

# Incretino-mimetici e riduzione del peso corporeo

**Maria Cristina Caroleo, Luca Gallelli**

*Dipartimento di Scienze della Salute - Università "Magna Graecia" – Catanzaro,  
Unità Operativa di Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza Azienda Ospedaliero-  
Universitaria "Dulbecco" – Catanzaro*

**Erika Cione**

*Dipartimento di Farmacia e SSN – Università della Calabria-Rende (CS)*

**Brunella Piro, Francesco Gaudio, Daniela Sofi**

*Centro Regionale Farmacovigilanza Calabria – Catanzaro*

**Alice Restelli, Luca Pasina**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS*

*Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato*

## Riassunto

Originariamente sviluppati come agenti ipoglicemizzanti per la terapia del diabete di tipo 2, i farmaci incretino-mimetici di ultima generazione stanno aprendo nuove nicchie terapeutiche grazie ai risultati clinicamente rilevanti nel controllo di problematiche cardiovascolari, renali e nella riduzione del peso corporeo. Sotto questo profilo, gli incretino-mimetici offrono una speranza alle persone con obesità, molte delle quali hanno tentato di perdere peso grazie alle modifiche dello stile di vita, ma senza successo. Sebbene i risultati degli studi clinici più recenti siano indubbiamente notevoli, restano importanti interrogativi sull'uso a lungo termine di questi farmaci, nonché sui rischi associati al loro impiego in assenza di reali necessità.

**Aprile 2026**

© 2026 COSIsiFA

*Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.*

## Introduzione

L'introduzione degli incretino-mimetici ha rappresentato una svolta fondamentale nella terapia del diabete mellito di tipo 2 e, più recentemente, dell'obesità, aprendo una nuova era nella farmacologia delle malattie metaboliche.

Gli incretino-mimetici, tra cui gli agonisti del recettore GLP-1, sono così chiamati per la capacità di mimare l'azione di ormoni prodotti a livello intestinale, le incretine, le cui molecole principali sono per l'appunto la GLP-1 e la GIP. Secrete dopo l'assunzione dei pasti, queste molecole sono coinvolte nel rallentamento dello svuotamento gastrico, nella modulazione del senso di sazietà e partecipano al processo di regolazione della concentrazione di glucosio nel sangue. Fisiologicamente la regolazione della glicemia è svolta da due ormoni: l'insulina, che riduce i livelli di glucosio nel sangue e il glucagone, che in maniera opposta ne aumenta i livelli. Le incretine, e dunque gli agonisti del recettore GLP-1, sono in grado di aumentare la secrezione di insulina dipendente dai livelli di glucosio e di inibire il rilascio di glucagone, con il risultato quindi di ridurre la glicemia. Ciò ha portato inizialmente alla loro approvazione per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.<sup>1</sup>

Attualmente, in Europa, sono disponibili sei principi attivi agonisti del recettore GLP-1: exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide e la combinazione liraglutide/insulina degludec. Successivamente alla prima approvazione, sono state approvate alcune preparazioni specifiche per il trattamento dell'obesità: nel 2015 formulazioni a base di liraglutide, nel 2022 quelle con semaglutide e più recentemente quelle a base di tirzepatide, un agonista duale di GLP-1 e GIP, con azione sinergica sul metabolismo glucidico e sul peso corporeo.

La motivazione della loro efficacia nel far perdere peso risiede anche nella relazione circolare tra obesità e regolazione della glicemia: l'eccesso di peso causa insulino-resistenza, condizione in cui le cellule dell'organismo rispondono meno all'insulina; ciò determina un innalzamento dei livelli di glucosio nel sangue che a sua volta favorisce l'accumulo di grasso, condizione che nelle persone predisposte può portare per di più a sviluppare il diabete di tipo 2. Nei soggetti obesi gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli agonisti duali GLP-1/GIP, sono in grado di indurre perdite di peso paragonabili a quelle ottenibili con la chirurgia bariatrica, con il vantaggio di mantenere un controllo glicemico ottimale anche nelle persone obese con diabete.

Il valore clinico degli agonisti del GLP-1 è ormai riconosciuto, ma negli ultimi anni questa classe di farmaci è stata oggetto di particolare attenzione da parte delle autorità regolatorie e della comunità scientifica, per gli interrogativi sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine, i cui dati

sono limitati, e per il rapido incremento della domanda, dovuta sia a un maggior utilizzo nella malattia diabetica sia alla recente estensione di impiego per l'obesità, spesso alimentato da un uso improprio in persone non idonee al trattamento secondo le indicazioni approvate per il controllo del peso.<sup>1</sup>

## I dati

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'obesità interessa circa un miliardo di persone nel mondo e i decessi associati a questa patologia ammontavano, nel 2024, a circa 3,7 milioni. Tale dato sarebbe destinato a raddoppiare entro il 2030.<sup>2</sup> In Italia, secondo i dati ISTAT, il 46,3% della popolazione è in sovrappeso, mentre la prevalenza dell'obesità raggiunge l'11,8%. Il fenomeno mostra una chiara associazione con l'avanzare dell'età, raggiungendo il valore massimo nella fascia tra i 65 e i 74 anni.<sup>3</sup>

I dati di consumo in Italia riportati nel Rapporto OsMed dell'AIFA confermano una rapida crescita nell'uso degli incretino-mimetici, la cui prescrizione si è progressivamente estesa oltre l'indicazione per il diabete, includendo il controllo del peso corporeo, tanto che in alcuni casi ci sono stati anche utilizzi *off-label*, cioè al di fuori delle indicazioni autorizzate, non sempre supportati da un'adeguata documentazione clinica. In particolare, in Italia nel 2023 il consumo di incretino-mimetici ha registrato un incremento del 26,4% rispetto all'anno precedente, accompagnato da un aumento della spesa del 17,9%. La semaglutide è il farmaco trainante di tale crescita, con un aumento del 75,9% nel consumo e del 52,3% nella spesa.<sup>4</sup> Parallelamente, a livello europeo, il mercato dei mimetici del GLP-1 ha raggiunto nel 2023 un valore stimato di 4,29 miliardi di dollari, con un tasso di crescita annuale previsto del 22,4% fino al 2030. In Italia, il solo segmento destinato al trattamento dell'obesità è stimato crescere da 104,5 milioni di dollari nel 2024 a oltre 520 milioni di dollari entro il 2030.<sup>5-6</sup>

L'adozione sempre più diffusa di questi farmaci si confronta tuttavia con scarsi dati scientifici sull'impiego a lungo termine. I principali studi clinici disponibili presentano infatti un orizzonte di osservazione compreso tra le 68 e le 104 settimane, con periodi di *follow-up* massimi vicino ai quattro anni, una durata che non appare sufficiente per definire la sicurezza, l'efficacia e la sostenibilità dell'uso cronico di questi farmaci.<sup>7-9</sup>

## La questione

Parallelamente all'autorizzazione d'impiego degli incretino-mimetici come trattamento terapeutico per l'obesità, recentemente estesa anche agli adolescenti di età superiore ai 12 previa diagnosi clinica di obesità, negli ultimi anni sono sopraggiunte diverse criticità relative a un uso inappropriato. Sebbene la classe terapeutica sia stata approvata per il trattamento dell'obesità negli adulti, definita con indice di massa corporea (BMI) maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>, o in pazienti gravemente in sovrappeso (BMI >27 kg/m<sup>2</sup>) in presenza di comorbidità legate al peso quali diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva del sonno, negli ultimi anni è stata registrata un'allarmante crescita di casi che coinvolgono soggetti che non necessitano del trattamento.<sup>1</sup> L'uso improprio in individui normopeso o con sovrappeso lieve senza comorbidità non solo altera il rapporto rischio/beneficio definito nei trial regolamentari, per di più alimenta una percezione distorta del farmaco come soluzione rapida a fini estetici, favorendo il ricorso all'approvvigionamento tramite canali non regolamentati. In questa popolazione, a fronte di un beneficio clinico limitato in termini di perdita ponderale, è spesso sottovalutato che l'effetto del farmaco non è immediato: per ragioni di tollerabilità, la terapia richiede infatti una titolazione graduale della dose, con un periodo di settimane o mesi necessario per il raggiungimento della dose terapeutica efficace. Inoltre, una volta ottenuta la riduzione del peso corporeo, il trattamento deve essere proseguito nel tempo al fine di mantenere i risultati raggiunti. Risulta pertanto frequente una sottostima del rischio di effetti avversi, in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Gli effetti gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea e stipsi, sono comuni e possono interessare fino al 60% dei pazienti, con una prevalenza che aumenta parallelamente all'incremento della dose. Nel lungo periodo, tali manifestazioni possono favorire disidratazione e carenze nutrizionali, soprattutto in assenza di un adeguato monitoraggio clinico. Infine, nel trattamento a lungo termine, soprattutto con tirzepatide, è stato segnalato un incremento del rischio di pancreatite acuta, nonché di calcolosi della colecisti e patologie delle vie biliari.<sup>10-11</sup>

Un ulteriore aspetto critico dell'impiego degli agonisti del recettore GLP-1 riguarda la ripresa ponderale dopo la sospensione del trattamento, con studi che documentano un recupero fino a due terzi del peso perso entro un anno, in assenza di strategie di mantenimento. Questo fenomeno solleva interrogativi sul carattere potenzialmente cronico della terapia, sui rischi e gli effetti dell'uso prolungato nel lungo termine, ancora non pienamente definiti per la mancanza di dati consolidati di sicurezza oltre i 5-10 anni. Nel loro insieme, questi elementi pongono una questione cruciale ossia come garantirne un uso sicuro, appropriato e sostenibile, mantenendo al contempo l'innovazione e l'accessibilità.

## Dalla letteratura

I principali studi clinici controllati e randomizzati hanno confermato l'elevata efficacia degli agonisti mimetici GLP-1 nella gestione dell'obesità in pazienti con indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (considerate obese) o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (considerate sovrappeso) in presenza di comorbidità. In particolare, uno studio globale volto a valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione sottocutanea una volta a settimana di semaglutide nella popolazione sovrappeso e obesa ha riportato tassi di riduzione media del peso corporeo del 15-17% dopo poco meno di un anno e mezzo (68 settimane), rispetto al 2-3% osservato con il placebo.<sup>7</sup> Tuttavia, la sospensione del farmaco comporta spesso un recupero parziale del peso perso, suggerendo che il mantenimento dei risultati richieda strategie di supporto o trattamenti prolungati.<sup>12</sup>

Con tirzepatide, il nuovo agonista duale GLP-1/GIP, gli effetti sono stati ancora più pronunciati: nei primi studi con la dose massima di tirzepatide la perdita media di peso ha raggiunto circa il 21% a 72 settimane rispetto al 3% nei pazienti trattati con il placebo, e studi successivi ne hanno confermato la superiorità rispetto a semaglutide nel ridurre la massa grassa e la circonferenza vita, risultati imputabili all'azione duplice del farmaco su GLP-1 e GIP.<sup>9</sup>

Oltre alla perdita di peso, questi farmaci offrono benefici cardiovascolari rilevanti. L'impiego di semaglutide, in uno studio condotto su oltre 17.000 persone obese o in sovrappeso con una storia concomitante di malattia cardiovascolare (in assenza di diabete), ha ridotto del 20% il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come infarto e ictus, ampliando così la portata terapeutica di questa classe di farmaci, ben oltre il contesto glicemico, consolidandone il ruolo anche nella prevenzione cardiovascolare secondaria.<sup>13</sup>

## Ricadute pratiche

L'obesità è una condizione di rischio per altre malattie, come il diabete, patologie cardiovascolari, renali e tumorali, per le quali aumenta significativamente il rischio di morbilità e mortalità.<sup>1</sup> La percezione distorta dell'obesità come mera questione estetica anziché come una patologia cronica complessa, alimenta il rischio di procurarsi in modo autonomo questi farmaci attraverso canali non regolamentati, contribuendo alla circolazione di prodotti non autorizzati o contraffatti, aspetto che pone a serio rischio la salute della persona sia per l'assenza di un controllo specialistico, sia in termini di sicurezza non garantita del prodotto, con un aumento dell'uso improprio del farmaco, cui si associa il rischio di eventi avversi. L'uso *off-label* degli

agonisti mimetici GLP-1, soprattutto per finalità estetiche o in persone senza un'obesità clinicamente definita, è una problematica di rilevanza crescente che, abbinata al rapido aumento delle richieste, ha generato carenze di approvvigionamento con un impatto negativo sull'accesso alle cure dei pazienti diabetici o con obesità grave, per i quali tali farmaci sono terapie essenziali di comprovata efficacia.

Se da un lato gli agonisti del GLP-1 rappresentano un fronte terapeutico promettente per il trattamento dell'obesità, dall'altro non sono privi di criticità. Anzitutto l'accessibilità alla cura è limitata dal suo costo; a oggi l'intera spesa relativa a questi farmaci è a carico del cittadino, con costi che arrivano a sfiorare i 500-700 euro mensili. In secondo luogo, permangono rilevanti incertezze relative alla sicurezza e all'efficacia dell'impiego prolungato (maggiore di 5-10 anni), riportando la necessità di una sorveglianza clinica costante, con un monitoraggio periodico dei parametri metabolici, nutrizionali ed endocrini. In ambito regolatorio, l'assenza di dati di sicurezza a lungo termine ostacola una valutazione completa del profilo rischio-beneficio e della sostenibilità del trattamento, sottolineando la necessità di studi prospettici, registri osservazionali e sistemi di farmacovigilanza attiva con lo scopo di poter supportare decisioni terapeutiche basate sulle evidenze anche per i trattamenti prolungati.


Su questo aspetto si è recentemente espressa l'Organizzazione Mondiale della Sanità, che nel dicembre 2025 ha pubblicato la prima linea guida globale sull'uso degli agonisti del recettore del GLP-1 nel trattamento dell'obesità, riferita esclusivamente a persone con un indice di massa corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$ . La linea guida include due raccomandazioni principali. La prima riguarda la possibilità di un impiego cronico (oltre i sei mesi) nell'adulto, sottolineando tuttavia la mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine e l'assenza di indicazioni univoche sulle modalità di sospensione della terapia e sul suo impatto complessivo sulla salute. La seconda raccomandazione ribadisce che il cambiamento dello stile di vita, in termini di alimentazione ed esercizio fisico, è il fondamento imprescindibile del trattamento dell'obesità e che la terapia farmacologica, da sola, non può in alcun caso sostituire uno stile di vita sano, risultando insufficiente al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi terapeutici.

Restano pertanto da definire la durata ottimale del trattamento, i criteri di sospensione della terapia e le strategie, farmacologiche e non, più efficaci nel mantenere la perdita di peso. Alcuni studi indicano infatti che, in assenza di adeguate strategie di mantenimento, entro un anno dalla sospensione della terapia può verificarsi un recupero fino a due terzi del peso perso. Ulteriori criticità riguardano la sostenibilità economica del trattamento cronico, anche in prospettiva di un eventuale coinvolgimento del Servizio Sanitario Nazionale, oltre all'impiego degli agonisti del GLP-1 in popolazioni specifiche o in presenza di patologie concomitanti.





In conclusione, sia le ricadute pratiche dell'uso *off-label* sia la scarsità di studi longitudinali sulla sicurezza a lungo termine richiedono la promozione di un impiego appropriato degli incretinomimetici e un rafforzamento della ricerca, affinché prove scientifiche, vigilanza regolatoria e responsabilità clinica convergano in un utilizzo sicuro e sostenibile di questa innovativa classe terapeutica.<sup>14</sup>

## Bibliografia

1. Iqbal J, Wu H, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev* 2022; DOI:10.1111/obr.13435. ND (Non Dichiarati)
2. World Health Organization (WHO) - WHO issues global guideline on the use of GLP-1 medicines in treating obesity- 1 dicembre 2025. [○○](#)
3. Istituto Nazionale di Statistica (Istat) - Fumo, alcol, eccesso di peso e sedentarietà, Anno 2023 - 17 Dicembre 2024. [○○](#)
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). 2024. Rapporto OsMed 2023 “L’uso dei Farmaci in Italia”. [○○](#)
5. Grand View Research. Europe GLP-1 Receptor Agonist Market Size & Outlook, 2030. 2024. [○○](#)
6. Grand View Research. Italy Obesity Treatment Market Size & Outlook, 2024–2030. 2024. [○○](#)
7. Wilding J, Batterham R, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; DOI:10.1056/NEJMoa2032183. ●●○
8. Moiz A, Levett J, et al. Long-term efficacy and safety of once-weekly semaglutide for weight loss in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2024; DOI:10.1016/j.amjcard.2024.04.041. [○○](#)
9. Jastreboff A, Aronne L, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). *N Engl J Med* 2022; DOI:10.1056/NEJMoa2206038. ●●○
10. Xie Y, Choi T, et al. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med*. 2025; DOI:10.1038/s41591-024-03412-w. ●○○
11. He L, Wang J, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2022; DOI:10.1001/jamainternmed.2022.0338. ND (Non Dichiarati)
12. Berg S, Stickle H, et al. Discontinuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists and body habitus: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2025; DOI:10.1111/obr.13929. [○○](#)
13. Lincoff A, Bhatnagar P, et al. SELECT Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). *N Engl J Med* 2023; DOI:10.1056/NEJMoa2313945. ●●○

14. World Health Organization (WHO) - WHO guideline on the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) therapies for the treatment of obesity in adults – 1 dicembre 2025. 

**Legenda**

-  assenza di conflitti di interesse
  -  presenza di lievi conflitti di interesse
  -  presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
  -  presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati