/die e -7,6% (IC 95% -6,4 - -8,8) nei pazienti in terapia con 36 mg/die, rispetto alla riduzione di -1,7% del peso corporeo (IC 95% -0,8 - -2,6) con placebo. Sul piano della sicurezza, gli eventi avversi più frequenti risultano gastrointestinali, prevalentemente di intensità lieve-moderata e concentrati nella fase di titolazione della dose.

Survodutide è agonista doppio del glucagone endogeno e del GLP1, con potenza maggiore sul recettore GLP1 rispetto al recettore del glucagone, in sviluppo clinico per obesità e trattamento della steatoepatite metabolico-correlata (15). In uno studio di fase 2 in soggetti con sovrappeso/obesità senza diabete tipo 2, con schema di titolazione rapida e mantenimento fino a 46 settimane, l'endpoint primario (variazione percentuale del peso corporeo a 46 settimane) ha mostrato un effetto dose-dipendente, con riduzioni fino a -18,7% (IC 95% -16,6 - -20,8) rispetto a -2,3% (IC 95% -0,4 - -4,2%) nel gruppo

placebo; nella stessa sperimentazione è stata osservata una riduzione della circonferenza vita fino a -16,6 cm (IC 95% -14,2 - -19,1) (16). Survodutide è inoltre in studio di fase 3 sull'efficacia del trattamento della disfunzione metabolica associata a steatoepatite (MASH) con fibrosi, dove ha mostrato un miglioramento istologico della MASH senza peggioramento della fibrosi in una proporzione fino al 83% dei pazienti trattati (17).

Conclusioni

L'obesità rappresenta una patologia drammaticamente diffusa ed eterogenea, che si associa ad aumentato rischio di malattia renale e cardiovascolare. Le terapie farmacologiche che mimano il sistema incretinico hanno portato nell'ultimo decennio a significativi cambiamenti nella gestione dell'obesità e delle comorbidità cardio-renali ad essa associata (MACARD). Le nuove molecole in via di sviluppo aiuteranno ancora di più la personalizzazione della terapia e dunque la prevenzione della MACARD.

RIASSUNTO

L'obesità è una malattia cronica e progressiva caratterizzata da un accumulo eccessivo di tessuto adiposo, associata a un significativo aumento del rischio cardiovascolare e renale, la cui prevalenza sta crescendo in modo esponenziale a livello globale. Tradizionalmente, la diagnosi di obesità si basa sull'indice di massa corporea (BMI), strumento utile negli studi di popolazione ma limitato nella capacità di distinguere tra massa grassa e magra e di valutare la distribuzione del tessuto adiposo. In particolare, l'accumulo di tessuto adiposo viscerale rappresenta un determinante chiave del rischio cardio-metabolico, indipendentemente dal BMI.

Recenti evidenze hanno portato all'introduzione del concetto di sindrome cardio-renale-metabolica (*Cardiovascular-Kidney-Metabolic*, CKM), definita come una condizione sistemica caratterizzata da interazioni fisiopatologiche tra disfunzione metabolica, malattia cardiovascolare e danno renale. Considerando il ruolo centrale della disfunzione metabolica, tale sindrome viene da noi proposta come "malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica" (*Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease*, MACARD). L'obesità, soprattutto viscerale ed ectopica, contribuisce in modo diretto e indiretto alla progressione della MACARD attraverso meccanismi quali infiammazione cronica, insulino-resistenza, stress ossidativo e disfunzione endoteliale.

L'introduzione degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei doppi agonisti GLP-1/GIP ha rivoluzionato il trattamento dell'obesità, dimostrando benefici significativi non solo sulla perdita di peso, ma anche sugli esiti cardiovascolari e renali. Inoltre, nuove molecole di prossima generazione promettono di ampliare ulteriormente le opzioni terapeutiche, favorendo un approccio sempre più personalizzato alla prevenzione e al trattamento della MACARD.

Parole chiave: *Obesità, obesità viscerale, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome, malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica, GLP-1, GLP-1/GIP.*

Questionario di autovalutazione

1. La MACARD (Metabolic dysfunction Associated Cardio-Renal Disease)

- a) È la coesistenza tra insufficienza renale cronica e diabete mellito tipo 2.
- b) È una condizione di recente definizione data dall'interazione di diverse condizioni patologiche che portano a un aumento del rischio cardiovascolare.
- c) È una patologia di esclusiva pertinenza internistica.
- d) È una condizione non influenzata dalla genetica che non presenta nessuna differenza etnica.
- e) Nessuna delle precedenti.

2. Quali di questi fattori NON è determinante degli stadi della MACARD?

- a) Presenza di rischio cardiovascolare a 10 anni molto elevato.
- b) Presenza di tessuto adiposo in eccesso.
- c) Presenza di microalbuminuria.
- d) Utilizzo di anticoagulanti.
- e) Dialisi.

3. Quale tra questi fattori non è indicato dalla American Heart Association come fattore di rischio della MACARD?

- a) Sonno di scarsa qualità.
- b) Basso status socioeconomico.
- c) Menopausa precoce.
- d) Etnie specifiche.
- e) Tutti i precedenti sono fattori di rischio noti e considerati.

4. Indicare la affermazione falsa in merito al trial SELECT su semaglutide

- a) Ha confrontato l'uso di semaglutide sottocutanea settimanale a dosaggio intermedio di 1 mg con placebo.
- b) Ha messo in evidenza una protezione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 20%.
- c) È stato condotto su soggetti in assenza di storia di diabete mellito.
- d) Ha dimostrato una prevenzione dell'insorgenza di insufficienza renale cronica.

- e) Ha arruolato anche soggetti con BMI $\geq 27 \text{kg/m}^2$.

5. Indicare la affermazione corretta in merito a Tirzepatide

- a) Il trial SURMOUNT-MMO, ad oggi già terminato, ha fornito forti evidenze sulla mortalità e morbilità delle persone con obesità e senza diabete.
- b) Non è inferiore alla Dulaglutide nella riduzione del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori nelle persone che hanno diabete mellito tipo 2.
- c) È sempre stata confrontata con placebo e mai con altri GLP-1 RA.
- d) Nonostante l'efficacia sul rischio cardiovascolare, al momento non ha indicazione nel trattamento della malattia renale cronica.
- e) Tutte le precedenti sono errate.

6. Indicare la affermazione falsa sui farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità

- a) L'associazione tra Cagrilintide e semaglutide settimanale ha portato a una perdita di oltre il 20% di peso rispetto al placebo
- b) Maridebart carfaglutide (MariTide) è un nuovo farmaco per l'obesità in fase di studio con emivita molto lunga e possibilità di somministrazione mensile.
- c) L'orforglipron è una molecola molto simile alla semaglutide orale, con simili interferenze con cibo e alimenti e che possiede gli stessi dosaggi della semaglutide orale.
- d) Survodutide è un farmaco in fase di studio che sta ricevendo particolare attenzione per la sua efficacia nel trattamento della disfunzione metabolica associata a steatoepatite.

*Risposte corrette:
1-B, 2-D, 3-E, 4-A, 5-E, 6-C*

Bibliografia

- World Health Organization [Internet]. [citato 3 gennaio 2026]. Obesity and overweight. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 6 luglio 2017; 377(1): 13-27.
- World Obesity Federation [Internet]. [citato 3 gennaio 2026]. World Obesity Atlas 2025. Disponibile su: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo 2025; 13(3): 221-262.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* settembre 2019; 7(9): 715-725.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 14 novembre 2023; 148(20): 1636-1664.
- Powell-Wiley TM, Poirier CP, Burke VCLE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 25 maggio 2021; 143(21): e984-1010.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2 agosto 2022; 146(5): e18-43.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 14 dicembre 2023; 389(24): 2221-32.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 11 luglio 2024; 391(2): 109-121.
- Rubin EJ, Leopold J, Morrissey S. NEJM at AHA - Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 30 gennaio 2025; 392(5): e16.
- Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 18 dicembre 2025; 393(24): 2409-2420.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 13 luglio 2019; 394(10193): 121-130.
- Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, Davies MJ, Winning Lehmann E, Pietiläinen KH, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 14 agosto 2025; 393(7): 635-647.
- Zimmermann T, Thomas L, Baader-Pagler T, Haebel P, Simon E, Reindl W, et al. BI 456906: Discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. *Mol Metab.* dicembre 2022; 66: 101633.
- le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unsel A, Hennige AM. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo 2024; 12(3): 162-173.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med.* 25 luglio 2024; 391(4): 311-319.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 13 marzo 2021; 397(10278): 971-984.
- Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* novembre 2025; 13(11): 949-963.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 21 luglio 2022; 387(3): 205-216.
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 14 agosto 2021; 398(10300): 583-598.
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, 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.* 13 novembre 2021; 398(10313): 1811-1824.
- Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 7 novembre 2023; 330(17): 1631-1640.