

IL TEMA

Consumo di uova e salute a lungo termine:
non è (solo) questione di colesterolo

L'INTERVISTA ALL'ESPERTO

Dieta e farmaci agonisti del recettore per il
GLP-1 nella gestione dell'obesità

LA SCHEDA

Il salmone



Direttore Scientifico
Franca Marangoni

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

© **Copyright by**
Nutrition Foundation of Italy

Coordinamento redazionale
Alessandra Della Mura

Redazione
NFI - Nutrition Foundation of Italy
Viale Tunisia 38 - 20124 Milano
Tel. 02 76006271 - 02 83417795
Fax 02 76003514
info@nutrition-foundation.it

Grafica
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1
56121 Pisa
Tel. 050 313011
Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

ISSN 2531-3908 (online)

Edizione digitale - Periodico mensile
Testata iscritta presso il Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione (Pacini Editore Srl, iscrizione n. 6269 del 29/08/2001)

IN QUESTO NUMERO

1 L'EDITORIALE

di Franca Marangoni

2 IL TEMA

a cura della Redazione di AP&B

Consumo di uova e salute a lungo termine: non è (solo) questione di colesterolo

8 L'INTERVISTA ALL'ESPERTO

a cura di Elena Mattioli

Dieta e farmaci agonisti del recettore per il GLP-1 nella gestione dell'obesità

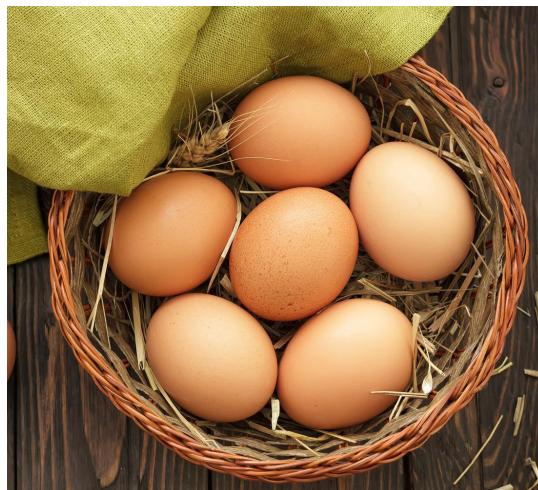
Risponde Enzo Nisoli

15 LA SCHEDA

Il salmone



OPEN ACCESS
La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi noncommerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>



L'EDITORIALE

di Franca Marangoni
Direttore Scientifico AP&B

L'Intervista di questo numero di AP&B affronta un tema di grande attualità. Enzo Nisoli, Professore ordinario di farmacologia all'Università di Milano, ci introduce ai farmaci che stanno rivoluzionando il trattamento dell'obesità: gli agonisti del recettore per il GLP-1 e GIP. Nati come antidiabetici, i cosiddetti "peptidi incretinici" hanno mostrato un'efficacia senza precedenti nella riduzione del peso corporeo e nel miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare.

L'analisi dell'Esperto è ad ampio raggio e comprende anche gli aspetti, inizialmente meno considerati, che sono pure importanti per la salute dei pazienti. Come il rischio di perdere massa muscolare insieme a quella grassa, che è reale e può essere rilevante, specie per alcune categorie di persone. La terapia farmacologica non può dunque prescindere da un approccio strutturato, basato anche su un adeguato apporto nutrizionale (di proteine, ma non solo) associato all'esercizio fisico. In pratica, la dieta è l'alleato del trattamento farmacologico necessario per assicurare uno stato di salute ottimale anche con il dimagrimento.

I contenuti del Tema invitano invece a guardare oltre i pregiudizi su un alimento base della nostra alimentazione, l'uovo. Le raccomandazioni che per decenni sono state di limitare il consumo di uova per i possibili rischi legati al contributo ai livelli di colesterolo, sono smentite dall'ampia letteratura scientifica, che conferma che l'apporto di colesterolo alimentare non è correlato in modo chiaro con un aumento del colesterolo LDL (un importante fattore di rischio cardiovascolare). Studi recenti, che hanno approfondito il ruolo della colina contenuta nell'uovo e del suo metabolita TMAO, che in passato è stato indicato come potenziale fattore causale di rischio cardiovascolare, forniscono risultati rassicuranti al proposito, non mostrando aumenti significativi di TMAO nella popolazione generale in seguito al consumo di uova. Al contrario, emerge un potenziale ruolo protettivo di questi alimenti nei confronti della funzione cognitiva: il loro ricco contenuto di colina sembra infatti associato a una riduzione del rischio di demenza di Alzheimer e a un rallentamento del declino cognitivo fisiologico con l'età.

Buona lettura!

IL TEMA

a cura della Redazione di AP&B

Consumo di uova e salute a lungo termine: non è (solo) questione di colesterolo

Il dibattito scientifico sul consumo di uova è stato storicamente dominato dal loro contributo all'apporto giornaliero di colesterolo, negli anni in cui si attribuiva una significativa importanza al ruolo del colesterolo alimentare nella definizione dei livelli circolanti, e quindi del rischio cardiovascolare. Oggi le linee guida per una sana alimentazione, così come quelle per la prevenzione cardiovascolare, hanno riconsiderato la correlazione tra la componente lipidica della dieta e la colesterolemia, ridimensionando il possibile impatto al proposito delle fonti alimentari di colesterolo.

Ma non solo. La ricerca più recente ha aperto un nuovo capitolo nella valutazione dell'impatto delle uova sulla salute, spostando l'attenzione sul loro contenuto di nutrienti (proteine soprattutto e lipidi) e di altri composti bioattivi, e in particolare sulla colina e sul suo metabolita, l'ossido di trimetilammina (TMAO). La colina, infatti, è un nutriente centrale per la fisiologia umana: partecipando alla sintesi dei fosfolipidi che costituiscono le membrane cellulari ne assicura la struttura e l'integrità, è coinvolta nei processi di metilazione fondamentali per moltissime funzioni fisiologiche e nella produzione dell'acetilcolina, responsabile della trasmissione nervosa a livello sia centrale che periferico.

Tuttavia, la sua conversione in TMAO da parte del microbiota intestinale è stata inizialmente associata a un possibile aumento del rischio cardiovascolare, del quale lo stesso TMAO rappresenta un marcatore, alimentando nuove preoccupazioni sui potenziali effetti cardiometabolici delle uova, che sono tra gli alimenti più ricchi di colina (v. Tabella).

Infatti, l'interesse per il TMAO deriva dai risultati di alcuni studi osservazionali, che ne avevano suggerito una relazione con l'aumento del rischio cardiovascolare, generando interrogativi sul ruolo delle uova nel modularne i livelli. Elevate concentrazioni di TMAO sono state associate ad aterosclerosi, disfunzione endoteliale, iperreattività piastrinica, trombosi, eventi cardiovascolari in generale.

Si tratta di un prodotto metabolico derivato da precursori contenuti negli alimenti attraverso un processo che coinvolge il microbiota intestinale e il fegato: la dieta fornisce precursori come la colina, la betaina (nota anche come trimetilglicina) e la L-carnitina, che vengono appunto metabolizzati dal microbiota intestinale per generare la trimetilammina che, a sua volta, entrata nel circolo sanguigno, raggiunge il fegato, dove viene ossidata dall'enzima flavina monossigenasi 3 (FMO3) a TMAO (v. Figura).

Contenuto di colina in alcuni alimenti di origine animale e vegetale (mg/100g)	
Tuorlo d'uovo	680
Uovo intero	250
Manzo magro	105
Salmone	90
Petto di pollo	70
Merluzzo	65
Arachidi	52
Broccoli	40
Spinaci	20
Latte intero	15

Sebbene i livelli di TMAO siano associati al rischio cardiovascolare, è importante notare che la causalità del rapporto tra TMAO e salute umana è controversa e ancora oggetto di indagine. Infatti, il consumo di pesce, che è l'alimento che ne contiene le concentrazioni più elevate, non mostra alcuna correlazione positiva con il rischio cardiovascolare. Inoltre, alcuni studi di intervento randomizzati non hanno dimostrato un effetto significativo dell'assunzione di uova sui livelli circolanti di TMAO nel lungo termine. In pratica, la letteratura più recente permette una lettura più articolata della relazione colina-TMAO.

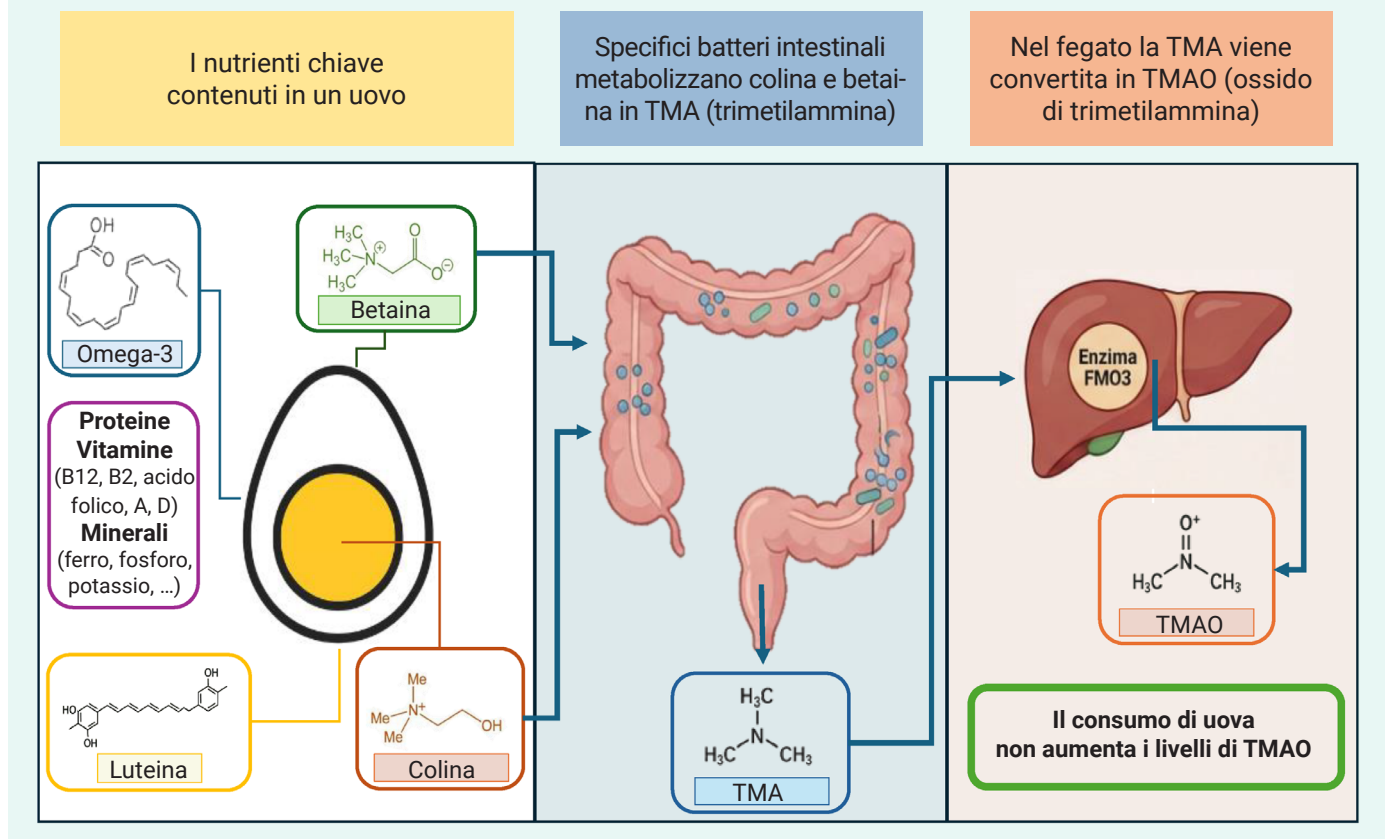
Colina e TMAO: una relazione diretta?

Fornisce elementi interessanti una recente metanalisi dei dati di sei studi clinici randomizzati e controllati, condotta con l'obiettivo di valutare l'effetto complessivo del consumo di uova sui livelli circolanti di betaina, colina e TMAO. In generale, i risultati combinati degli studi non hanno mostrato alcuna relazione significativa tra numero di uova e livelli circolanti di questi metaboliti. L'effetto nullo complessivo, tuttavia, riflette una notevole variabilità tra i diversi studi inclusi per quanto riguarda la colina e la betaina; più affidabile invece (anche sulla base della bassa eterogeneità degli studi) è apparso il dato dell'assenza di relazioni tra livelli di assunzione di uova e di TMAO circolante.

In sostanza, l'esame della letteratura produce indicazioni rassicuranti: il consumo di uova non aumenterebbe i livelli plasmatici di TMAO nella popolazione generale, né causerebbe variazioni significative di colina o betaina. Ci sono però delle eccezioni, che riguardano gli adulti oltre i 45 anni e le donne con sindrome metabolica o obesità; in questi casi si osserva un incremento dei livelli circolanti di colina. Questa osservazione suggerisce che lo stato metabolico e l'età possono essere fattori determinanti nella risposta alla colina derivata dalle uova.

Nella popolazione generale, invece, la meta-regressione ha addirittura rivelato un'associazione negativa, e quindi favorevole, tra il numero di uova consumate e i livelli circolanti di colina e betaina. Questo risultato controintuitivo va probabilmente interpretato con cautela: le possibili motivazioni alla base non sono chiare e l'ipotesi formulata dagli autori e cioè che possano entrare in gioco meccanismi di feedback regolatorio o la saturazione dei processi responsabili dell'assorbimento dei metaboliti sono al momento speculative.

Alimentazione e attività fisica per i pazienti in terapia con GLP-1 per il calo ponderale. Il piano MEAL



Grassi saturi vs. colesterolo alimentare e lipidi plasmatici

Se l'impatto sul TMAO sembra essere complessivamente trascurabile, resta comunque da valutare, secondo alcuni ricercatori, il contributo del colesterolo alimentare per comprendere l'effetto complessivo delle uova sul rischio cardiovascolare. Per decenni, infatti, le uova sono state limitate nelle diete a causa del loro alto contenuto di colesterolo, fino a quando gli effetti di questo lipide di origine alimentare sono stati separati da quelli dei grassi saturi. Proprio su questa separazione si è focalizzato il più recente studio di intervento randomizzato e controllato (Carter et al. 2025), che è stato disegnato specificamente per confrontare diete con diversi apporti di colesterolo e di grassi saturi. Il risultato centrale dello studio è stato inequivocabile: è l'assunzione eccessivamente elevata di grassi saturi, e non quella di colesterolo, ad essere positivamente e significativamente correlata con l'aumento della colesterolemia LDL. In particolare, la dieta a più alto contenuto di colesterolo (ottenuto con un consumo di 2 uova al giorno) ma a più basso tenore di grassi saturi è risultata associata a una riduzione significativa del colesterolo LDL e del colesterolo totale rispetto alla dieta di controllo, che presentava un alto contenuto di grassi saturi, e che prevedeva il consumo di un solo uovo a settimana.

Di fatto, un'analisi più approfondita del profilo lipoproteico ha rivelato implicazioni più complesse. La riduzione del colesterolo, in concomitanza con la dieta più ricca di uova, comportava un aumento della proporzione di particelle LDL più piccole e den-

se, considerate più aterogene. Inoltre, si è osservata una riduzione della sottospecie H4 delle lipoproteine ad alta densità (HDL), che è stata associata in altri studi a un potenziale aumento del rischio di infarto miocardico e ictus ischemico. Sulla base dei dati epidemiologici, tale alterazione si potrebbe tradurre in un aumento di circa l'1,9% del rischio di infarto miocardico e ictus ischemico.

Evidenze epidemiologiche a lungo termine

L'associazione di queste alterazioni biochimiche a breve termine con il rischio di eventi clinici di natura cardiovascolare o con la mortalità per tutte le cause nel corso del tempo dovrebbe emergere dalle metanalisi di studi osservazionali a lungo termine, come quelle confluite nella "umbrella review" (revisione a ombrello) di Formisano e coll. (2025). Questo tipo di studio dovrebbe infatti essere in grado di fornire una visione d'insieme sulla consistenza e la qualità delle evidenze accumulate. Ebbene, la conclusione principale è invece che la qualità complessiva degli studi esaminati è risultata "criticamente bassa": caratterizzata, cioè, da un'elevata eterogeneità, che limita fortemente la possibilità di trarre conclusioni definitive e robuste. In pratica, nonostante l'enorme mole di dati analizzati, la revisione non ha trovato alcuna prova convincente di associazione tra un elevato consumo di uova, rispetto a un consumo basso, e i principali esiti clinici, tra cui la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e l'incidenza di eventi cardiovascolari (inclusi coronaropatia e ictus).

Anche l'unica associazione che si è evidenziata, consistente in un modesto aumento del rischio di insufficienza cardiaca, non è stata considerata sufficientemente solida per formulare raccomandazioni cliniche sul consumo di uova.

Oltre il rischio cardiovascolare

Se le prove relative agli effetti cardiovascolari delle uova sono inconcludenti e non sembrano giustificare una limitazione generalizzata del loro consumo, nuove linee di ricerca ne stanno esplorando i potenziali benefici in altri ambiti della salute e soprattutto in relazione alla funzione cognitiva. Una crescente letteratura scientifica collega infatti l'assunzione di colina, e più in generale di nutrienti caratteristici dell'uovo, alla salute cerebrale.

Lo conferma una recente revisione sistematica (Sultan et al. 2025) di 11 studi, per un totale di oltre 30.000 adulti sani. Da due degli studi prospettici inclusi nella revisione emerge che un consumo moderato di uova (in media 3-7 a settimana) era associato a un rischio inferiore di deterioramento cognitivo o demenza rispetto a un consumo più basso. Per quanto riguarda i domini cognitivi specifici, le osservazioni sono risultate eterogenee: tuttavia, benefici sono stati osservati a carico dei processi di memoria e apprendimento verbale, il cui declino appariva rallentato dall'assunzione di colina, della fluidità verbale, i cui punteggi erano più elevati tra i consumatori regolari di uova, e il tempo di reazione, che nell'unico studio pre-post, era sensibilmente migliorato per chi aveva assunto 2 uova al giorno per 8 giorni.

Vale la pena sottolineare che le uova contengono, oltre alla colina, altri componenti che possono essere coinvolti nella fisiologia del cervello: per esempio, la luteina, che si è dimostrata cruciale per la funzione cerebrale, così come gli acidi grassi omega-3, che nelle uova sono presenti in quantità relativamente piccole in termini assoluti, ma nutrizionalmente interessanti.

Altri elementi a favore del ruolo del consumo moderato di uova sulla cognitività ven-

**Studi recenti lo confermano:
nessun effetto
negativo
per cuore e vasi**

gono da uno studio prospettico di coorte (Rush Memory and Aging Project): tra i soggetti anziani che assumevano una o più uova a settimana i ricercatori hanno registrato una riduzione del 47% del rischio di sviluppare demenza di Alzheimer (Pan et al., 2024). Un'ulteriore analisi dei dati ha dimostrato che il 39% dell'effetto protettivo osservato era mediato dall'assunzione di colina alimentare, a supporto del legame tra questo nutriente e la salute del cervello. L'associazione è stata confermata dagli esiti delle autopsie cerebrali in un sottogruppo di partecipanti deceduti, che hanno mostrato una minore presenza di segni di Alzheimer in relazione al consumo di uova.

Conclusioni

L'insieme di queste recenti evidenze, che spaziano dalla biochimica alla clinica e all'epidemiologia, permette di tracciare un quadro aggiornato dello stato attuale delle conoscenze scientifiche sul consumo di uova.

Il dibattito sul consumo di uova si è infatti significativamente evoluto grazie alle ricerche più recenti, che hanno spostato il focus dagli effetti sui soli livelli del colesterolo plasmatico a una visione più complessa, che integra il ruolo di metaboliti come il TMAO, l'impatto differenziale dei grassi saturi e il potenziale di nutrienti neuroprotettivi come la colina. Nel complesso, le evidenze attuali non supportano la necessità di una limitazione generalizzata del consumo di uova all'interno di una dieta equilibrata e varia.

Punti chiave

- Negli ultimi anni il ruolo delle uova per la salute umana è stato oggetto di una profonda revisione grazie a nuove evidenze che integrano biochimica, nutrizione clinica ed epidemiologia.
- Il metabolismo della colina e del TMAO, il rapporto tra colesterolo alimentare e grassi saturi, e il possibile contributo delle uova alla salute cardiovascolare e cognitiva sono oggi gli elementi centrali di questo dibattito.
- Le evidenze più recenti indicano che il consumo di uova non aumenta i livelli di TMAO né il rischio cardiovascolare nella popolazione generale, mentre può migliorare la disponibilità di colina in gruppi specifici.
- Le metanalisi di studi osservazionali a lungo termine, sebbene di qualità metodologica generalmente bassa, non dimostrano un'associazione tra il consumo di uova e un aumento del rischio di mortalità totale o di eventi cardiovascolari maggiori.
- Emergono invece prove significative di un'associazione protettiva tra il consumo moderato e regolare di uova e un ridotto rischio di demenza di Alzheimer, in parte spiegato dall'elevato apporto di colina.
- Nel contesto di una dieta complessivamente equilibrata, le uova possono quindi essere considerate un alimento compatibile con strategie di prevenzione a lungo termine.

Bibliografia di riferimento

- Aryaeian N, Heydarian A, Tahvilian N, et al. *Effect of egg consumption on circulating choline, betaine, and trimethylamine n-oxide in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutr J. 2025;24(1):165.
- Carter S, Hill AM, Yandell C, et al. *Impact of Dietary Cholesterol from Eggs and Saturated Fat on LDL Cholesterol Levels: A Randomized Cross-Over Study.* Am J Clin Nutr. 2025;122(1):83-91.
- Formisano E, de Cassya Lopes Neri L, Caffa I, et al. *Effect of egg consumption on health outcomes: An updated umbrella review of systematic reviews and meta-analysis of observational and intervention studies.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2025;35(5):103849.
- Mousavi SM, Zargarzadeh N, Rigi S, et al. *Egg Consumption and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Studies.* Adv Nutr. 2022;13(5):1762-1773.
- Pan Y, Wallace TC, Karosas T, et al. *Association of Egg Intake With Alzheimer's Dementia Risk in Older Adults: The Rush Memory and Aging Project.* J Nutr. 2024;154(7):2236-2243.
- Sultan N, Kellow NJ, Tuck CJ, et al. *Egg intake and cognitive function in healthy adults: A systematic review of the literature.* J Nutr Health Aging. 2025;29(12):100696.
- Zhu C, Sawrey-Kubicek L, Bardagjy AS, et al. *Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women.* Nutr Res. 2020;78:36-41.

L'INTERVISTA

a cura di Elena Mattioli

Dieta e farmaci agonisti del recettore per il GLP-1 nella gestione dell'obesità

Risponde Enzo Nisoli, Farmacologia della nutrizione e obesità clinica, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Dal 1° ottobre l'Italia è diventata il primo Paese al mondo a riconoscere l'obesità come malattia cronica, progressiva e recidivante (legge italiana n. 741 approvata da Camera e Senato ed entrata in vigore il 24 ottobre scorso), confermando l'importanza di contrastare, con interventi di tipo sia preventivo che terapeutico, una condizione che riguarda una parte crescente della popolazione. Si parla spesso di una vera epidemia, caratterizzata da una riconosciuta multifattorialità e con un forte impatto sulla salute dell'individuo.

Oltre ad avere manifestazioni cliniche sue proprie, infatti, l'obesità rappresenta anche un fattore di rischio per lo sviluppo di altre gravi patologie croniche non trasmissibili correlate, come il diabete e le malattie cardiovascolari. Le radici dell'obesità e del sovrappeso, che è un suo fattore predisponente, non vanno infatti ricercate solo nei comportamenti individuali, ma in un insieme di fattori genetici, ambientali e socioeconomici, che influenzano le abitudini alimentari e gli stili di vita. In questo quadro complesso, negli ultimi anni sono stati compiuti progressi davvero significativi, che hanno portato allo sviluppo di nuovi farmaci dotati di un'efficacia nettamente superiore rispetto a quelli disponibili in precedenza. Per questo motivo molte persone hanno incominciato a utilizzarli con fiducia. L'argomento, di enorme interesse ma particolarmente delicato, è al centro di un ampio dibattito anche a livello mediatico, basato su informazioni a volte non corrette o comunque non scientificamente rigorose. Ne parliamo con il Professor Enzo Nisoli docente dell'Università degli Studi di Milano, che si occupa proprio di Farmacologia della nutrizione e obesità clinica¹.

Domanda: Professor Nisoli, quanto è importante la recente legge che riconosce l'obesità come malattia in sé?

Risposta: Lo è davvero molto, perché in passato spesso si considerava l'obesità soltanto un fattore di rischio per altre malattie, ma questa visione è troppo riduttiva. L'obesità possiede le caratteristiche per essere definita "malattia" (*illness*) in quanto ha un'eziologia multifattoriale e meccanismi patofisiologici specifici, induce compromissione della funzionalità di alcuni organi e, di conseguenza, ha manifestazioni cliniche sue proprie, come ben spiegato da Rubino e colleghi su *Lancet Diabetes Endocrinol*².

Come è distribuita l'obesità nel mondo?

In numero assoluto la Cina guida la classifica con 402 milioni di persone in sovrappeso o obese, seguita dall'India (180 milioni) e dagli Stati Uniti (172 milioni), dove in media una persona su due ha problemi di peso. Le aree geografiche in cui l'obesità sta crescendo più rapidamente come prevalenza sono il nord Africa e la Super Regione medio-orientale, con tassi di prevalenza più che triplicati nei maschi e raddoppiati nelle femmine. A oggi nessun Paese è riuscito a tagliare con successo la crescita di sovrappeso e obesità negli adulti. Se l'andamento rimarrà uguale, entro il 2050 il numero di persone coinvolte raggiungerà 3,80 miliardi, corrispondente a più della metà della popolazione adulta mondiale.

Non basta, quindi, riconoscere l'obesità come malattia. Servono misure più aggressive da attuare su più fronti (culturale, sociale, alimentare, terapeutico...) finalizzate a risolvere questa crisi poiché l'obesità è uno dei fattori di rischio più prevenibili per la salute ed è collegata ad anni di malattia e sofferenza e a morte prematura: nel 2021 sono stati attribuiti all'eccesso di grasso ponderale 3,71 milioni di morti e 129 milioni di anni di vita corretti per disabilità (DALYs, *disability-adjusted life-years*)³. Il problema è di tali dimensioni che se non interveniamo andremo incontro a situazioni veramente drammatiche.

I farmaci analoghi del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e del polipeptide insulintropico glucosio-dipendente (GIP) rappresentano davvero, come sembra, una vera e propria rivoluzione terapeutica che offre una soluzione reale e duratura ai pazienti con obesità?

Sì. Questi farmaci sono davvero rivoluzionari per diversi motivi. Il primo è l'efficacia clinica che è senza precedenti. Per esempio, i pazienti trattati con semaglutide alla dose di 2,4 mg, perdono in media il 15% del proprio peso corporeo in poco più di un anno di trattamento. Con tirzepatide si arriva al 21% dopo 72 settimane di terapia. Sono risultati che in passato si vedevano soltanto con la chirurgia bariatrica (complessa e invasiva). Il secondo è il fatto che questi farmaci inducono benefici aggiuntivi correlati alla perdita di peso. L'obiettivo della terapia dell'obesità, infatti, dovrebbe andare al di là della pura perdita di peso e puntare, invece, alla risoluzione delle malattie concomitanti a livello cardiovascolare, renale e di altro tipo (ne sono state contate 195!). Gli studi in corso stanno cercando di chiarire se questi benefici aggiuntivi derivino dalla perdita di peso stessa o direttamente dall'azione del principio attivo, tramite meccanismi non ancora del tutto chiariti. Lo studio Select (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes*) durato più di 4 anni, per esempio, ha rilevato una diminuzione del 20% di mortalità per cause cardiovascolari, dimostrata dopo 38 mesi di trattamento con semaglutide^{4,5}.

Quale linea di ricerca ha portato alla loro scoperta?

Questi farmaci, che possiamo funzionalmente definire "peptidi incretinici", sono nati

Apporto proteico e attività fisica sono cruciali per dimagrire in salute

come antidiabetici e sono entrati nell'uso terapeutico già all'inizio del Duemila per i pazienti con diabete di tipo II grazie al loro effetto insulino-tropico, ossia di stimolazione della secrezione di insulina da parte del pancreas in modo glucosio-dipendente. Le incretine sono sostanze secrete dall'intestino soprattutto in presenza dei carboidrati della dieta: il GIP, scoperto per primo, e il GLP-1. Gli analoghi sintetici si legano ai recettori specifici e agiscono stimolando il rilascio di insulina dal pancreas e contribuendo così a regolare la glicemia. Nei primi *trial* clinici, oltre ai benefici nella gestione del diabete, si osservò nei pazienti diabetici in terapia una marcata diminuzione del peso corporeo. Si decise quindi di mettere a punto studi *ad hoc* per capire il meccanismo alla base di questo secondo effetto, ossia la perdita di massa grassa.

Che ulteriori meccanismi d'azione utili nel contrasto all'obesità sono emersi dagli studi?

Il principale meccanismo alla base dell'efficacia contro l'obesità è un blocco della peristalsi gastrointestinale, che rallenta lo svuotamento gastrico e procura quindi senso di sazietà, dovuto allo stomaco che rimane pieno più a lungo. Ciò è positivo per quanto riguarda la riduzione dello stimolo della fame, ma è la causa dei più comuni effetti indesiderati, che sono stipsi o diarrea, nausea, vomito e sensazione di gonfiore addominale. I disturbi tendono a diminuire con il passare del tempo e rendono ragione dell'inizio della terapia con basse dosi di farmaco, che possono venire aumentate progressivamente fino al dosaggio minimo efficace.

Questi farmaci passano la barriera ematoencefalica maggiormente quando è alterata, fenestrata o infiammata, fatto che si verifica in particolare nei pazienti con obesità, nei quali, infatti, hanno efficacia maggiore. Per il resto rimangono nel sangue. L'azione centrale a livello del centro di sazietà dipende non solo dalla quota che passa la barriera ematoencefalica, ma anche, probabilmente, da una stimolazione di terminali del nervo vago che, attraverso diversi passaggi, raggiungono i neuroni del centro di sazietà. I pazienti riferiscono di provare una vera e propria "liberazione" dal continuo pensiero e dalla bramosia di cibo (*food noise*).

I nuovi farmaci sono indicati per tutti i pazienti obesi? Perché non è previsto l'utilizzo in chi ha indice di massa corporea (BMI) inferiore a 27-30, seppure sovrappeso?

I criteri di utilizzo attuali che hanno portato alla registrazione di questi farmaci derivano da studi clinici nei pazienti con BMI maggiore o uguale a 30, o a 27, in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso. Man mano che verranno completati e pubblicati i risultati di studi su altre fasce di popolazione (es. BMI fin a 27) o più a lungo termine è possibile che la platea di utilizzatori possa estendersi, per esempio, a pazienti con obesità preclinica, per evitare che diventi clinica. Inoltre, la legge che definisce l'obesità come malattia cronica porterà alla definizione di LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) e di terapie specifiche, forse anche con dispensazione tramite Sistema Sanitario Nazionale (seppure, probabilmente, con delle restrizioni di prescrizione).

L'indice di massa corporea non è quindi sufficiente a valutare se un paziente è affetto da obesità?

In effetti no. Un BMI elevato può derivare dalla massa muscolare, per esempio in un atleta, senza che sia presente adiposità in eccesso e quindi senza obesità. Un

recente lavoro pubblicato su Lancet, realizzato da una commissione dedicata³, propone criteri aggiuntivi più raffinati per determinare se la persona abbia un accumulo di grasso in eccesso o meno, il vero elemento dannoso al di là del peso in sé. Si tratta di abbinare il BMI ad almeno una misurazione del corpo come la circonferenza addominale (≥ 102 cm nell'uomo, ≥ 88 cm nella donna), il rapporto vita-fianchi ($> 0,90$ nell'uomo e $> 0,85$ nella donna) o il rapporto vita-altezza ($> 0,50$ per tutti), oppure di valutare due delle suddette misurazioni indipendentemente dal BMI, o ancora di fare una misurazione strumentale diretta della composizione corporea, per esempio tramite una scansione DEXA o una bioimpedenziometria (BIA), più laboriose e costose.

Questi nuovi criteri diagnostici proposti dalla Lancet commission, che quadri clinici possono delineare?

Se c'è un BMI elevato, il medico può trovarsi di fronte a un paziente senza obesità o, in presenza di verosimile o accertata adiposità aumentata, dovrà distinguere tra l'obesità pre-clinica e quella clinica. Differenziare le due condizioni è essenziale poiché comporta scelte diverse di approccio terapeutico. Nei pazienti con manifestazioni cliniche e/o limitazioni nelle attività quotidiane si possono prescrivere i farmaci insieme a opportune indicazioni dietetiche e di attività fisica al fine di migliorare lo stato di salute del paziente. L'obesità pre-clinica, invece, non necessariamente evolverà in obesità clinica. In questo caso ci si può limitare a fornire al paziente consigli nutrizionali e di modifica degli stili di vita, magari suggerendo interventi di terapia cognitivo-comportamentale, e monitorare l'evoluzione della sua condizione incontrandolo ogni 3/6 mesi, intervenendo con i farmaci non appena diverrà necessario per scongiurare la comparsa di manifestazioni cliniche. Si tratta di una rivoluzione concettuale importante.

Il forte contenimento dell'assunzione di cibo (diminuzione calorica), che il meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci facilita attraverso la riduzione dell'appetito e l'aumento del senso di sazietà, comporta dei rischi di malnutrizione?

Sì, questo rischio esiste a due livelli. Innanzitutto, c'è una riduzione di assunzione di sostanze essenziali perché mangiando meno si corre il rischio di incorrere in carenze di macro e micronutrienti. In particolare bisogna fare attenzione alle proteine, importanti per il mantenimento della massa muscolare, insieme all'attività fisica. Per quanto riguarda i micronutrienti, il rischio è legato al minore introito, ma anche a un diminuito assorbimento. Penso alle vitamine liposolubili A, D, E, K, alle vitamine del gruppo B, ai minerali calcio, ferro, magnesio e zinco. È essenziale quindi prevedere un'integrazione di proteine e di attività fisica, ed eventualmente di micronutrienti tramite supplementi multivitaminici e minerali, fin dal momento in cui si prescrive un farmaco antiobesità per la prima volta. Ricordo che tutti i dati di efficacia di cui abbiamo parlato derivano da *trial* clinici che includevano prescrizioni dietetiche e modifiche allo stile di vita. Quindi la terapia farmacologica è imprescindibile da un concomitante approccio nutrizionale se vogliamo riprodurre gli effetti attesi descritti in letteratura. La terapia nutrizionale viene molto potenziata e rimessa in primo piano proprio da questi farmaci che, utilizzati da soli e non supportati da una dieta adeguata, possono produrre più danni che benefici.

Professore, ci spieghi i motivi di quest'ultima affermazione

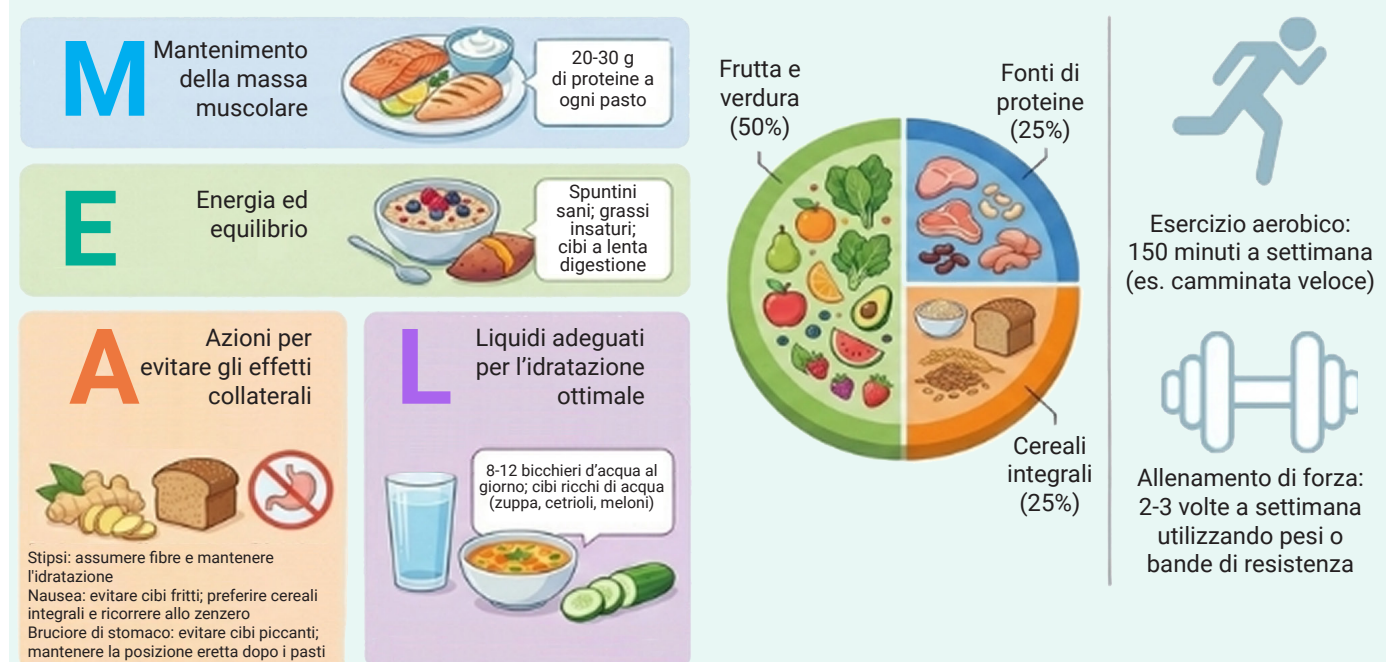
In qualunque modo si perda peso, sia con la sola dieta che con l'ausilio di farmaci, una quota rilevante di peso perso è sempre costituito da massa muscolare, fino al 40%. La quota rimanente è massa grassa. Alla sospensione del farmaco, senza un attento programma di mantenimento, nel giro di pochi anni si recupera il peso perso, in preceden-

za. Bisogna quindi evitare di alternare periodi di terapia con perdita di peso a periodi "liberi" con recupero del peso, ad altri periodi di terapia. Procedere in questo modo, infatti, può essere deleterio poiché alla sospensione del farmaco si recupera il peso perso ricostruendo principalmente massa grassa e non muscolo. Si stanno studiando gli effetti e i rischi dell'utilizzo a lungo termine dei farmaci a un dosaggio minimo di mantenimento, per evitare questo fenomeno che è stato definito anche yo-yo.

Quali sono, quindi, i consigli nutrizionali e i suggerimenti che il medico curante dovrebbe dare ai pazienti in terapia per scongiurare questo rischio e per abituare a uno stile di vita salutare e a una dieta sana, non soltanto ipocalorica?

L'alimentazione gioca un ruolo cruciale in ogni fase della vita per mantenere l'organismo in salute. I consigli nutrizionali che chi utilizza questa categoria di farmaci dovrebbe conoscere e tenere presenti sono ben riassunti dall'acronimo MEAL⁶, utilizzato in un lavoro pubblicato su JAMA, che significa: Mantenere il muscolo (20-30 g di proteine a pasto o integratori proteici specifici se manca del tutto l'appetito); Energia ed equilibrio (assumere spuntini a base di frutta, frutta secca, yogurt, tra i pasti); Avoid (evitare) gli effetti indesiderati (contro la stipsi aumentare la fibra e l'assunzione di liquidi; contro la nausea evitare cibi fritti e speziati, provare con lo zenzero, mangiare cereali integrali); Liquidi (ricordare sempre l'importanza di idratarsi con 2-3 litri al giorno di acqua, anche se insieme alla fame passa anche la sete, eventualmente assumendo cibi ricchi di acqua come zuppe, cetrioli, melone...) (v. Figura). La ripartizione suggerita dei macronutrienti in fase di dimagrimento è: 50% frutta e verdura, 25% proteine; 25% cereali integrali. A ciò va aggiunto l'esercizio fisico, definito come 150 minuti di esercizio aerobico alla settimana (es. camminare a buon ritmo), 30 minuti due o tre volte alla settimana di esercizi di resistenza (es. pesi, elastici...).

Alimentazione e attività fisica per i pazienti in terapia con GLP-1 per il calo ponderale. Il piano MEAL



Modif da: Mehrdash et al. 2025

Registrazioni, controindicazioni e interazioni

Le molecole di questa classe terapeutica specificamente registrate in Italia con indicazione esclusiva per il trattamento dell'obesità sono Liraglutide e Semaglutide, mentre Tirzepatide ha come prima indicazione il diabete di tipo II e come seconda la gestione del peso corporeo (e a oggi è rimborsato dal SSN solo per i pazienti con diabete).

Nonostante i modesti effetti indesiderati, esistono condizioni mediche specifiche che ne controindicano l'utilizzo tra cui, solo per fare qualche esempio: sindromi da malassorbimento intestinale, gravidanza e allattamento, familiarità per tumori midollari della tiroide, tumori endocrini, pancreatite pregressa o sospetta. Inoltre questi farmaci possono interferire con l'assorbimento di altre terapie in corso, come quella anticoncezionale, rendendo necessario l'utilizzo di metodi barriera per scongiurare gravidanze non desiderate. Per tutti questi motivi l'assunzione deve avvenire solo a seguito di prescrizione medica, come prevede la legge.

Riassumendo, da esperto del settore, quali sono i messaggi principali che vuole trasmettere ai lettori di AP&B riguardo all'utilizzo di queste molecole, alle speranze che portano con sé, al tipo di alimentazione che andrebbe comunque associato alla terapia farmacologica?

Questa categoria di farmaci non è una scorciatoia né una bacchetta magica per nessuno. I benefici si vanificherebbero nel tempo se non si attua contemporaneamente un approccio nutrizionale che consenta di imparare a mangiare in modo moderato e corretto, così da riuscire a mantenere il peso perso grazie all'efficacia del farmaco. Ai pazienti consiglio quindi di farsi seguire con un *follow up* ogni 6 mesi, o meglio ogni 3 mesi, preferibilmente da un dietista (il professionista con laurea triennale in Dietistica) o da un dietologo (il professionista con laurea in Medicina e specializzazione in Scienze dell'Alimentazione/Nutrizione clinica), o dal proprio medico di medicina generale.

Con questi farmaci è possibile ottenere qualsiasi grado di dimagrimento si desideri?

No. È molto importante porsi degli obiettivi ragionevoli mirati al recupero di uno stato di salute perduto e non legati all'aspetto estetico che si desidererebbe avere. Quando dimagriamo, i sistemi implicati nel controllo del peso e dell'equilibrio energetico sono talmente forti che tutto l'organismo mette in atto meccanismi di adattamento e compenso per riportarlo al peso che aveva raggiunto. Il metabolismo basale si riduce e la dieta o il farmaco sembrano perdere di efficacia. In realtà, ciò significa che oltre un certo limite non potremo andare. Bisogna avere la consapevolezza che l'organismo evolve, cambia, invecchia e dobbiamo fare di tutto per limitare l'aumento di peso e per scongiurare l'instaurarsi di complicanze, ma in modo razionale, a partire da un'alimentazione equilibrata - sempre necessaria - e da un'attività fisica costante, che è utile soprattutto come prevenzione dell'obesità, più che come rimedio, e per mantenere una buona muscolatura e non sconfinare nella sarcopenia.

Che cosa si può prevedere per il futuro?

I farmaci già in commercio e la comprensione dei loro meccanismi d'azione rappresentano la base per un ulteriore avanzamento della ricerca, che è letteralmente in

esplosione, e per lo sviluppo di nuovi composti che, grazie a successive modifiche, possano modulare e perfezionare l'azione. Grazie agli agonisti GLP-1 e GIP siamo passati da un armamentario terapeutico contro l'obesità pressoché nullo a disporre di prodotti molto efficaci e con effetti collaterali limitati. Nel giro di pochi anni si prevedono nuovi sviluppi che credo ci stupiranno in senso positivo. La vera rivoluzione, secondo me, sono le molecole con azione duale o triplice, che agiscono contemporaneamente sui recettori delle due incretine, come la tirzepatide (duale) che induce un calo medio del 20% di peso corporeo, maggiormente nelle donne, e che è più efficace maggiore è il grado di obesità o i triplici agonisti per i recettori di GLP-1, GIP e glucagone, ancora allo studio.

Quali sono le altre linee di ricerca interessanti che riguardano l'obesità?

A partire dall'esperienza dell'uso del DNP (2,4-dinitrofenolo), la prima molecola storica utilizzata in modo esteso per perdere peso negli anni trenta del Novecento, ma ritirata dal commercio a causa di eccessivi effetti collaterali e di numerose morti correlate all'uso, si stanno cercando dei derivati che abbiano la stessa efficacia, ma siano sicuri. Si tratta di proteine disaccoppianti la fosforilazione ossidativa che impediscono la produzione di ATP da parte dei mitocondri e promuovono così la trasformazione dell'energia degli alimenti in calore e l'attivazione della termogenesi del tessuto adiposo bruno. Il dispendio energetico dell'organismo aumenta. L'aspetto interessante di questa linea di ricerca è una riduzione dello sviluppo dei tumori nei pazienti in terapia. La termogenesi, infatti, consuma glucosio e lo sottrae ai tumori. Sono in corso studi di approfondimento per utilizzare questi composti non solo nell'obesità ma anche come nuova linea chemioterapica. Ricordo che è ormai accertato che l'obesità stessa aumenta il rischio di sviluppo di tumori quindi un farmaco di questo tipo avrebbe una doppia valenza.

Bibliografia

- ¹ Chianelli M, Busetto L, Vettor R, et al. *Italian guidelines for the management of adult individuals with overweight and obesity and metabolic comorbidities that are resistant to behavioral treatment*. J Endocrinol Invest. 2024;47(6):1361-1371.
- ² Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. *Definition and diagnostic criteria of clinical obesity*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):221-262.
- ³ GBD 2021 Adult BMI Collaborators. *Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021*. Lancet. 2025;405(10481):813-838.
- ⁴ Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes*. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-2232.
- ⁵ Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, et al. *Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial*. Nat Med. 2024;30(7):2049-2057.
- ⁶ Mehrtash F, Dushay J, Manson JE. *I Am Taking a GLP-1 Weight-Loss Medication-What Should I Know?* JAMA Intern Med. 2025;185(9):1180.

LA SCHEDA

Il salmone



Salmone è il nome comune che identifica diverse specie di salmonidi, diffuse nelle acque fredde dell'Oceano Atlantico e dell'Oceano Pacifico, e in numerosi fiumi del Nord America e dell'Europa. Tra le specie più comuni si distinguono il salmone atlantico (*Salmo salar*) e le specie del Pacifico come *chinook*, *sockeye*, *coho*, *pink* e *chum*. Il salmone selvaggio è generalmente considerato il più pregiato.

Cosa contiene

Ricco di proteine, il salmone si caratterizza per un contenuto lipidico piuttosto elevato (50-60% delle calorie totali), al quale contribuiscono in larga parte gli acidi grassi insaturi, con una quota rilevante di omega-3 a lunga catena. Una porzione standard da 150 g apporta 27,6 g di proteine e 18 g di lipidi, compresi circa 1,3 g di acido eicosapentaenoico o EPA e 1,8 g di acido docosaesaenoico o DHA. Il salmone fresco è inoltre ricco di fosforo e selenio, oltre che di vitamina D, niacina, vitamina B6 e vitamina B12. La cottura può ridurre il contenuto di alcuni micronutrienti termosensibili, mentre nelle preparazioni affumicate si modifica il profilo nutrizionale, con una riduzione significativa del contenuto lipidico, compresi i livelli di EPA e DHA, e un aumento importante del tenore di sodio.

Cosa c'è da sapere

Nel contesto di un'alimentazione varia ed equilibrata, il consumo di pesce fresco è raccomandato 2-3 volte a settimana. La porzione standard di riferimento dai 150 g per il salmone fresco, come per gli altri pesci, passa a 50 g per quello affumicato (LARN 2024). Recenti studi hanno confermato che il consumo di almeno 1-2 porzioni a settimana di pesce correla favorevolmente con diversi esiti di salute nella popolazione generale, inclusa la riduzione della mortalità totale e per cause cardiovascolari e di alcuni indicatori cardiometabolici. Effetti ancor più favorevoli si registrano per i consumatori di pesci grassi come il salmone, che è uno dei pesci più ricchi di EPA e DHA. In sintesi, un significativo apporto complessivo di pesce, specie se ricco di acidi grassi omega-3, inserito in una dieta equilibrata, può contribuire alla prevenzione cardiovascolare e al mantenimento dello stato di salute generale.

Contenuto medio di energia e nutrienti in 100 g di salmone		
	Fresco	Affumicato
Energia (kcal)	185	142
Proteine (g)	18,4	25,4
Lipidi (g)	12	4,5
Acidi grassi saturi (g)	2,9	0,8
EPA (g)	0,9	0,2
DHA (g)	1,2	0,5
Tiamina (mg)	0,2	0,16
Niacina (mg)	7	8,8
Acido pantotenico (mg)	1	0,9
Vitamina B6 (mg)	0,8	0,3
Vitamina B12 (µg)	4	3
Vitamina E (mg)	1,9	1,4
Vitamina D (µg)	8	tr
Sodio (mg)	98	1880
Potassio (mg)	310	420
Fosforo (mg)	280	250
Iodio (µg)	37	37
Selenio (µg)	26	24

Fonte: Banca dati di composizione degli alimenti - <https://bda.ideo.it>