Società Medico Chirurgica di Ferrara dal 1846

Con il Patrocinio

Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della provincia di FERRARA

Società Italiana Endocrinologia



Obesità: oltre il peso
Stili di vita e terapie innovative

Nuove prospettive terapeutiche

Dott. Riccardo Miatton

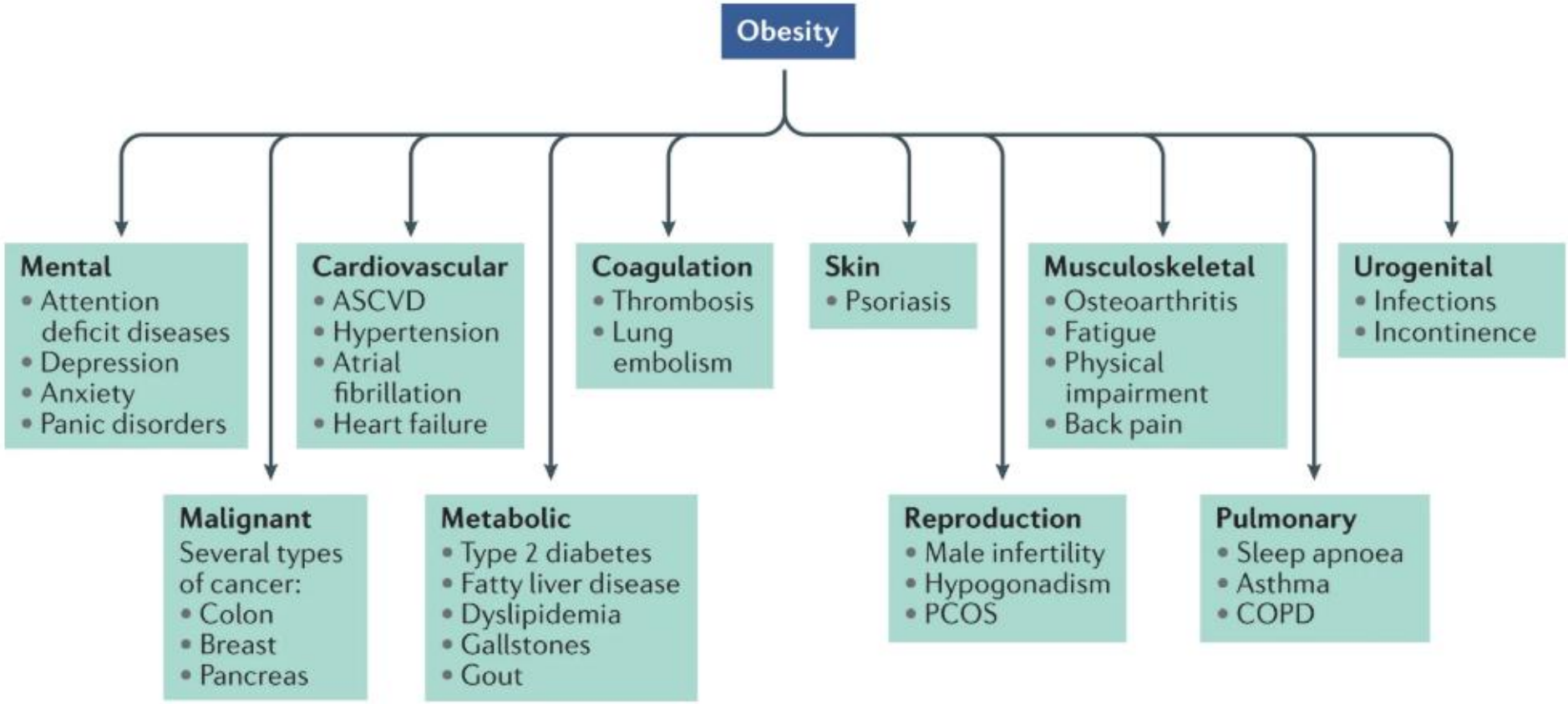
Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara.
Dipartimento di Eccellenza MUR 2023-2027

DIPARTIMENTO DI ECCELLENZA MUR

Università degli Studi di Ferrara

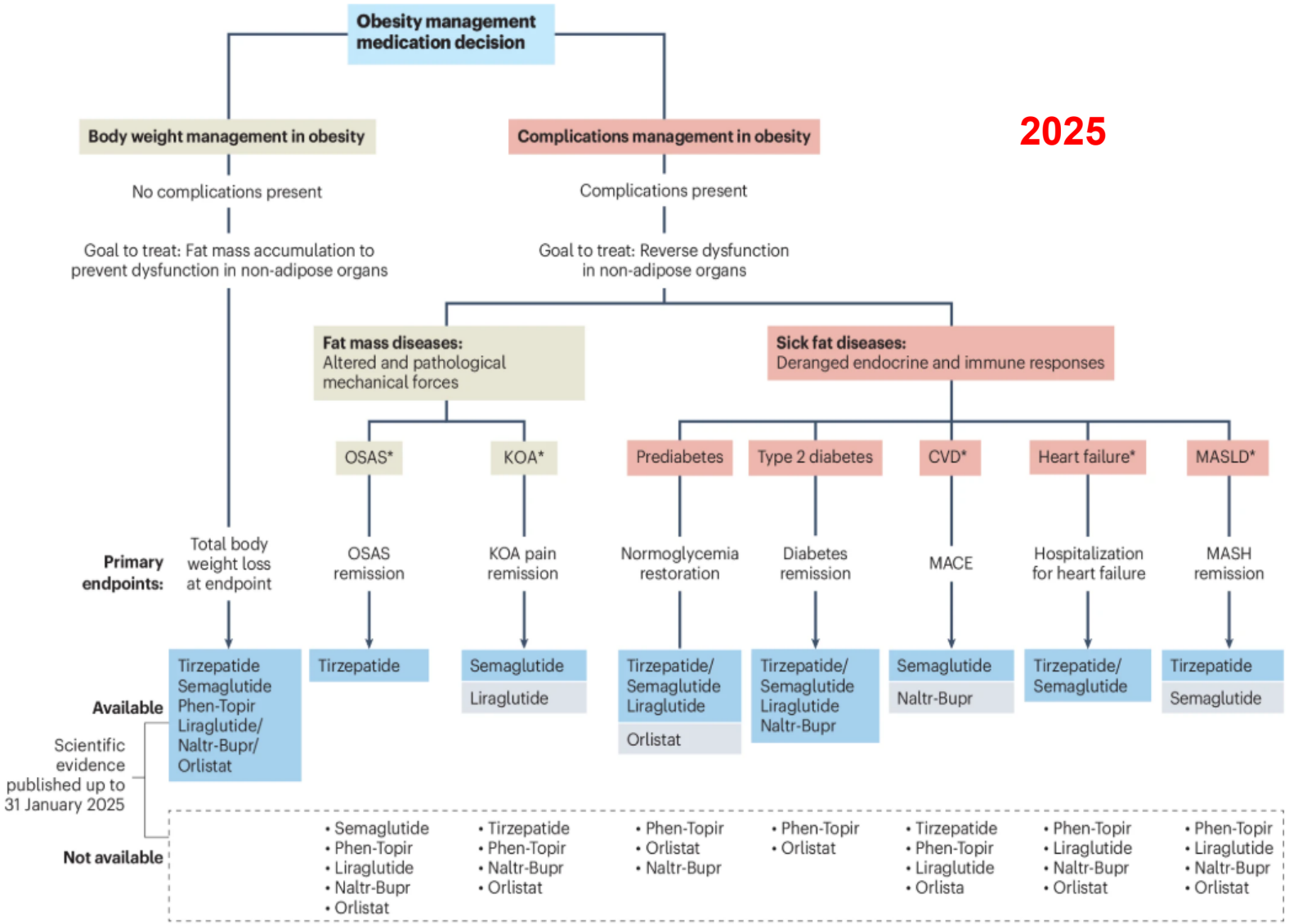


I have no conflicts of interest to disclose.



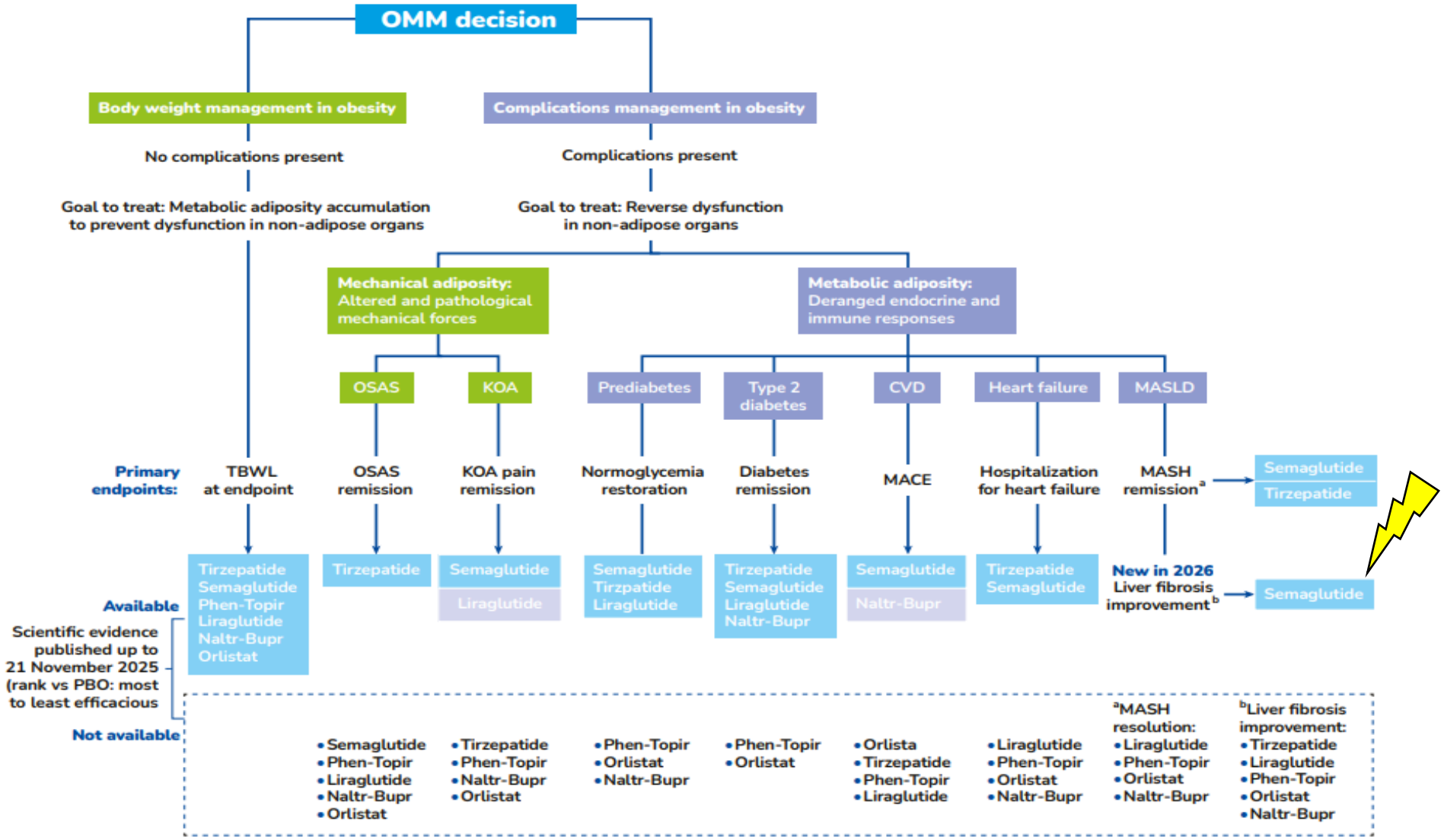
Nature Reviews Drug Discovery2022

Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO)



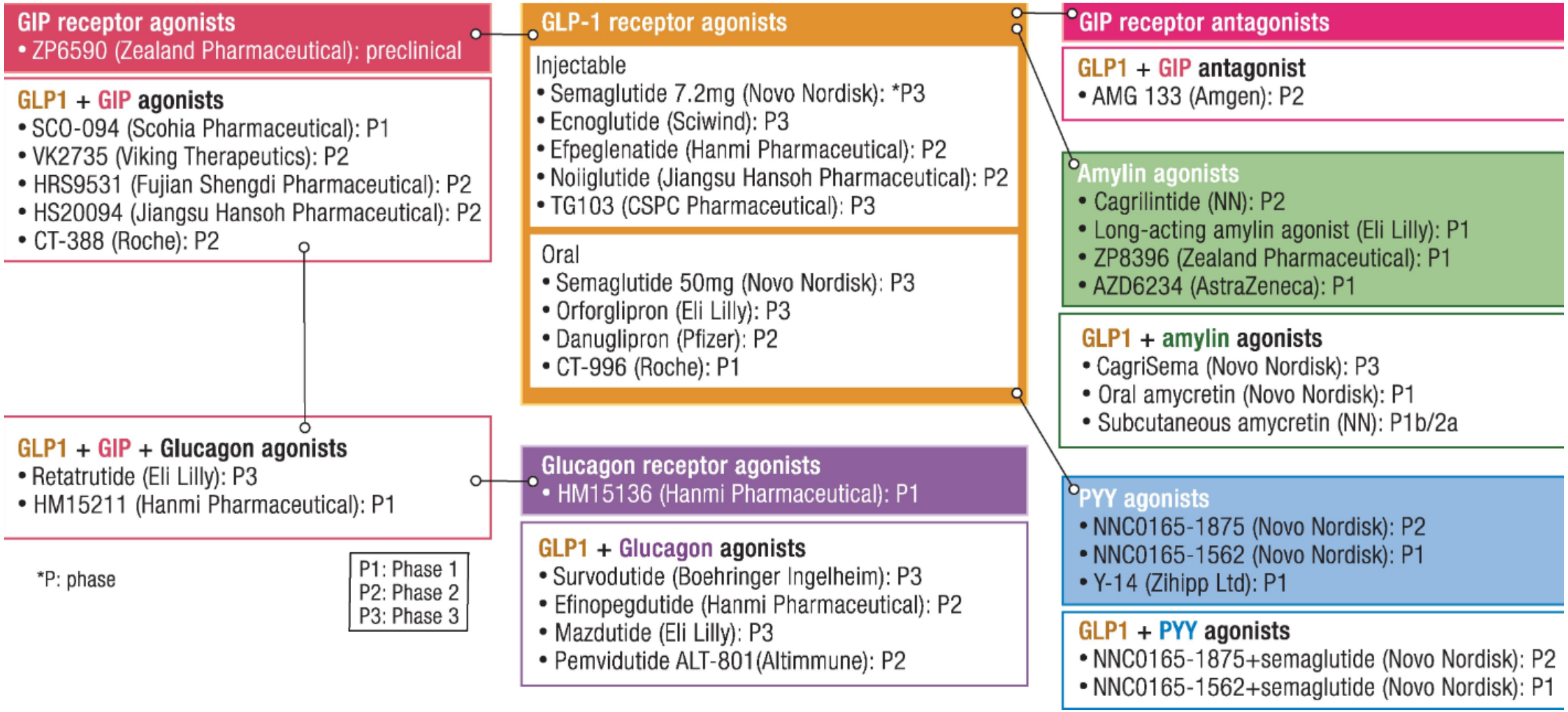
Università degli Studi di Ferrara

EASO PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT FRAMEWORK: 2026 UPDATE

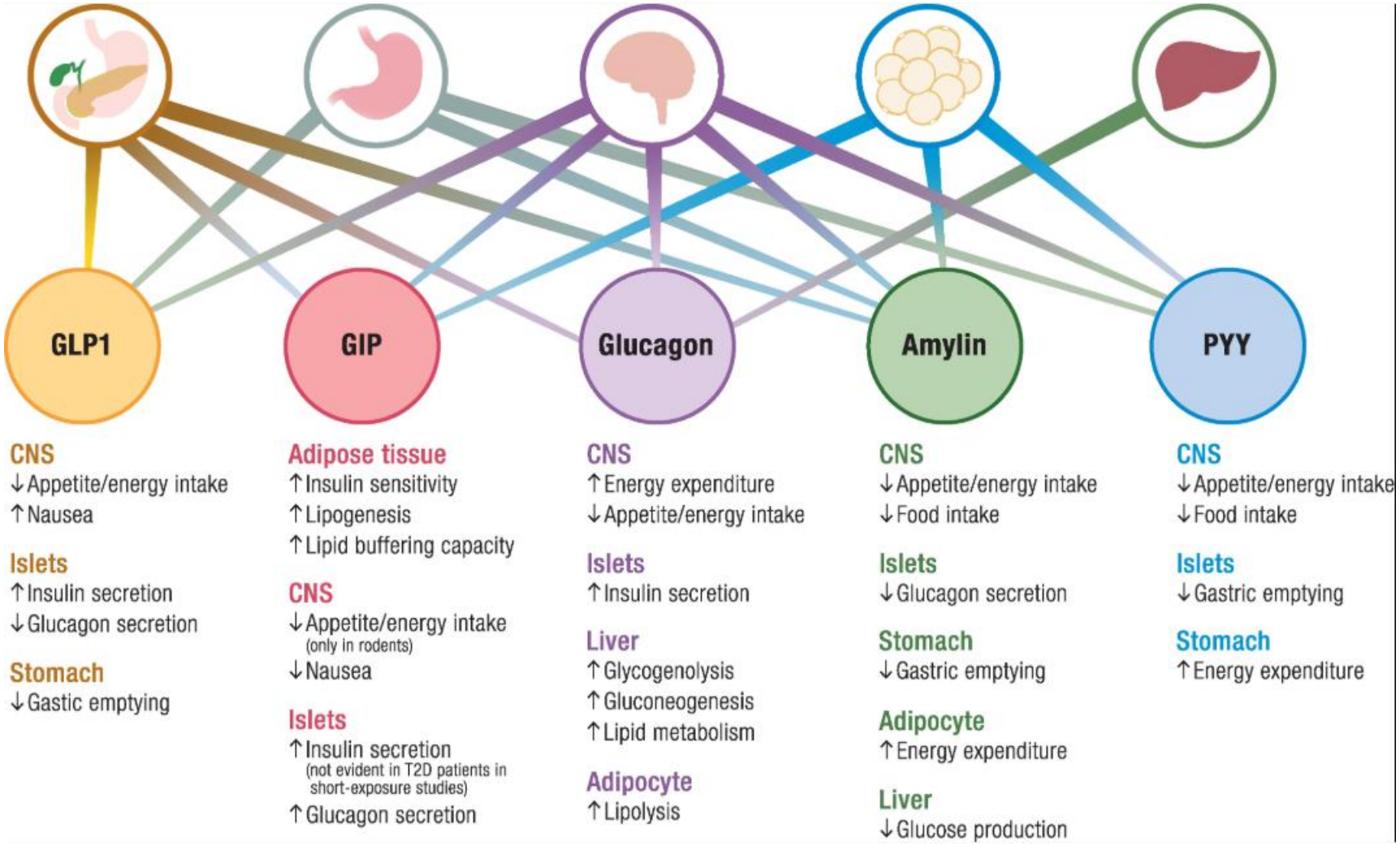


Università degli Studi di Ferrara

Oltre il singolo recettore: la nuova era della farmacoterapia dell'obesità
Dai NuSH alla terapia medica di precisione



Jang Son et al. Endocr. Rev. 2026

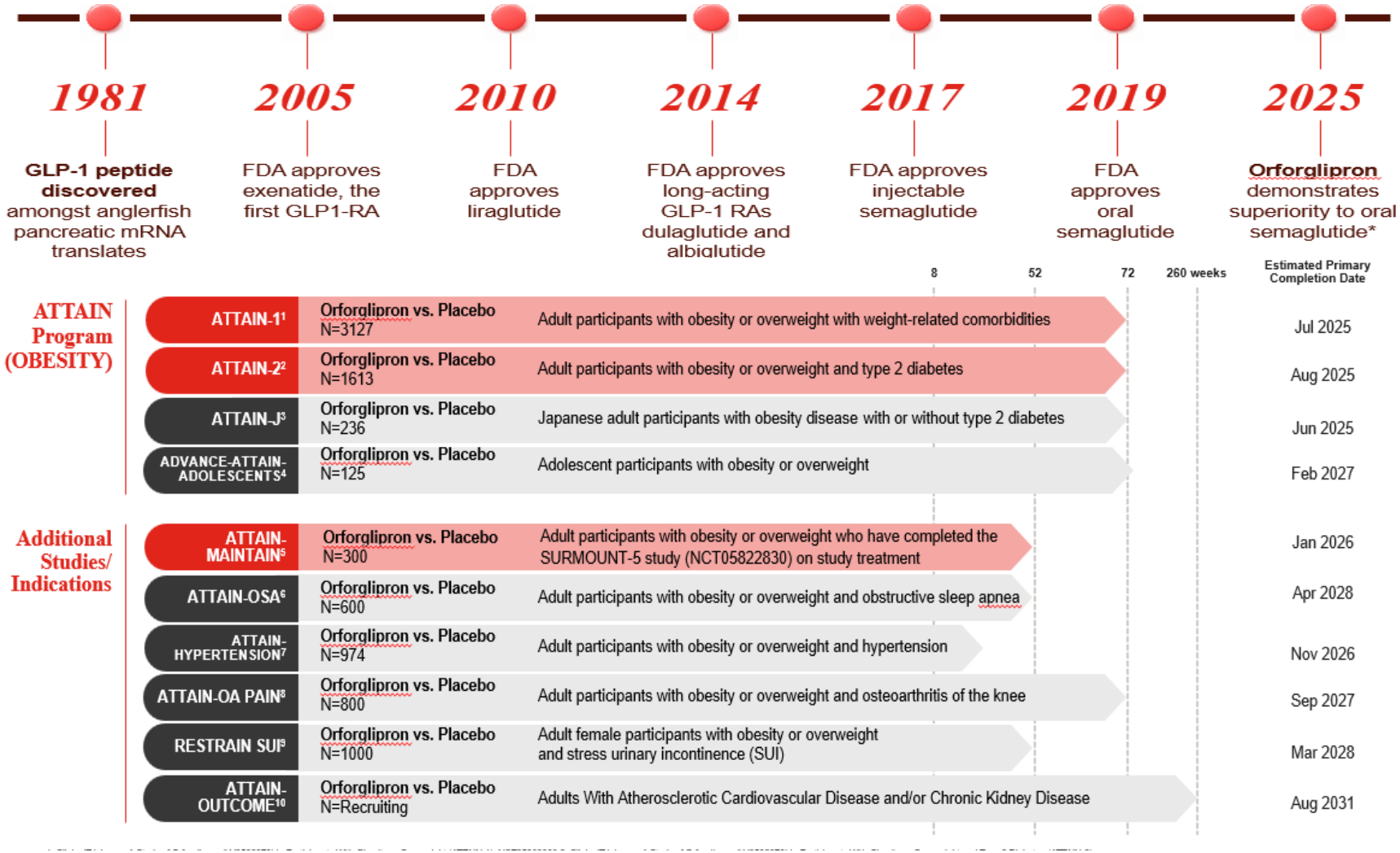


Jang Son et al. Endocr. Rev. 2026

Classi farmacologiche: Nuove Classificazioni

Suffisso	Tipologia d'Azione / Classe Farmacologica	Molecola	Bersaglio Recettoriale / Meccanismo
-glutide	Mono-Agonisti GLP-1R Peptidici	Exenatide, Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide	Agonista recettoriale del GLP-1
-glipron	Mono-Agonisti GLP-1R Orali (Small Molecules)	Orforglipron, Danuglipron	Piccola molecola non peptidica agonista del GLP-1R
-patide	Doppi Agonisti GIP / GLP-1	Tirzepatide	Co-agonista doppio dei recettori GIP e GLP-1
-dutide	Doppi Agonisti GLP-1 / Glucagone	Survodutide, Mazdutide	Co-agonista doppio dei recettori GLP-1 e del Glucagone
-trutide	Tripli Agonisti GIP / GLP-1 / Glucagone	Retatrutide (LY3437943)	Agonista triplo dei recettori GIP, GLP-1 e Glucagone
-lintide / -gamtide	Analogi dell'Amilina e Co-Agonisti	Cagrilintide, Eloralintide, Zenagamtide (Amycretin)	Agonisti del recettore dell'amilina / co-agonisti GLP-1R/Amilina
-bart	Coniugati Anticorpo-Peptide	Maridebart cafraglutide (MariTide)	Anticorpo anti-GIPR (antagonista) coniugato con peptidi GLP-1R agonisti
-siran	Terapie con siRNA Epatici / Adipocitari	siRNA anti-INHBE (es. WVE-007)	Silenziamento genico dell'mRNA epatico (via Activina E / ALK7)

La Rivoluzione Orale: Peptidi ad alto dosaggio e Small Molecules



*In T2D population

Adapted from illai AA, et al. Cardiol Rev. 2025 Dec 16. doi: 10.1097/CRD.0000000000001139. Online ahead of print.

PROGRAMMA ATTAIN / FASE 3 • SMALL MOLECULE

Orforglipron

Efficacia in Obesità Senza Diabete

Riduzione ponderale fino al **12.4% a 72 settimane** , con circa il 40% **dei soggetti** che perde ≥ 15% del peso basale.

Peculiarità del Campione Clinico e del placebo

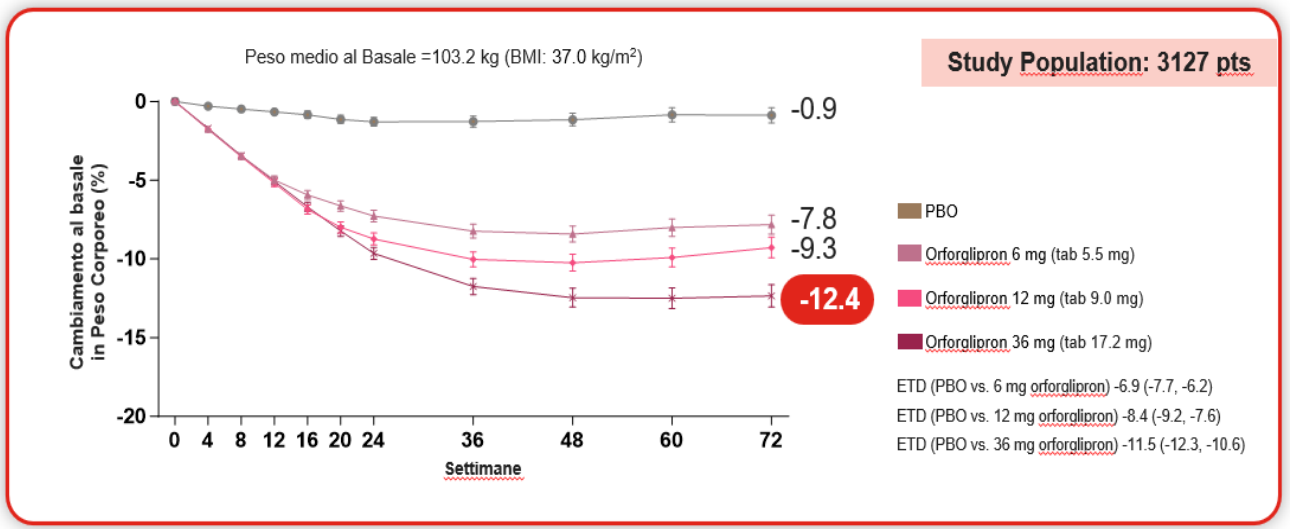
Coorte con **minore quota femminile (~64%) e di etnia bianca** rispetto ai trial classici: dato cruciale poiché il sesso maschile mostra fisiologicamente un calo inferiore.

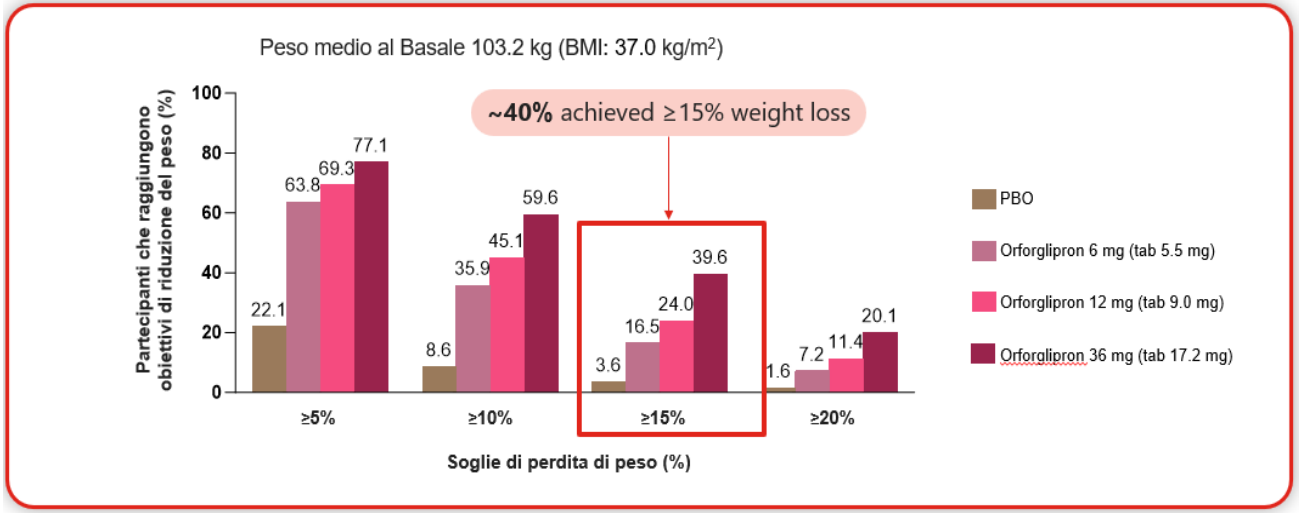
Assenza di Vincoli di Digiuno

Essendo una piccola molecola chimica (non peptidica), resiste alla proteolisi gastrica: **assunzione libera con o senza cibo e acqua**.

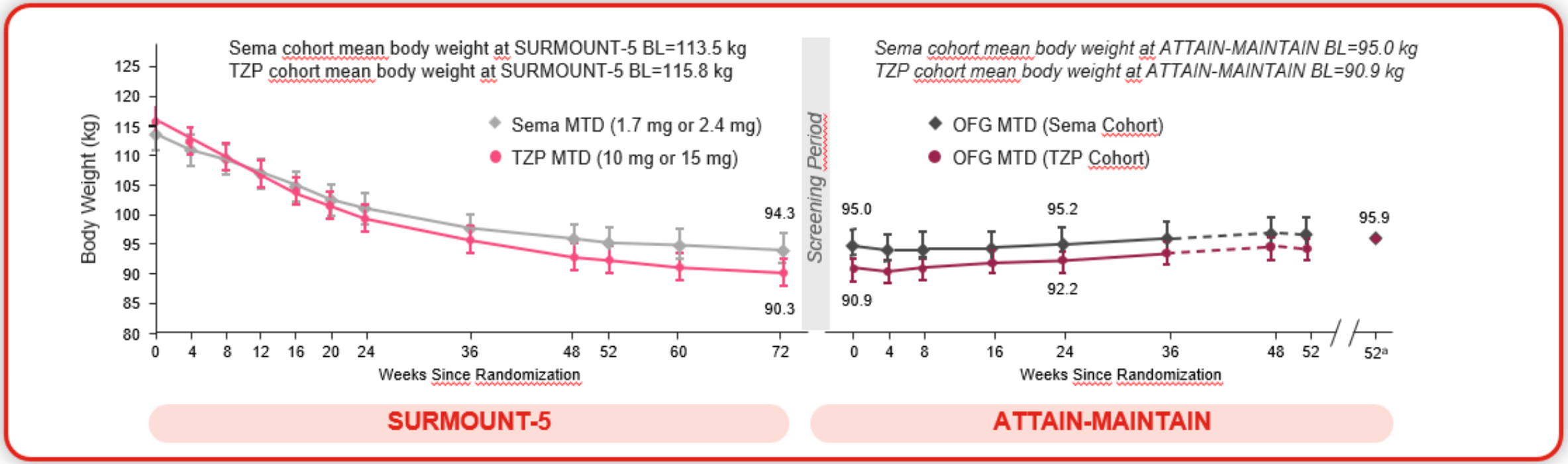
Farmacocinetica e Interazione CYP3A4

A differenza dei peptidi, subisce metabolismo epatico mediato dal **CYP3A4**: valutare possibili interazioni con **inibitori o induttori forti del CYP3A4**.





S.Wharton et al. New Eng. J Med. 2025



Lo shift da terapia iniettabile a Orfoglipron ha permesso un **mantenimento del peso del 75/79% (Tirze/Sema)** contro valori di circa il 50 % nel placebo, dimostrandosi un'arma vincente per il mantenimento del peso

Università degli Studi di Ferrara

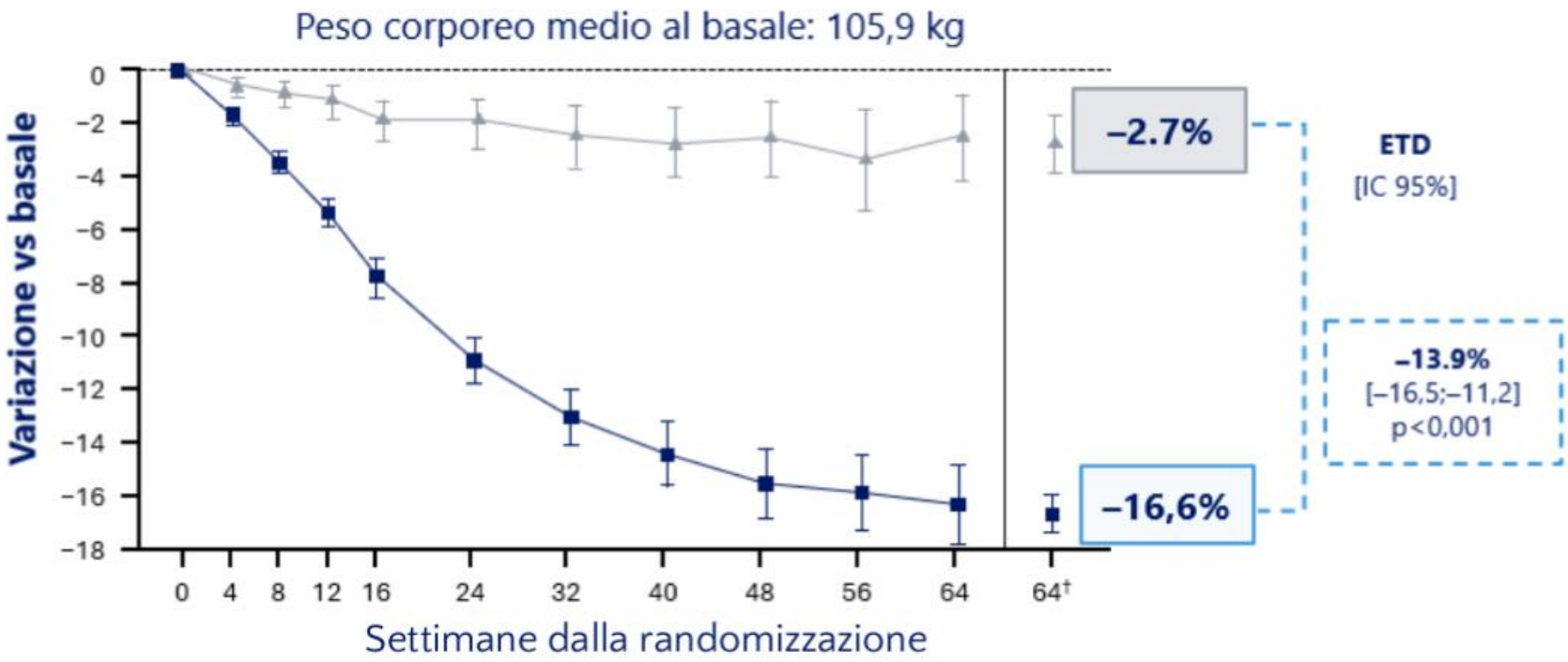


1. Meier JJ. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:645617. 2. Boye K, et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23(2):508-519. 3. Ma X, et al. Diabetes Ther. 2024;15:819-832. 4. Pratt E, et al. Diabetes Obes Metab. 2023;25:2634-2641.5. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2026; 0:1–7 https://doi.org/10.1111/dom.70783; SmPC orforglipron FDA

- 6 STEP DI TITOLAZIONE MENSILI
- Dosaggio della terapia in compresse (in arrivo in Italia) **diverso** da quello in capsule

PROGRAMMA: OASIS

Semaglutide Orale



-17%

RIDUZIONE MEDIA DEL PESO[1]

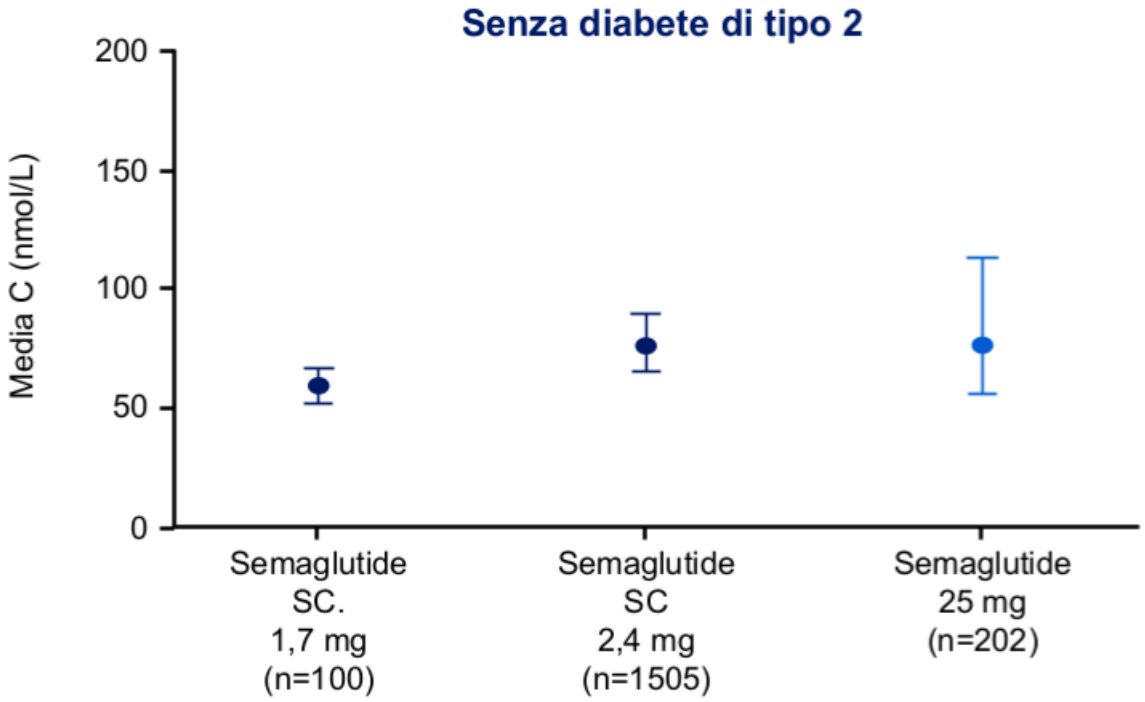
-22%

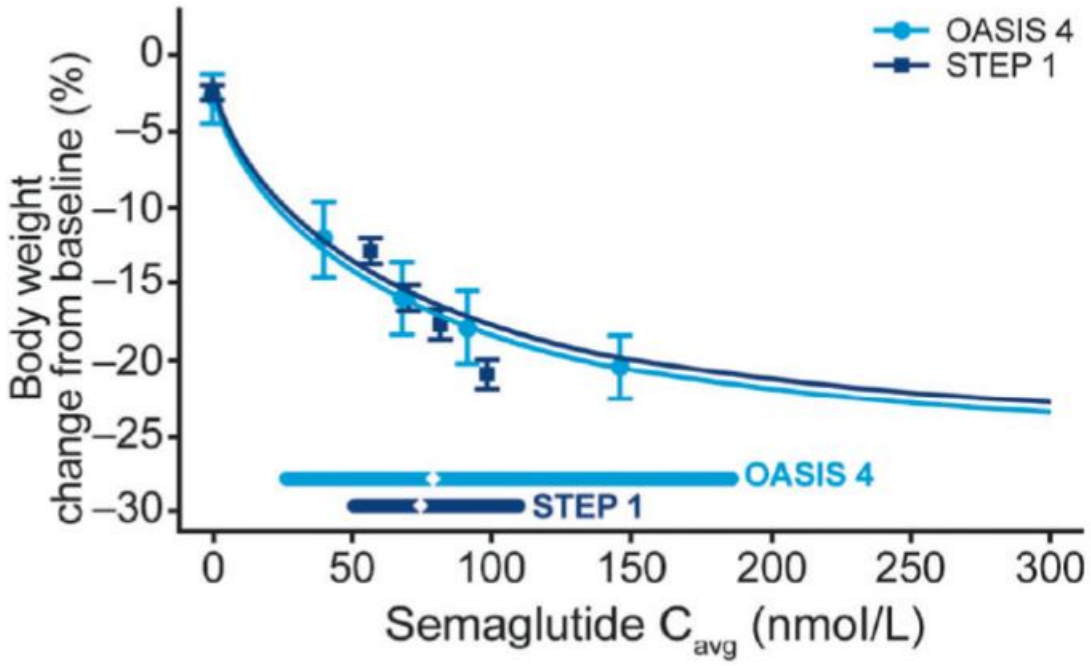
RIDUZIONE MEDIA DEL PESO **IN 1 SU 3 PAZIENTI**[2]

Variazione media percentuale stimata del peso corporeo rispetto al valore di base per i partecipanti nell'intero set di analisi per la stima dell'efficacia.
IMC, indice di massa corporea; IC, intervallo di confidenza; ETD, differenza stimata del trattamento.
1. Wharton S et al. N Engl J Med 2025; 393:1077-1087, 2. Garvey, W. et al . Obes Facts 2026; 19(supplemento 1):1-661 DOI:10.1159/000551826

PROGRAMMA: OASIS

Semaglutide Orale

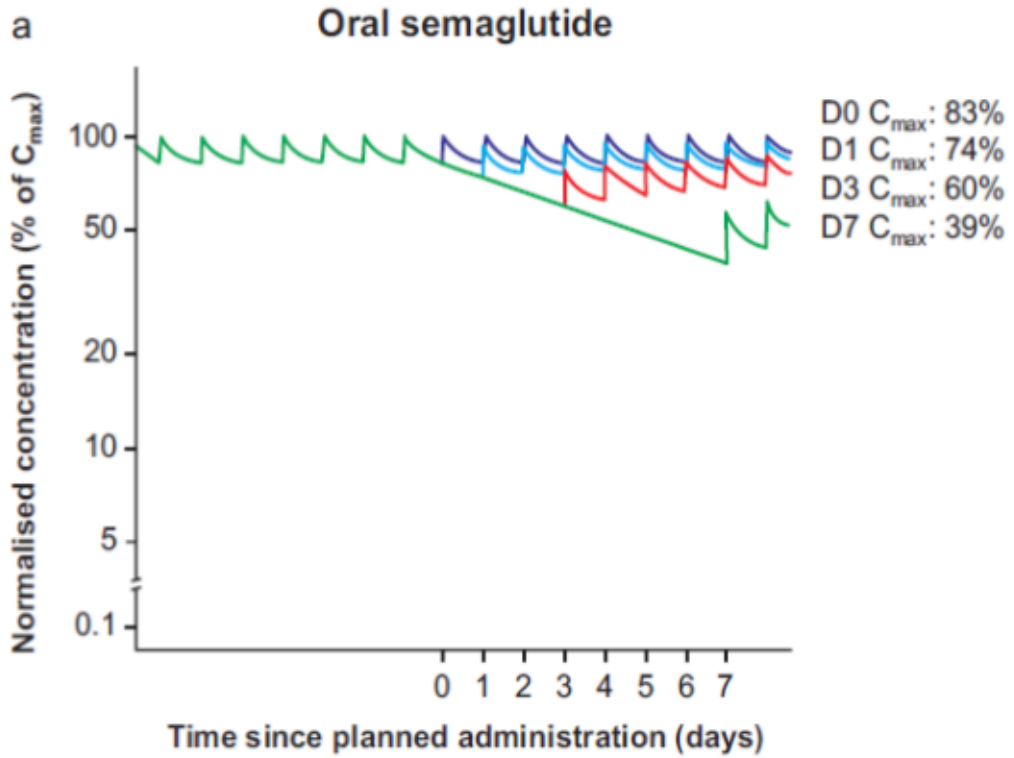




V Rune Vlig Overgaard et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2026

Oltre l'80% dei pazienti trattati con semaglutide 25 mg nello studio OASIS 4 ha raggiunto **livelli di esposizione pari a semaglutide sc 2,4 mg**

Università degli Studi di Ferrara



V Rune Viig Overgaard et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2026

Dose dimenticata
Se una dose viene dimenticata, questa deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta il giorno successivo.

Semaglutide compresse ha mostrato un **calo dell'esposizione ≥50% dopo ben 7 dosi mancate***.

Grazie alla sua minore sensibilità alle dosi dimenticate e alla maggiore emivita, Semaglutide compresse potrebbe avere **maggiore praticità clinica** rispetto ad altre terapie a base di GLP-1 RA

Il Triplo agonismo Iniettivo: Retatrutide

STUDIO TRIUMPH-1 (NEJM) • FASE 3 N 2339

Target Epatico

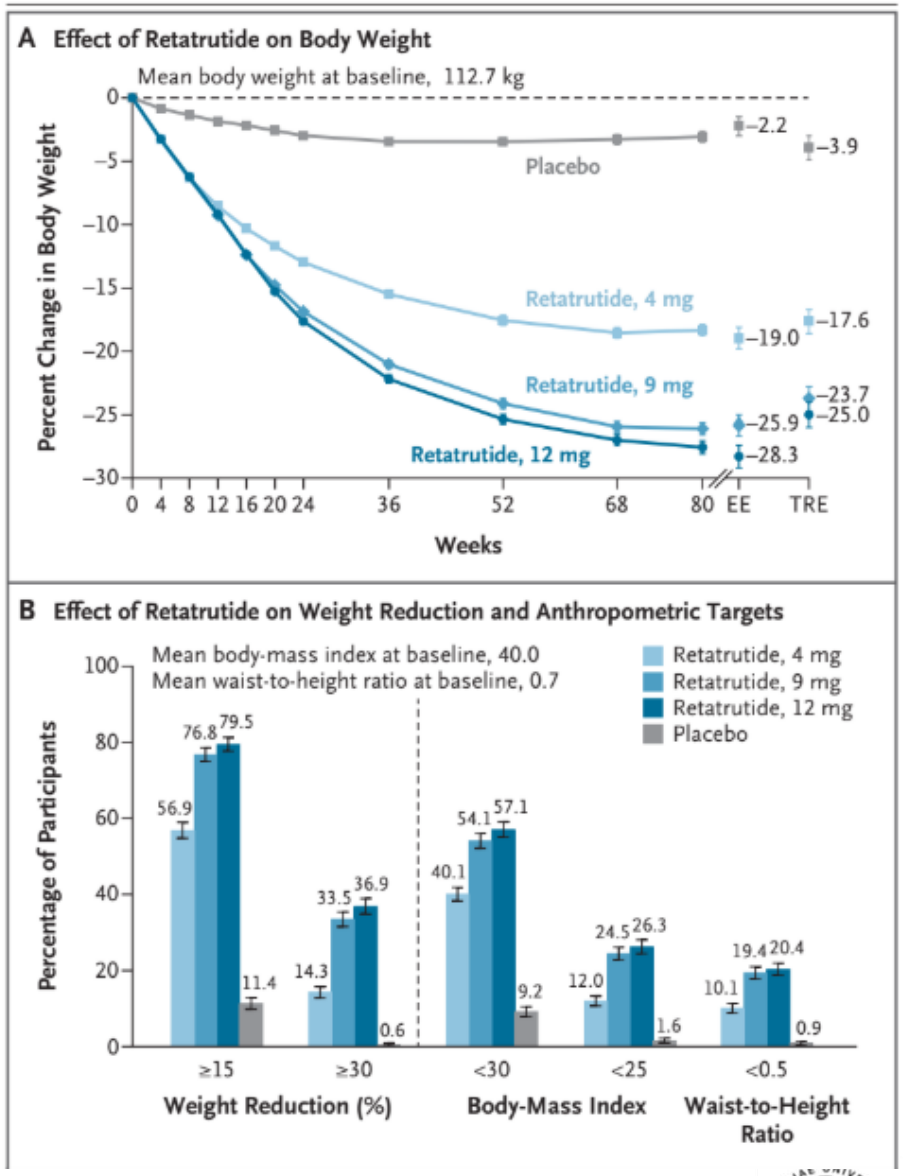
L'aggiunta del recettore del glucagone stimola la lipolisi epatica e potrebbe avere effetti termogenici (calo ponderale fino a **-30,3%** a 104 settimane nell'efficacy estimand).

Risoluzione delle Complicanze

-61,6% del dolore in gonartrosi (WOMAC) e **-57,3%** degli eventi AHI nell'apnea ostruttiva notturna.

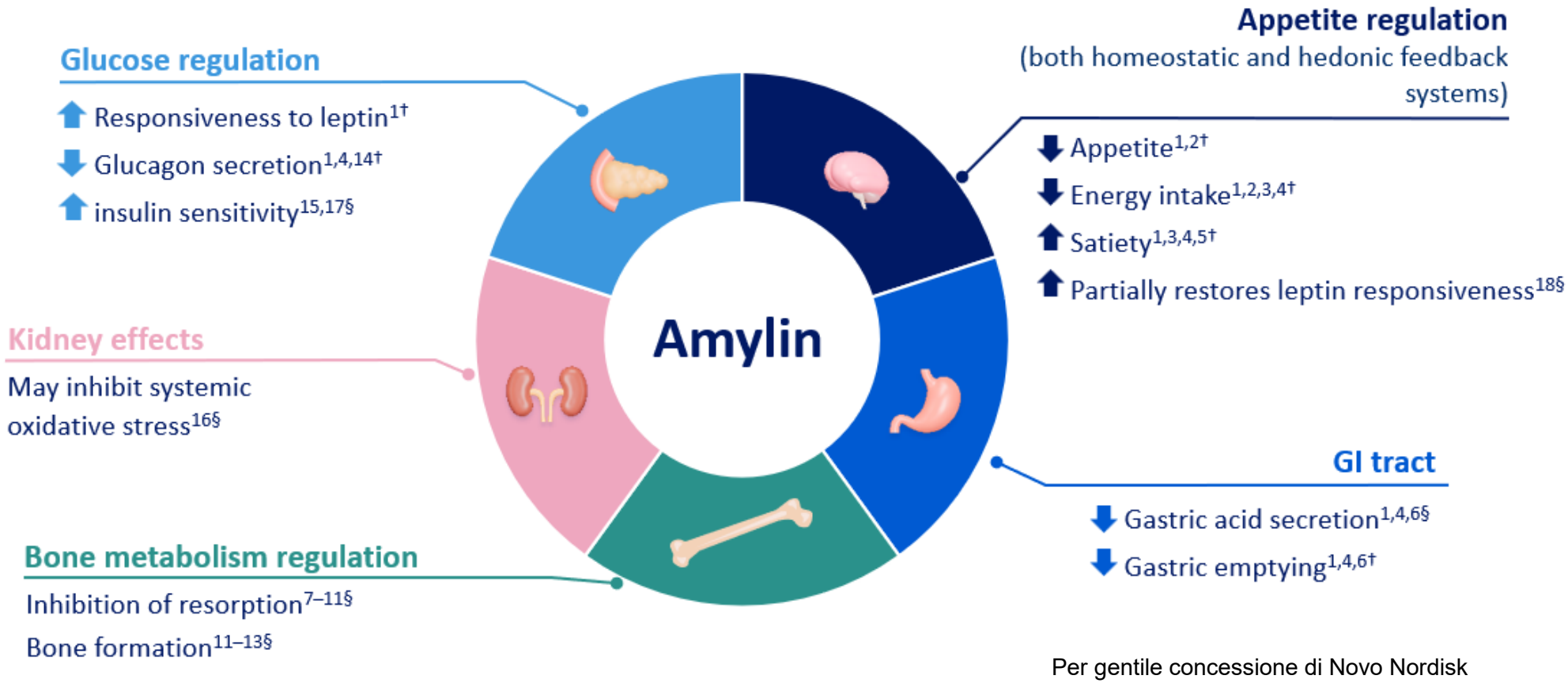
Approccio Treat-to-Target

Oltre il **36%** dei pazienti perde >30% del peso; la dose da 4 mg offre già un calo del ~19% con ottima tollerabilità (minima dose efficace).



Jastreboff et al. New Eng. J. Of Med. 2026

L’asse dell’amilina: CagriSema e Zenagamtide



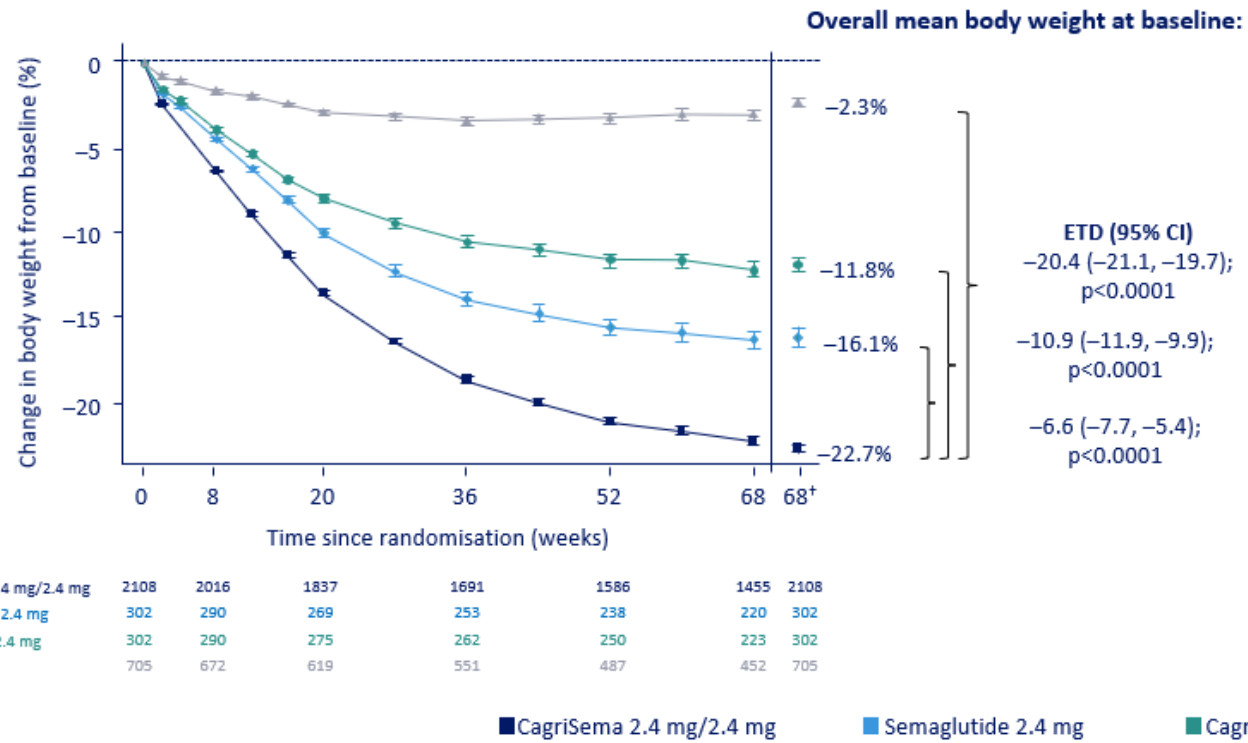
Per gentile concessione di Novo Nordisk

PROGRAMMA REDEFINE-1 • FASE 3

CagriSema (Cagrilintide + Semaglutide)

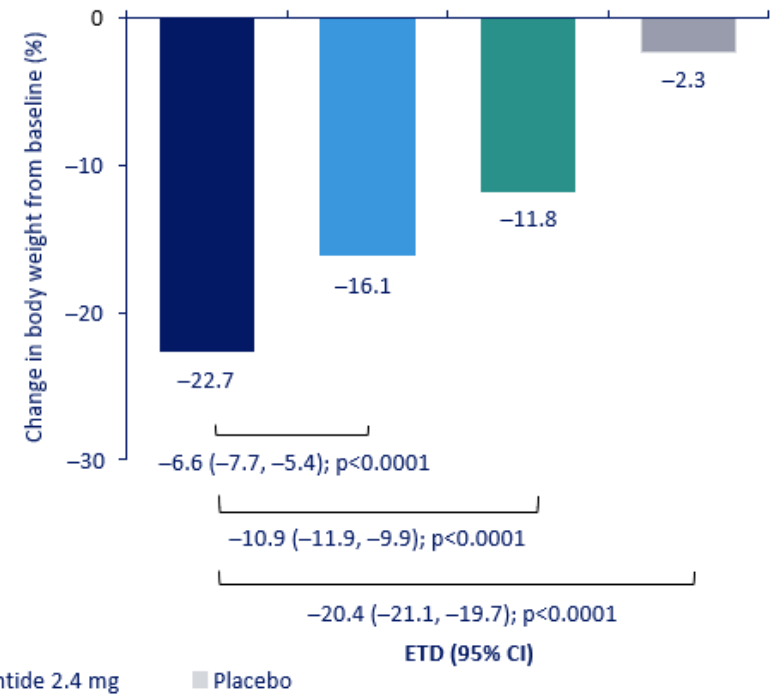
REDEFINE 1

Change in body weight over time



CagriSema 2.4 mg/2.4 mg	2108	2016	1837	1691	1586	1455	2108
Semaglutide 2.4 mg	302	290	269	253	238	220	302
Cagrilintide 2.4 mg	302	290	275	262	250	223	302
Placebo	705	672	619	551	487	452	705

Percentage change in body weight at week 68



CagriSema 2.4 mg/2.4 mg Semaglutide 2.4 mg Cagrilintide 2.4 mg Placebo

Observed data are from the on-treatment period; error bars are +/- standard error of the mean. Estimated means, ETDs and corresponding CIs are for the trial product estimand. Lower panel shows numbers of participants contributing to the mean.
[†]Estimated means.
CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.
Garvey WT et al. New Engl J Med 2025; 14;393(7):635-647

Università degli Studi di Ferrara

PROGRAMMA REDEFINE-1 • FASE 3

CagriSema (Cagrilintide + Semaglutide)

~22.7% Calo
Ponderale Medio (68 sett.)

Traguardi Ponderali Avanzati (>20%)

Il **60% dei pazienti** trattati con CagriSema raggiunge una perdita di peso superiore o uguale al **20%** del proprio peso corporeo.

Duplice meccanismo centrale

L'associazione dell'amilina (cagrilintide) potenzia la soppressione dell'appetito per vie non-GLP-1, portando oltre il 50% dei soggetti a uscire dal range di obesità (BMI< 30).

TAKE-HOME CLINICO

Sinergia Incretina-Amilina

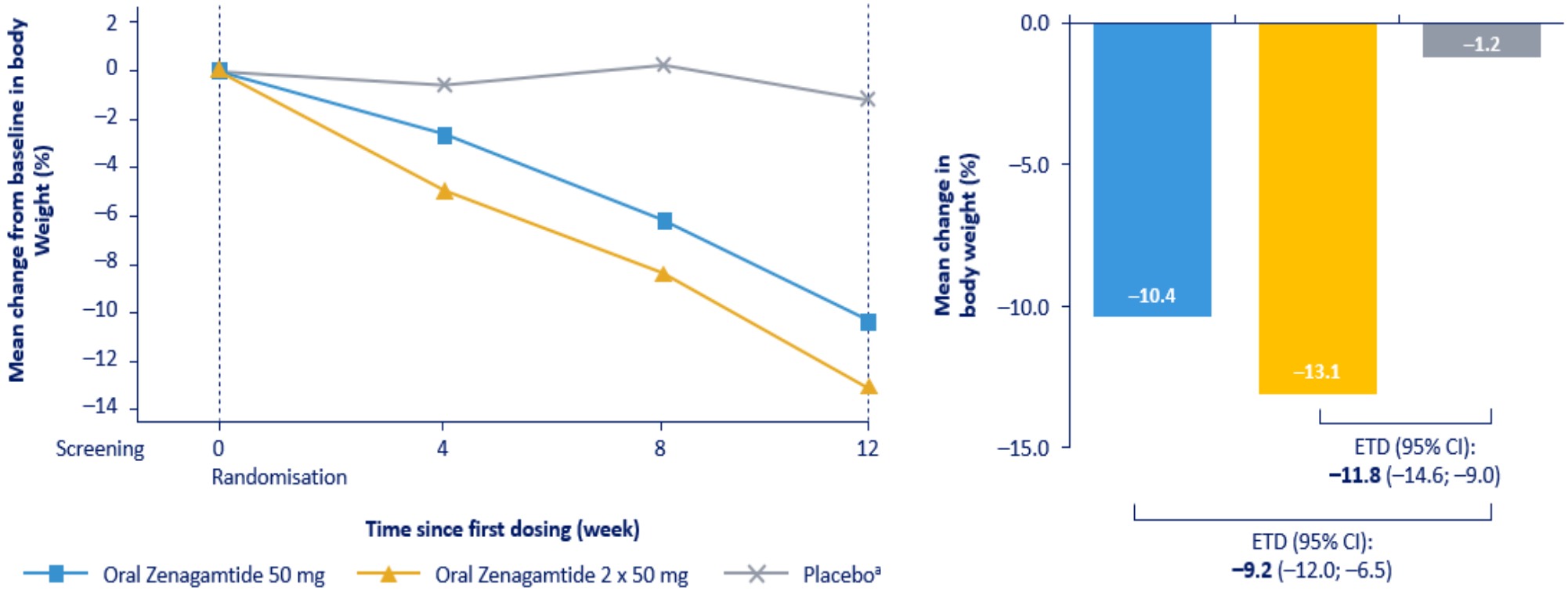
Risultati solidi nel programma REDEFINE: oltre il 23% dei pazienti che superano persino il muro del 30% di calo ponderale.

Durata: 68 settimane — **S.C. Settimanale**

PROGRAMMA AMAZE

Zenagamtide

Parts C1 and C2 - Exploratory PD endpoint



*Full analysis set: all randomised participants. Vertical lines represent first and last dosing of Zenagamtide. *Placebo group (n=12) includes four participants from Part D.*
CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; SD, standard deviation

NCT06064006) Phase II clinical trial

PROGRAMMA AMAZE

Zenagamtide

~13.1%

Calo Ponderale Medio

Registrato già a 12 settimane di trattamento orale/S.C.

0%

Impatto Ipoglicemico

Nessun rischio di ipoglicemia in soggetti non diabetici



Calo ponderale rapido in assenza di Plateau Precoce

La curva di perdita peso mostra un trend discendente continuo senza la stabilizzazione precoce tipica della monoterapia.

PROGRAMMA SYNCHRONIZE

SURVODUTIDE

SYNCHRONIZE (OBESITÀ)

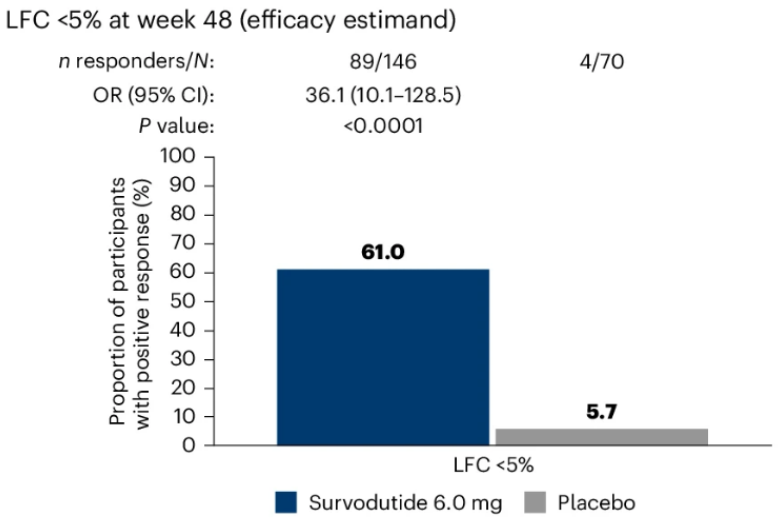
~17% di calo ponderale

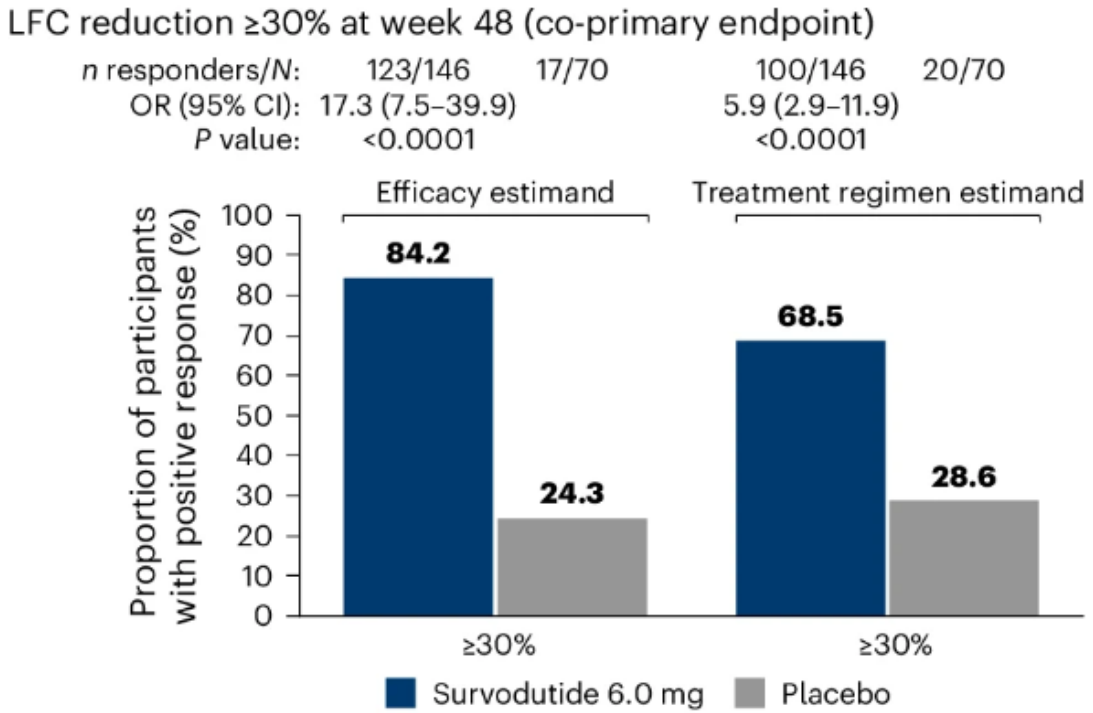
Il recettore del glucagone incrementa il dispendio energetico oltre alla sazietà mediata dal GLP-1.

SYNCHRONIZE MASLD

~83% di risoluzione MASH

Miglioramento epatico senza peggioramento della fibrosi. Azione diretta sul metabolismo lipidico del fegato.





Le Roux et al. *N Engl J Med*. 2026

Università degli Studi di Ferrara

Maritide: verso dosaggi mensili

Maridebart cafraglutide
(MariTide)

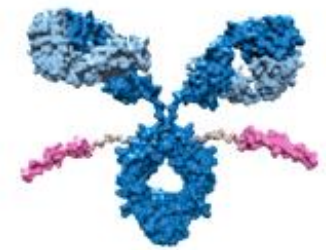
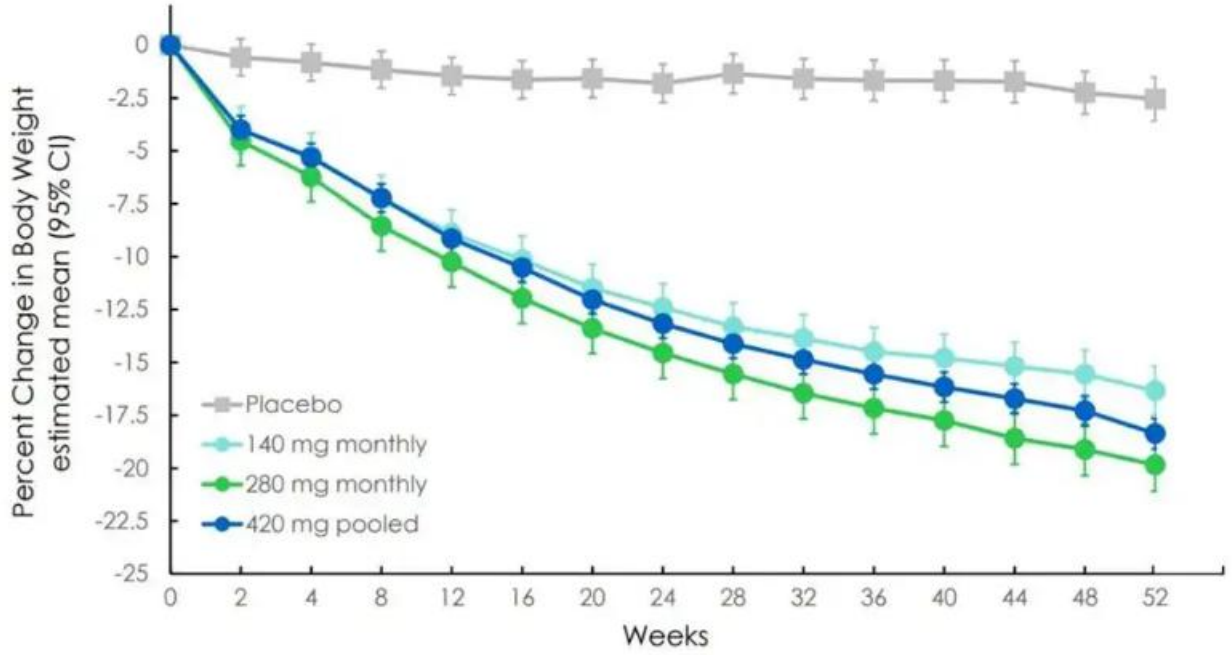


Exhibit 4: MariTide Ph2 weight-loss efficacy data in non-diabetic patients

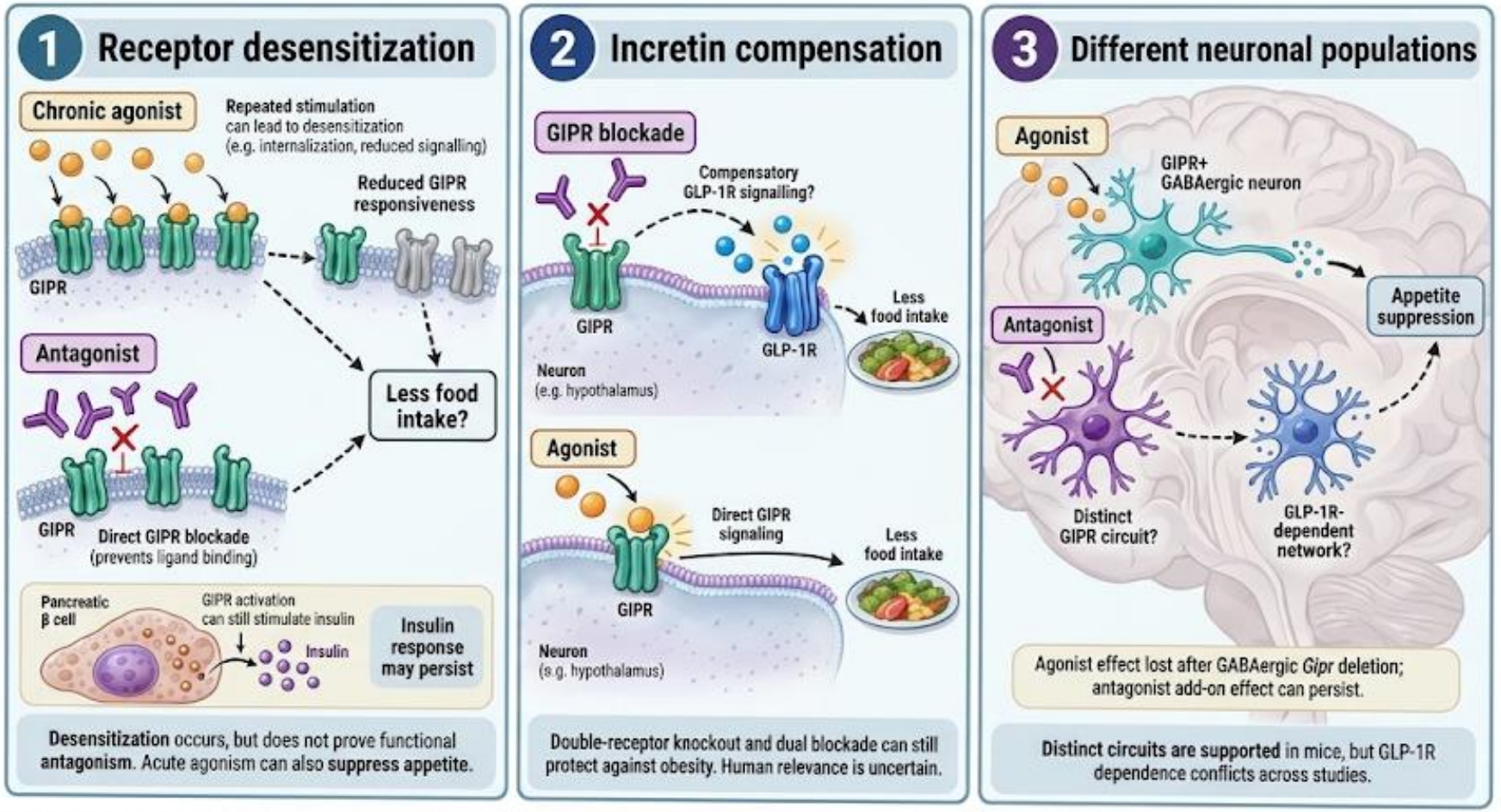


- Molecola innovativa con somministrazione mensile
- IgG anti GIP + GLP1RA coniugati tramite un ponte peptidico
- Effetti GI lievi vanno rapidamente incontro a tolleranza
- Titolazione in 8 step
- Efficacia similare a Tirzepatide secondo dati preliminari e differenza di calo ponderale MINIMA anche nei pazienti con DMT2
- Lo spegnimento del segnale GIP consente di amplificare il calo ponderale mediante effetti periferici ma **in particolar modo centrali**

Maritime 1

Why Can Both GIPR Agonism and Antagonism Reduce Food Intake?

Three proposed mechanisms | Predominantly preclinical evidence



The hypotheses may coexist. None fully resolves the paradox.

Adapted from Davies I, et al, *Annu Rev Nutr* 2026

Università degli Studi di Ferrara

PROGRAMMA MARITIME • FASE 2/3

MariTide (AMG 133 / Maridebart Cafraglutide)

Architettura Bipolare Unica

Anticorpo monoclonale **antagonista del recettore GIP** coniugato covalentemente a due peptidi **agonisti del GLP-1**.

Somministrazione Mensile (Long-Acting)

Emivita plasmatica estesa (circa 21 giorni) che consente iniezioni sottocutanee **mensili o bimestrali**, rivoluzionando la compliance terapeutica.

Durabilità Post-Sospensione

I dati preliminari evidenziano una straordinaria persistenza del calo ponderale fino a 150 giorni dopo l'ultima somministrazione.

~19.9% Calo
Ponderale a 52 Settimane

TAKE-HOME MESSAGE

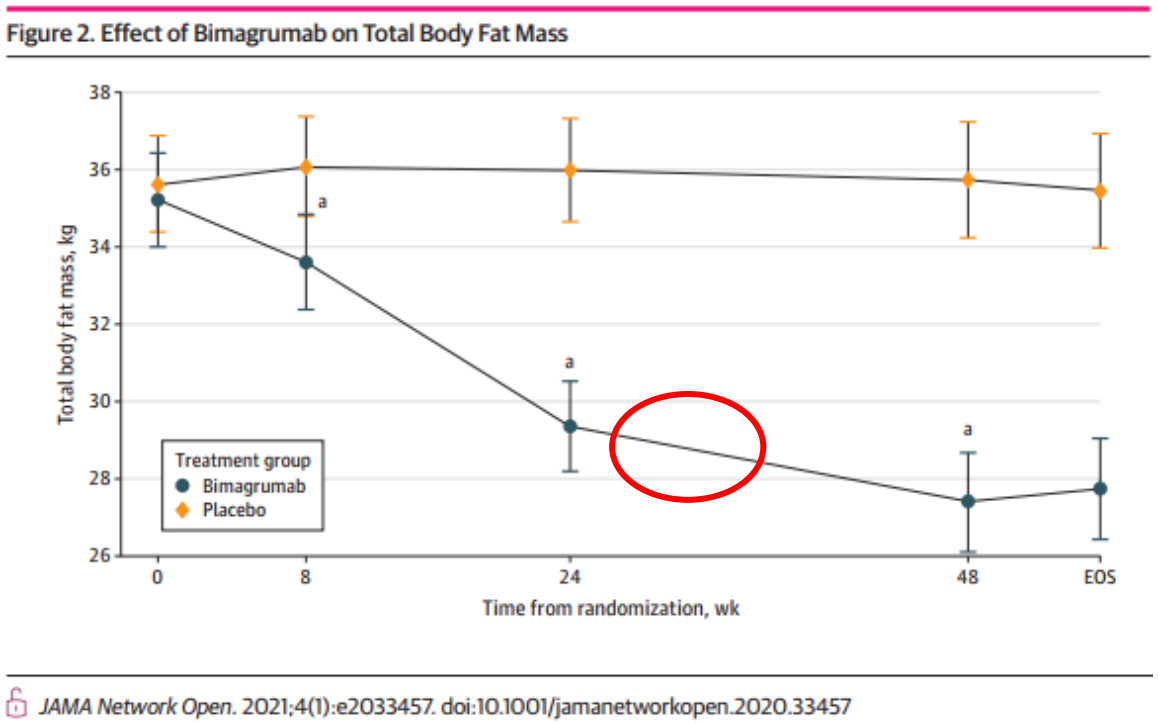
Coniugato Anticorpo-Peptide

Supera il concetto della puntura settimanale, garantendo un calo fino al 19.9% nei pazienti con obesità e un controllo metabolico prolungato nel tempo.

Frequenza: Mensile GIPR-Antag / GLP-1R-Ag

Università degli Studi di Ferrara

Bimagrumab: protezione muscolare



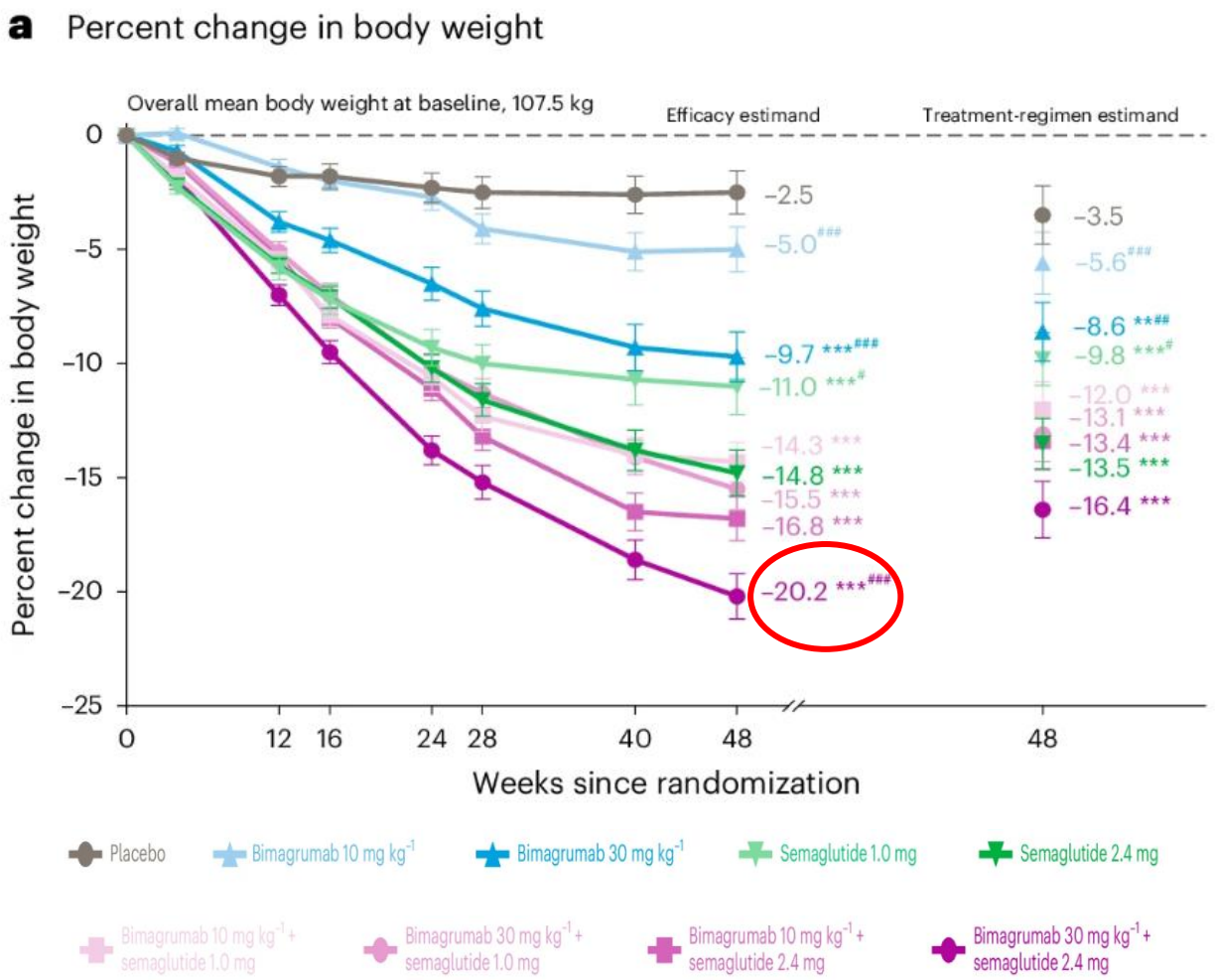
Heymsfield et al. *JAMA Netw Open*.2021

Anticorpo anti ActRIIa/b

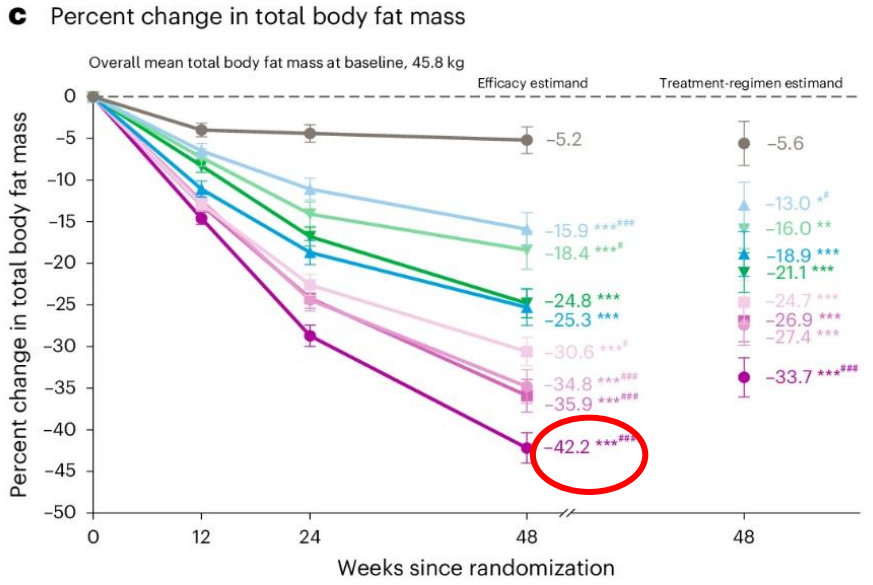
Studio di Fase II, risultati a 48 settimane:

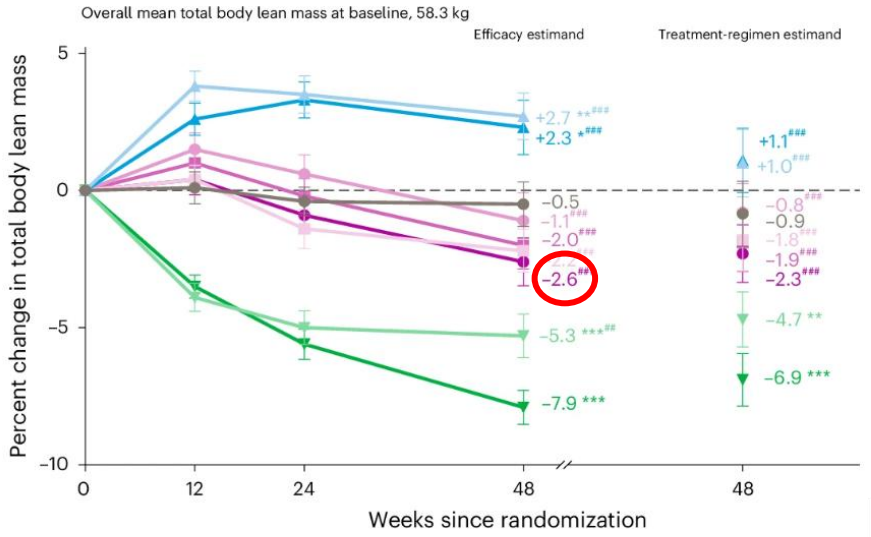
- Riduzione della FM del 20,5% (-7,49 kg) vs 0,5% (-0,18 kg) del gruppo placebo;
- Incremento della FFM del 3,6% (+1,70 kg) vs perdita dello 0,8% (-0,4 kg) del placebo;
- riduzione del peso corporeo del 6,5% (-5,90 kg) + calo della circonferenza vita di 9,0 cm vs variazioni minime del placebo;
- HbA1c ridotta del 0,76 % vs + 0.4% del placebo;
- Sicurezza: Gli eventi avversi più comuni associati al bimagrumab sono stati diarrea lieve e spasmi muscolari.

Bimagrumab: protezione muscolare



Believe, Nat. Med. 2026





EFE 2026

Università degli Studi di Ferrara

STUDIO BELIEVE • FASE 2 (NATURE MEDICINE)

Bimagrumab + Semaglutide

Blocco dell'Asse Miostatina / Activina

Anticorpo monoclonale che blocca i recettori ActRIIA/B sul muscolo scheletrico, eliminando il freno ipertrofico e stimolando la lipolisi adipocitaria.

Farmacoterapia della Sarcopenia

Mentre la monoterapia con GLP-1 consente unariduzione di massa magra del **25-40%**,, la combinazione con Bimagrumab riduce la perdita di lean mass a solo il **2.9%**

Efficacia Ponderale Totale

Riduzione del peso complessivo fino al **22% a 72 settimane**, con un abbattimento del grasso viscerale del **58.2%**.

Bimagrumab sembra risolvere il più grande limite delle incretine: dimagrire senza distruggere il muscolo, prevenendo l'obesità sarcopenica nel paziente fragile o anziano.

Studio: BELIEVE

«…180 adults aged 70 years and older meeting the criteria for sarcopenia, there was **no statistically significant difference in improvement in physical function between bimagrumab vs placebo**. Participants who received bimagrumab had increased lean body mass and reduced fat mass vs placebo.»

D. Rooks et al. JAMA Net. Op.

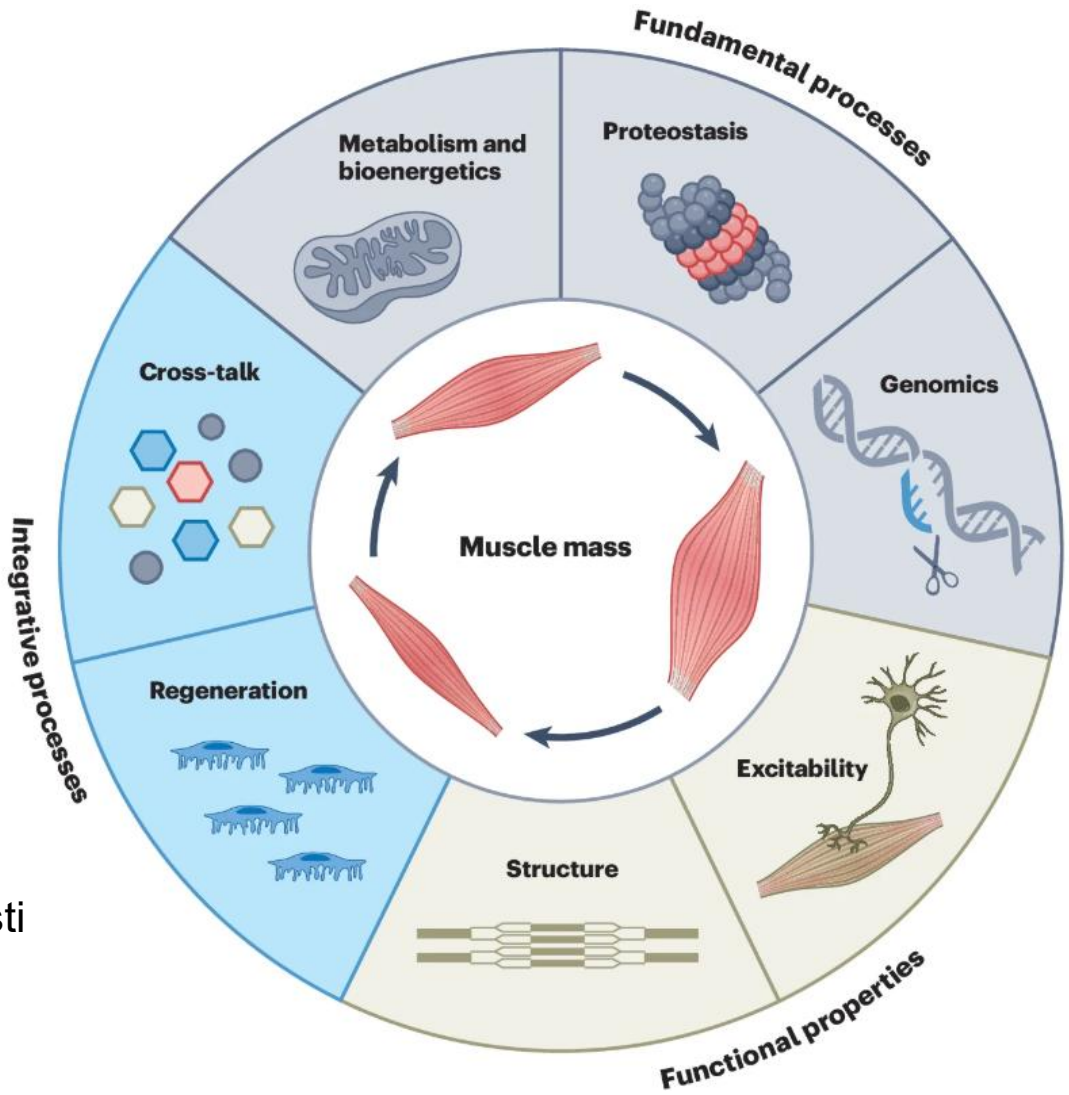
Meccanismi d'azione di Bimagrumab:

1 - Inibizione del sistema ubiquitina-proteasoma (MuRF1/MAFbx)

2 - Incremento di miogenesi + cellule satelliti e differenziamento mioblasti

3 - Aumento della lipolisi

The hallmarks of skeletal muscle health



Nat Metab. 2026

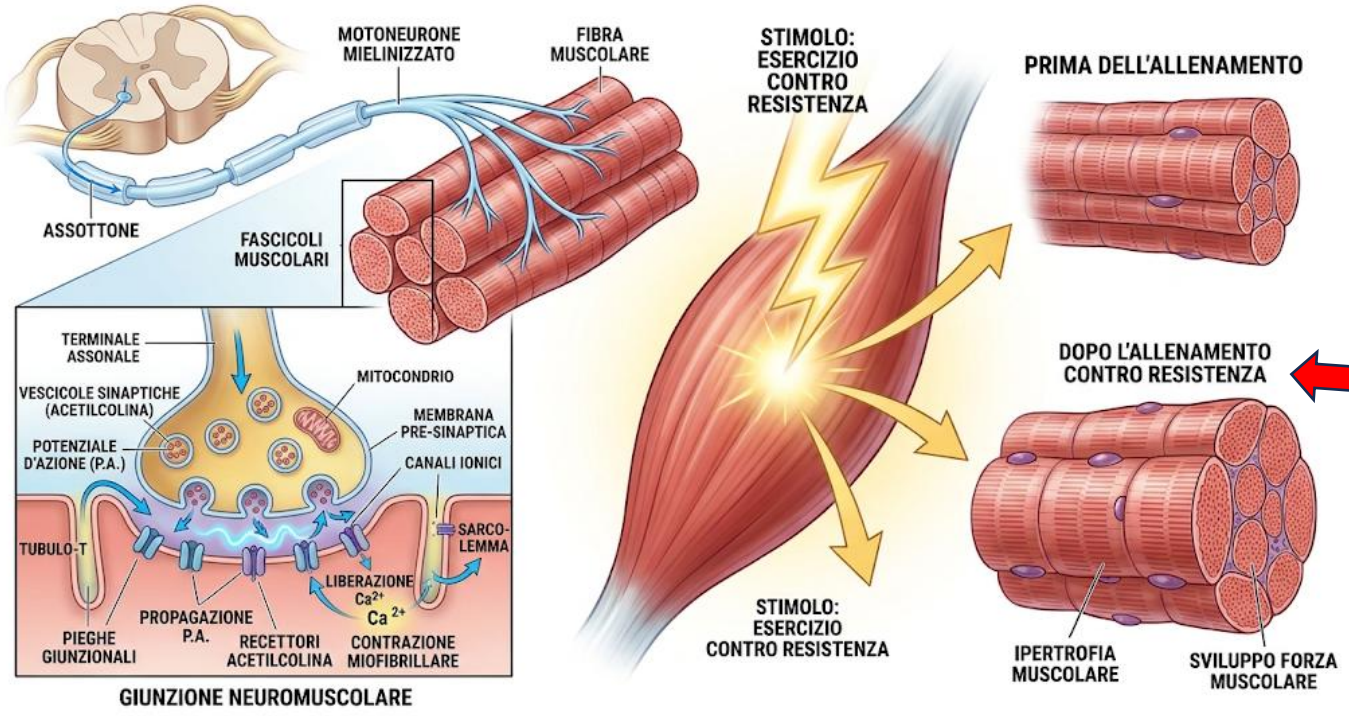
Università degli Studi di Ferrara

Adattamento neurale?

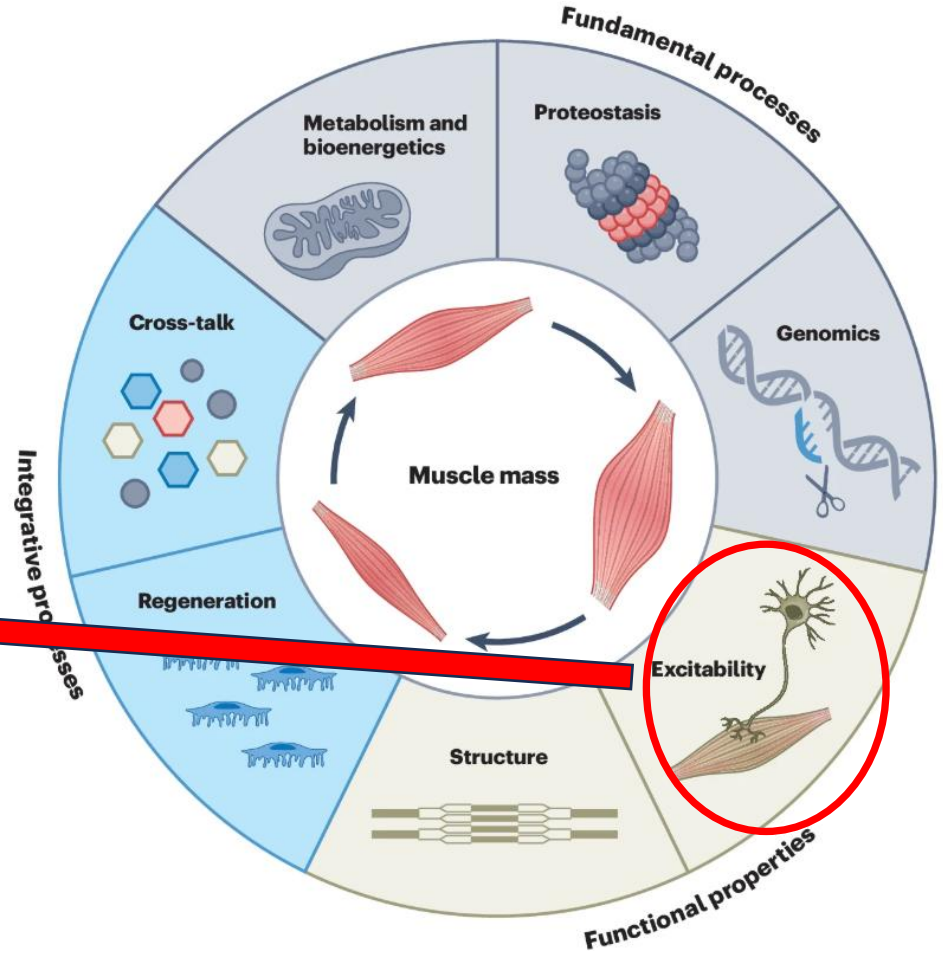
→ Eccitabilità di corteccia motoria, via cortico-spinale e motoneuroni spinali

→ Frequenza di scarica, reclutamento e sincronizzazione delle U motorie (Fibre tipo IIa)

W. Rong et al. Nature 2025



The hallmarks of skeletal muscle health



Nat Metab. 2026

Università degli Studi di Ferrara

FRONTIERE PRECLINICHE E TRANSLATIONAL • NEXT-GEN PIPELINE

Nuovi Orizzonti: Bioenergetica, Genetica e Poli-Agonismo

Anti-Sarcopenia & NAD+

Attivatori NAMPT

Potenziano l'enzima di recupero del **NAD+ intracellulare**: attivano le sirtuine (SIRT1/3), promuovono la biogenesi mitocondriale e contrastano l'atrofia muscolare.

Extra-Target

Quadrupli e Quintupli Agonisti

Oltre a GLP-1/GIP/GCG, integrano **PYY (Y2R)** e **Amilina** (sazietà centrale senza nausea), **FGF21** (termogenesi) o **IGF-1** (trofismo muscolare).

Attivatore AMPK

ATX-304 (Uncoupler)

Agisce come **"exercise mimetic"** orale: attiva direttamente l'**AMPK** e induce un lieve disaccoppiamento mitocondriale, bruciando grassi e glucosio senza toccare l'appetito.

Silenziamento INHBE / ALK7

siRNA Metabolici

Degradano l'mRNA epatico di **INHBE (Activina E)** o del recettore **ALK7**: sbloccano la lipolisi selettiva del grasso viscerale (1-2 dosi/anno), preservando il muscolo.

ECOSISTEMA TERAPEUTICO INTEGRATO E FISIOPATOLOGIA DI PRECISIONE DELL'OBESITÀ

1. NUTRIZIONE CLINICA & SUPPLEMENTAZIONE

- **Target proteico personalizzato:** 1.2–1.6 g/kg/die (leucine trigger)
- **Nutraceutica mirata:** gestione carenze e sarcopenia
- **Timing nutrizionale:** frazionamento proteico in corso NuSH

RISCHIO DI SARCOPENIA & MYOSTEATOSIS

- **Farmacoterapia anti-catabolica:** inibitori ActRIIA/B (Bimagrumab), attivatori NAMPT e AMPK, oligoNT, analoghi FGF
- **Terapia nutraceutica:** supporto mitocondriale, EAA, creatina, HMB
- **Monitoraggio:** BIA , DXA, Handgrip, sit to stand

2. SINERGIE ENDOCRINE & ORMONALI

- **Diagnostica:** esclusione cause endocrine secondarie
- **UOMO — TRT:** ipogonadismo e anabolismo muscolare
- **DONNA — TOS:** cross-talk ipotalamico TOS + GLP-1RA

3. ESERCIZIO FISICO & MOVIMENTO

- **Forza :** stimolo meccanico ipertrofico
- **Cardio Z2 & Snacks:** flessibilità metabolica e GLUT4
- **Test mirati:** personalizzazione dell'esercizio
- **Periodizzazione:** gestione carichi e prevenzione infortuni

OBESITÀ

4. TERAPIA MEDICA & COMORBIDITÀ

- **Terapia NuSH:** GLP-1, GIP, Glucagone, Amilina
- **Cardio-Nefro-Metabolica:** target MACE, HFpEF, CKD, OSA, MASH
- **Treat-to-Target:** minima dose efficace e titolazione
- **Deprescrizione:** rimodulazione antipertensivi

5. SALUTE MENTAL, SONNO & PSICHE

- **Fenotipizzazione:** screening BED ed Emotional Eating
- **CBT e psicoterapia:** supporto post-soppressione "food noise"
- **Farmacovigilanza:** eventuale switch da psicofarmaci obesogeni

6. MODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE

- **Disbiosi metabolica:** ↑ **Firmicutes** / ↓ **Bacteroidetes**
- **Barriera mucosa:** ristorazione **Leaky Gut** (ZO-1/occludina)
- **Flogosi sistemica:** abbattimento **Endotossiemia** (LPS-TLR4)
- **Cross-talk:** ripristino **SCFA (butirrato)** e *A. muciniphila*

7. CHIRURGIA BARIATRICA E METABOLICA

- **Procedure:** Sleeve Gastrectomy, RYGB, OAGB
- **Integrazione:** terapia VLEKT/NuSH pre-op o per
- weight regain
  Follow-up long-term: prevenzione malassorbimento e sarcopenia

Università degli Studi di Ferrara

Grazie per l’attenzione!











Università degli Studi di Ferrara