EBOOKECM JOURNAL
N. 8 - NOV 2024

NUOVI FARMACI CONTRO L'OBESITÀ

ARTICOLI SELEZIONATI E TRADOTTI DA

Journal of the Endocrine Society // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders // Brain Sciences // Journal of Obesity // Biomedicines // Diabetology & Metabolic Syndrome // eClinicalMedicine // Clinical Cardiology // Frontiers in Endocrinology // Cancers // Medicine® ...

La presente pubblicazione è accreditata come **corso ECM FAD** solo attraverso apposita registrazione su www.ebookecm.it

EBOOKECM JOURNAL

Titolo: NUOVI FARMACI CONTRO L'OBESITÀ
Curatela: Angelo Cignarelli
Revisione: Susanna Pedone
Editing e copertina: Attilio Scullari
Concept copertina: Licia Casula
Direzione editoriale: Mario Marcello Verona, Claudia Sabella
Supervisione scientifica: Angelo Cignarelli
Data Pubblicazione: Novembre 2024

Licenza Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)
Questa pubblicazione è liberamente scaricabile, copiabile e ridistribuibile su ogni media o in ogni formato, previa citazione completa delle fonti e indicazione delle eventuali modifiche effettuate. Non è possibile invece distribuire la pubblicazione per fini commerciali diretti o indiretti.
Leggi il testo della licenza integrale.

COLLANA EBOOKECM
EBOOK PER L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA © 2024

ISBN: 9791281289192

ISSN: 2785-2911

BOOKIA SRL. Servizi di editoria accreditata, Piazza Deffenu 12, 09125 Cagliari.

INDICE

INTRODUZIONE 5

1. Trasformazione della composizione corporea con semaglutide negli adulti con obesità e diabete mellito di tipo 2 9

2. Titolazione delle dosi di insulina basale e prandiale con l'inizio della terapia con agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1 34

3. Agonisti del recettore del GLP-1 per la riduzione del peso nelle persone che vivono con l'obesità ma senza diabete: uno studio di modellazione del bilancio benefici-danni sulla aspettativa di vita 45

4. Una revisione completa sull'aumento di peso in seguito all'interruzione degli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 per l'obesità 70

5. Cambiamenti epatici e muscolo scheletrici positivi nei pazienti con MASLD e T2DM che ricevono un agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1: uno studio prospettico di coorte 85

6. Effetti di semaglutide una volta alla settimana sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla disfunzione metabolica associata alla malattia epatica steatosica nei pazienti giapponesi con diabete di tipo 2: uno studio retrospettivo longitudinale basato su dati del mondo reale 104

7. Risposta a semaglutide dei soggetti non consumatori di alcol con diabete di tipo 2 126

8. Obesità, sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: una nuova strada per gli agonisti del recettore GLP-1 140

9. L'uso di agonisti del recettore del Glucagon-like Peptide-1 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 non aumenta il rischio di cancro al pancreas: uno studio di coorte con base negli Stati Uniti 166

10. Esplorare il potenziale impatto degli agonisti del recettore GLP-1 sull'uso di sostanze, sul comportamento compulsivo e sulla libido: approfondimenti dai social media con un approccio a metodi misti 186

11. Associazioni di semaglutide con l'incidenza e la ricorrenza del disturbo da uso di alcol nella popolazione reale 211

12. Ruolo emergente degli agonisti del GLP-1 nell'obesità: una revisione completa degli studi randomizzati controllati 235

13. La semaglutide migliora contemporaneamente sia gli indici vascolari sia gli indici epatici nei pazienti con diabete di tipo 2 e steatosi epatica 295

14. Agonisti del recettore del glucagone peptide-1 e principali eventi avversi cardiovascolari in pazienti con e senza diabete: una metanalisi di studi randomizzati e controllati 314

15. Variazioni dell'HbA1c nel mondo reale e caratteristiche della prescrizione in pazienti con diabete mellito di tipo 2 che iniziano il trattamento con semaglutide una volta alla settimana per il diabete 335

Le fonti di questo numero 354

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'interesse scientifico verso gli agonisti del recettore del glucagone-like peptide-1 (GLP1-RA) è cresciuto notevolmente grazie alla loro efficacia terapeutica nel trattamento di diverse condizioni patologiche. I GLP1-RA sono una classe di farmaci inizialmente sviluppati per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), ma recenti studi hanno dimostrato che essi possono avere benefici clinici che vanno oltre il controllo glicemico. Questi farmaci mimano l'azione del GLP-1, un ormone incretinico che stimola la secrezione di insulina, inibisce la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico, contribuendo così al controllo della glicemia postprandiale.

Oltre alle loro proprietà ipoglicemizzanti, i GLP1-RA hanno dimostrato di avere effetti positivi su vari organi e sistemi corporei, inclusi il sistema cardiovascolare e il fegato. Questo rende i GLP1-RA una delle classi di farmaci più promettenti e versatili nell'attuale panorama terapeutico. La loro capacità di influenzare positivamente una vasta gamma di condizioni ha stimolato ulteriori ricerche e applicazioni cliniche.

Uno dei principali ambiti di utilizzo dei GLP1-RA è il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Il GLP1-RA, infatti, ha dimostrato di essere particolarmente efficace non solo nel migliorare il controllo glicemico ma anche nel promuovere la perdita di peso in pazienti obesi con T2DM. Studi recenti hanno evidenziato come la semaglutide possa influenzare positivamente la composizione corporea, favorendo la riduzione della massa grassa e il mantenimento della massa magra. Questo è particolarmente significativo, poiché la gestione del peso è un aspetto cruciale nel trattamento del T2DM, dove l'obesità è spesso una comorbidità presente.

Inoltre, l'efficacia di GLP1-RA nella perdita di peso sembra variare in base alla gravità del diabete, come dimostrato dall'utilizzo di uno score derivato dall'ambito della chirurgia metabo-

lica. Questa variabilità suggerisce la necessità di un approccio personalizzato nella terapia, adattando le dosi e le strategie terapeutiche alle caratteristiche specifiche di ogni paziente. L'inizio della terapia con GLP1-RA comporta spesso una riconsiderazione della titolazione delle dosi di insulina basale e prandiale, in quanto i GLP1-RA possono migliorare significativamente il compenso glicemico, riducendo la necessità di insulina esogena. Questo non solo semplifica la gestione del diabete, ma può anche migliorare l'aderenza del paziente al trattamento.

Un ulteriore aspetto rilevante è la variazione delle caratteristiche di prescrizione tra i pazienti con T2DM che iniziano il trattamento con GLP1-RA, da cui si evidenzia la necessità di un approccio personalizzato nella gestione del diabete. I medici devono considerare vari fattori, tra cui le comorbidità, la severità del diabete e la risposta individuale al trattamento, per ottimizzare l'uso dei GLP1-RA.

Un altro campo di applicazione emergente dei GLP1-RA riguarda la loro capacità di ridurre il rischio cardiovascolare. Gli studi hanno dimostrato che i GLP1-RA possono diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori, sia in pazienti con diabete che in quelli senza diabete. Questo effetto protettivo è particolarmente importante, considerando l'alto rischio cardiovascolare associato al T2DM.

La protezione cardiovascolare offerta dai GLP1-RA potrebbe derivare da diverse azioni, tra cui la riduzione della pressione sanguigna, il miglioramento del profilo lipidico e la riduzione dello stress ossidativo. Questi effetti combinati contribuiscono a una riduzione complessiva del rischio di eventi cardiovascolari, rendendo i GLP1-RA una scelta terapeutica attraente non solo per il controllo glicemico, ma anche per la protezione del cuore.

Oltre al loro ruolo nel trattamento del T2DM, i GLP1-RA sono utilizzati anche nella gestione dell'obesità. In persone obese ma non diabetiche, i GLP1-RA hanno dimostrato un'efficace riduzione del peso corporeo, migliorando così la qualità della vita e riducendo i rischi associati all'obesità. Questo è partico-

larmente rilevante in un contesto in cui l'obesità sta diventando una delle principali sfide sanitarie globali.

Tuttavia, è stato osservato che l'interruzione del trattamento con GLP1-RA può portare a un aumento di peso, sottolineando l'importanza di un approccio continuativo nella gestione dell'obesità. Questo suggerisce che i GLP1-RA potrebbero essere più efficaci se utilizzati come parte di un programma a lungo termine di gestione del peso, piuttosto che come soluzione temporanea.

I benefici dei GLP1-RA si estendono anche al miglioramento delle condizioni epatiche. In pazienti con steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e T2DM, i GLP1-RA hanno dimostrato di apportare cambiamenti favorevoli sia a livello epatico che muscolo-scheletrico. Questo è particolarmente significativo, dato il crescente riconoscimento della MASLD come una condizione comune nei pazienti con T2DM.

In particolare, i GLP1-RA hanno mostrato effetti positivi sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla MASLD, migliorando gli indici vascolari ed epatici nei pazienti con T2DM e steatosi epatica. Questo farmaco sembra essere efficace anche in soggetti non consumatori di alcol con T2DM, evidenziando il suo potenziale terapeutico in una vasta gamma di pazienti. Questi risultati suggeriscono che i GLP1-RA potrebbero avere un ruolo importante nella gestione delle malattie epatiche metaboliche, migliorando non solo la salute epatica, ma anche i risultati cardiovascolari complessivi.

Un'area di ricerca relativamente nuova è l'utilizzo dei GLP1-RA per affrontare problematiche legate all'infertilità. In particolare, nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e obesità, i GLP1-RA potrebbero rappresentare una nuova strada terapeutica, migliorando non solo il controllo metabolico ma anche la fertilità. La PCOS è una delle principali cause di infertilità nelle donne, e il trattamento con GLP1-RA potrebbe offrire un'opzione non ormonale per migliorare i risultati riproduttivi.

Infine, recenti studi hanno rassicurato riguardo l'uso dei GLP1-RA in pazienti con T2DM, dimostrando che essi non aumentano il rischio di cancro al pancreas. Questo è un punto

cruciale, poiché le preoccupazioni riguardo alla sicurezza a lungo termine dei GLP1-RA sono state un ostacolo significativo alla loro adozione a seguito di dati iniziali in vitro prodotti su modelli murini.

Inoltre, si stanno esplorando potenziali impatti dei GLP1-RA sul comportamento compulsivo e sulla libido, con approfondimenti derivati da dati sui social media. Anche le associazioni tra GLP1-RA e dipendenza da alcol sono oggetto di studio, aprendo nuove prospettive per la ricerca futura.

In sintesi, i GLP1-RA rappresentano una classe di farmaci con un potenziale terapeutico ampio e diversificato. Dal trattamento del diabete mellito di tipo 2 alla gestione dell'obesità, dal miglioramento delle condizioni epatiche alla riduzione del rischio cardiovascolare, questi farmaci stanno rivoluzionando il panorama terapeutico. La continua ricerca e l'innovazione in questo campo promettono ulteriori scoperte e avanzamenti, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti da queste patologie. Con la loro capacità di influenzare positivamente una vasta gamma di condizioni, i GLP1-RA si stanno affermando come un pilastro fondamentale nella medicina moderna.

1. TRASFORMAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA CON SEMAGLUTIDE NEGLI ADULTI CON OBESITÀ E DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Tratto e tradotto da

Rodríguez Jiménez B, Rodríguez de Vera Gómez P, Belmonte Lomas S, Mesa Díaz ÁM, Caballero Mateos I, Galán I, Morales Portillo C and Martínez-Brocca MA (2024), *Transforming body composition with semaglutide in adults with obesity and type 2 diabetes mellitus*. Front. Endocrinol. 15:1386542.

doi: 10.3389/fendo.2024.1386542

Background

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA), come semaglutide, sono emersi come trattamenti promettenti, dimostrando una riduzione del peso sostenuta e benefici metabolici. Questo studio mira a valutare l'impatto di semaglutide orale e sottocutanea sulla composizione corporea e sui parametri metabolici nei pazienti con T2DM e obesità.

Metodi

È stato effettuato uno studio retrospettivo quasi sperimentale di 24 settimane che includeva adulti con T2DM e obesità (IMC ≥ 30 kg/m²), trattati con semaglutide orale giornaliera o sottocutanea settimanale. La composizione corporea è stata misurata con l'analisi di impedenza bioelettrica, valutando la massa grassa, la massa senza grasso, l'acqua corporea totale, la massa muscolare scheletrica e l'angolo di fase del corpo intero. I parametri analitici includevano il profilo lipidico e il controllo glicemico. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS v.26.

Risultati

I partecipanti (n=88) hanno registrato una significativa perdita di peso dopo il trattamento con semaglutide (9,5% nel sottocutaneo, 9,4%

nell'orale, P<0,001). La riduzione del peso derivava principalmente dalla riduzione della massa grassa, senza una sostanziale compromissione della massa magra. L'area del grasso viscerale è diminuita, mentre l'angolo di fase è rimasto stabile. Sono stati osservati miglioramenti nei profili lipidici e nel controllo glicemico, con una diminuzione sia dell'HbA1c che del fabbisogno di insulina. L'analisi multivariata ha dimostrato un impatto comparabile di semaglutide orale e sottocutanea sulla composizione corporea.

Conclusioni
La semaglutide, somministrata per via orale o sottocutanea, ha dimostrato effetti positivi sulla composizione corporea, sul controllo metabolico e glicemico nei pazienti con T2DM e obesità. Questo studio reale evidenzia il potenziale dell'analisi dell'impedenza bioelettrica nella valutazione dell'impatto dei farmaci antidiabetici sulla composizione corporea, fornendo indicazioni preziose per la ricerca e le applicazioni cliniche future.

1.1 INTRODUZIONE

Il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), con l'obiettivo di evitare le sue ben note complicanze a lungo termine, ha rappresentato una sfida terapeutica nell'ultimo secolo. La crescente conoscenza degli ormoni della famiglia delle incretine ha portato all'identificazione e allo sviluppo di una serie di agenti che ampliano le opzioni terapeutiche nel trattamento dei pazienti con queste patologie. In particolare, l'agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (GLP-1RA) ha dimostrato riduzioni del peso corporeo sostenute e clinicamente significative nei pazienti con T2DM e obesità (1-3).

Il GLP-1 è un ormone intestinale secreto dalle cellule L enteroendocrine distali, situate nell'intestino tenue e nel colon (4). Viene rilasciato in risposta all'ingestione di un pasto, stimolando la secrezione di insulina dipendente dal glucosio da parte delle

beta-cellule pancreatiche (5). Inoltre, la secrezione di glucagone viene soppressa dal GLP-1 (4), portando a una riduzione glucosio-dipendente della produzione epatica di glucosio (5). Questo processo è regolato dai livelli di glucosio, attenuando il rischio di ipoglicemia (6). I recettori GLP-1 sono ampiamente espressi nei tessuti oltre il tratto gastrointestinale, tra cui il pancreas endocrino, i reni, il sistema cardiovascolare e varie regioni del sistema nervoso (4, 5, 7). Considerando l'ampia espressione dei recettori GLP-1 in tutto il corpo, il GLP-1 svolge molteplici ruoli oltre all'omeostasi del glucosio. Ad esempio, la velocità di svuotamento gastrico viene decelerata in risposta all'aumento del glucosio. Anche la modulazione della sazietà è mediata dal GLP-1 (8), così come la regolazione dell'assunzione di energia attraverso i circuiti ipotalamici dell'alimentazione (9, 10).

I GLP-1RA imitano le azioni pancreatiche del GLP-1 nativo, stimolando la perdita di peso e migliorando il controllo glicemico (5), oltre a promuovere effetti fisiologici come la riduzione del rischio cardiovascolare (5, 11, 12), la prevenzione dell'aterogenesi attraverso la modulazione dell'infiammazione vascolare (13, 14) e gli effetti renoprotettivi e neuroprotettivi (15-18), che potenziano i risultati benefici del GLP-1RA. Ciò offre ai professionisti del settore medico uno strumento promettente per trattare i pazienti affetti da obesità e T2DM, oltre all'insulina e ai precedenti approcci di gestione del diabete. Tuttavia, i trattamenti basati sul GLP-1 possono anche comportare effetti avversi, che sono principalmente gastrointestinali, in particolare nausea, vomito e diarrea (19). Questi effetti di solito diminuiscono nel tempo con la terapia continuata e possono essere attenuati modificando il dosaggio (20).

La semaglutide è un GLP1-ra, con il 94% di omologia di sequenza aminoacidica con il GLP-1 nativo (21). Le modifiche strutturali della molecola hanno permesso a semaglutide di essere meno suscettibile alla degradazione da parte della dipeptidil-peptidasi-4, prolungando così la sua emivita a quasi una settimana (22). È già noto che la semaglutide ottiene una riduzione del peso corporeo, che a sua volta migliora il controllo glicemico

e quindi riduce il rischio associato al T2DM scarsamente controllato (23), ma è ancora necessario ampliare le informazioni relative al suo effetto sulla composizione corporea, motivo per cui abbiamo condotto questa indagine.

L'impedenza bioelettrica (BIA) rappresenta uno strumento non invasivo, relativamente veloce e semplice per stimare la composizione corporea, fornendo informazioni che vanno oltre l'indice di massa corporea (IMC) e altre misure antropometriche.

Nell'ambito di questo studio, ci proponiamo di valutare l'impatto del GLP-1RA semaglutide sulla composizione corporea dei pazienti con T2DM e obesità, come riflesso del loro stato nutrizionale, valutando al contempo i possibili cambiamenti metabolici dopo un periodo di trattamento di 24 settimane.

1.2 MATERIALI E METODI

1.2.1 DISEGNO E SOGGETTI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo quasi sperimentale di follow-up di 24 settimane per valutare i cambiamenti nella composizione corporea e l'effetto di semaglutide sui parametri analitici. Il reclutamento è stato effettuato in modo sistematico e costante nel reparto di Endocrinologia e Nutrizione del nostro ospedale, l'Ospedale Universitario Virgen Macarena di Siviglia, negli anni 2020-2022.

Nel nostro studio sono stati inclusi adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con T2DM, controllo glicemico insufficiente [emoglobina glicata (HbA1c) ≥ 7%] e obesità (IMC ≥30kg/m2) che si sono sottoposti a trattamento con GLP1-ra, sia nella forma sottocutanea che orale. Sono stati esclusi dallo studio coloro che stavano già assumendo GLP1-ra o che lo avevano fatto in passato, i soggetti con un periodo di follow-up inferiore a 12 mesi e coloro che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi o intolleranza al farmaco (prevalentemente sintomi gastrointestinali).

I soggetti sono stati divisi in 2 gruppi a seconda della via di somministrazione di semaglutide che dovevano ricevere: semaglutide orale giornaliera (OS) o semaglutide sottocutanea settimanale (SS). A causa delle differenze significative nelle loro caratteristiche di base, entrambi i gruppi sono stati analizzati in modo indipendente nel contesto dello studio, che è stato condotto in condizioni di vita reale (vedere le Tabelle 1, 2, dove le differenze nelle caratteristiche di base tra i gruppi di trattamento sono indicate con*).

	SEMAGLUTIDE SOTTOCUTANEA (n = 55)	SEMAGLUTIDE ORALE (n = 33)
Età (anni)*	55.3 (10.4)	61.8 (7)
Genere		
Uomo	29 (52.7%)	22 (66.7%)
Donna	26 (47.3%)	11 (33.3%)
IMC*	40.1 (11)	33.2 (3.9)
Anni con il DM	7.2 (6.3)	9.6 (6.3)
Età alla diagnosi di DM (anni)	50.4 (10.9)	53.6 (6.5)
Eventi di ipoglicemia grave	- (0.0%)	1 (3%)
Retinopatia diabetica*	0 (0.0%)	3 (9.1%).
Ipertensione	42 (76.4%)	26 (78.8%)
Dislipidemia	39 (70.9%)	26 (78.8%)
Malattia renale cronica	3 (5.5%)	6 (18%)
OSAS	9 (16.4%)	9 (27.3%)
Malattia cardiaca ischemica*	0 (0.0%)	6 (18.2%)
Insufficienza cardiaca*	1 (1.8%)	5 (15.2%)
Ictus	0 (0.0%)	1 (3%)
NAFLD	10 (18.2%)	9 (27.3%)
Fumatore	10 (18.2%)	8 (24.2%)
Alcool*	1 (1.8%)	4 (12.1%)
Metformina	39 (70.9%)	25 (75.8%)
iSGLT2	20 (36.4%)	15 (45.5%)
Sulfoniluree	8 (14.5%)	6 (18%)
Inibitori della DPP-4	10 (18.2%)	9 (27.3%)

Insulina basale	24 (43.69%)	17 (51.5%)
Insulina prandiale	10 (18.2%)	7 (21.2%)
ACE inibitori	39 (70.9%)	20 (60.6%)
β-Bloccanti*	9 (16.4%)	11 (33.3%)
α-Bloccanti*	1 (1.8%)	2 (6.1%)
Diuretici	22 (40%)	14 (42.4%)
Bloccanti del canale del calcio	9 (16.4%)	5 (15.2%)
Spironolattone	2 (3.6%)	3 (9.1%)
Terapia con statine:		
Nessuna	29 (52.7%)	13 (39.4%)
Bassa intensità	3 (5.5%)	1 (3%)
Intensità moderata	17 (30.9%)	10 (30.3%)
Alta intensità	6 (10.9%)	9 (27.3%)
Ezetimibe	6 (10.9%)	4 (12.1%)
Fibrati	5 (9.16 %)	7 (21.2%)
Anticoagulanti	4 (7.3%)	2 (6.1%)
Terapia antiaggregante	9 (16.4%)	11 (33.3%)

*Tabella 1. Caratteristiche di base del campione diviso in gruppi di trattamento. * Caratteristiche di base in cui abbiamo riscontrato differenze significative (p < 0,05) tra i gruppi di trattamento. DM, diabete mellito; OSAS, sindrome da apnea ostruttiva del sonno; NAFLD, steatosi epatica non alcolica; iSGLT2i, inibitori del trasportatore legato al sodio-glucosio; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; β-bloccanti, beta-bloccanti o antagonisti del β-adrenorecettore; α-bloccanti, alfa-bloccanti o antagonisti dell'α-adrenorecettore.*

	SEMAGLUTIDE SOTTOCUTANEA (n=55)				SEMAGLUTIDE ORALE (n=33)			
	Media (SD) di base	MESI media (SD)	DIFFERENZA [CI 95%]	Valore P[a]	Media (SD) di base	6 MESI media (SD)	DIFFERENZA [CI 95%]	Valore P[a]
Peso (kg)*	109.2 (24.6)	98.5 (21.6)	-10 [-11.9; -8.2]	<0.001	94.8 (15.6)	86.2 (16.3)	-8.6 [-10.3; -6.8]	<0.001
IMC (kg/m2)*	40.1 (11)	36.1 (9.3)	-3.7 [-4.4; -3]	<0.001	34.2 (3.9)	31 (4.2)	-3.1 [-3.7; -2.5]	<0.001
Massa grassa corporea (kg)*	50.5 (17.6)	41.3 (15)	-8.5 [-10.2; -6.9]	<0.001	39.9 (8)	31.9 (8.7)	-8 [-9.7; -6.2]	<0.001
Massa magra morbida (kg)	56.4 (13.6)	54.1 (12.2)	-1.7 [-2.4; -1]	<0.001	51.9 (10.3)	51.2 (10.2)	-0.7 [-1.5; 0.2]	0.112
Massa grassa libera (kg)*	59.3 (13.5)	57.1 (12.7)	-1.7 [-2.5; -0.9]	<0.001	54.9 (10.9)	54.3 (10.8)	-0.6 [-1.5; 0.3]	0.162
Massa grassa (%)	45.7 (9.3)	41.4 (9.1)	-4 [-4.9; -3.1]	<0.001	42.2 (5.6)	36.8 (6.1)	-5.2 [-6.7; -3.6]	<0.001
Massa grassa libera (%)	54.9 (9.2)	58.6 (9.1)	3.6 [2.8; 4.6]	<0.001	57.8 (5.6)	63.2 (6.1)	5.2 (3.6; 6.7]	<0.001

Indice di massa grassa libera (kg/m2)*	22.1 (10.1)	21.1 (7.7)	-0.6 [-0.9; -0.4]	<0.001	19.7 (2.2)	19.5 (2.3)	-0.2 [-0.5; 0.1]	0.197
Indice di massa grassa (kg/m2)	18.2 (6.4)	15.1 (5.6)	-3.1 [-3.7; -2.5]	<0.001	14.5 (3)	11.5 (3.1)	-3 [-3.7; -2.3]	<0.001
Area del grasso viscerale (cm2)*	227.1 (62.2)	196.5 (54.4)	-30.2 [-37.5; -23.2]	<0.001	203.6 (37.1)	161.3 (47.3)	-42.3 [-52.9; -31.8]	<0.001
Massa cellulare corporea (kg)	38.6 (9.4)	37 (8.4)	-1.2 [-1.7; -0.7]	<0.001	35.5 (7.2)	35 (7.1)	-0.5 [-1.1; 0.1]	0.077
Massa muscolare scheletrica (kg)	33.1 (8.5)	31.7 (7.7)	-1.1 [-1.5; -0.6]	<0.001	30.3 (6.5)	29.9 (6.4)	-0.5 [-1; 0.1]	0.081
Indice muscolare scheletrico (kg/m2)	8.6 (8.4)	8.3 (1.3)	-0.4 [-0.5; -0.2]	<0.001	8.1 (1.2)	7.9 (1.2)	-0.2 [-0.4; -0.1]	0.001
Tasso metabolico basale (Kcal)	1651.3 (292.1)	1604.3 (274.5)	-36.3 [-53; -19.5]	<0.001	1555.7 (234.8)	1542.2 (232.9)	-13.5 [-33; 5.9]	0.166
Contenuto minerale osseo (kg)	3 (1.5)	3.1 (1)	0.03 [0; 0.1]	0.237	3 (0.6)	3.1 (0.6)	0.1 [0; 0.1]	0.06
Acqua corporea totale (L)	44 (10.6)	42.2 (9.5)	-1.3 [-1.9; -0.8]	<0.001	40.5 (8)	40 (8)	-0.5 [-1.2; 0.1]	0.117
Acqua intracellulare (L)	26.9 (6.5)	25.8 (5.9)	-0.8 [-1.2; -0.5]	<0.001	24.8 (5)	24.4 (4.9)	-0.4 [-0.8; 0]	0.078
Acqua extracellulare (L)	16.2 (3.4)	16.4 (3.7)	-0.2 [-0.9; 0.8]	0.684	16 (2.9)	15.6 (3.1)	-0.4 [-1.8; 0.9]	0.525
50kHz Angolo di fase del corpo intero (°)	5.1 (0.6)	5.1 (0.7)	-0.03 [-0.1; 0.1]	0.529	5 (0.8)	4.9 (0.7)	-0.1 [-0.2; 0]	0.068

*Tabella 2. Variazione dei parametri di composizione corporea dal basale alla fine del follow-up (6 mesi) con l'analisi di impedenza bioelettrica. * Parametri in cui abbiamo trovato differenze significative (p < 0,05) tra i gruppi di trattamento. [a] Analisi univariata utilizzando il test di Wilcoxon per i dati accoppiati. SD, deviazione standard; CI, intervallo di confidenza; IMC, indice di massa corporea.*

Per garantire l'omogeneità dell'intervento, abbiamo incluso i pazienti che, in base alla loro tolleranza, hanno aderito al seguente regime terapeutico: dopo un'escalation della dose di 4 settimane, il farmaco è stato somministrato con una dose iniziale di 0,25 mg una volta alla settimana, seguita da 0,5 mg alla settimana e infine da una dose di mantenimento di 1 mg in SS; il dosaggio iniziale nel gruppo OS è stato di 3 mg assunti quoti-

dianamente per 4 settimane, seguiti da altre 4 settimane a 7 mg e infine dalla dose di mantenimento di semaglutide orale, 14 mg. I partecipanti che non erano in grado di aderire a questo protocollo terapeutico a causa di intolleranza, effetti avversi o scarsa compliance al trattamento sono stati esclusi dallo studio (Figura 1). Il restante trattamento concomitante (compreso il trattamento ipoglicemizzante e ipolipemizzante) è stato indicato secondo le linee guida della pratica clinica standard.

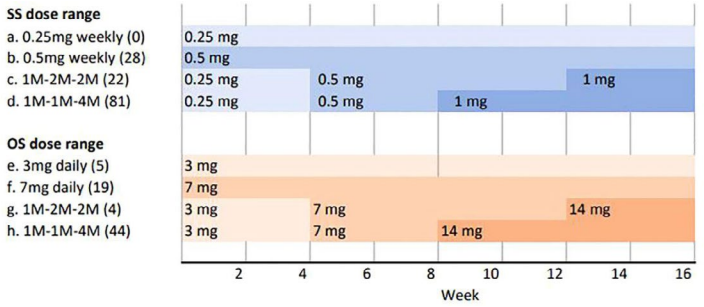


Figura 1. Disegno dello studio - somministrazione dell'intervallo di dosi. Per ottenere dati comparabili, sono stati selezionati solo i pazienti che hanno seguito un'escalation mensile della dose, come rappresentato da d e h. Tra parentesi è indicato il numero di pazienti che hanno seguito ciascuno schema di trattamento. SS, semaglutide sottocutanea; OS, semaglutide orale; mg, milligrammi; M, mesi.

I partecipanti che hanno manifestato effetti avversi o intolleranza al farmaco (principalmente sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, diarrea e disturbi addominali), rendendoli incapaci di completare il regime di trattamento prescritto, sono stati esclusi dall'analisi della bioimpedenza e quindi non sono stati inclusi nel nostro studio.

1.2.2 INTERVENTO EDUCATIVO

Ai pazienti sono stati dati consigli generali per svolgere attività fisica e adottare uno stile di vita sano, basato sulla dieta mediterranea e su una vita attiva, al fine di scoraggiare il comportamento sedentario. Queste linee guida sono state inizialmente trasmesse durante la prima visita e sottolineate poi dal nostro

team infermieristico in una breve sessione di 15 minuti, in cui i pazienti sono stati istruiti sulla somministrazione di semaglutide. Per quanto riguarda le abitudini alimentari, i pazienti hanno ricevuto raccomandazioni che riguardavano il consumo di frutta e verdura, alimenti poco elaborati, legumi, pesce e cereali integrali, oltre a un'idratazione basata sull'acqua rispetto alle bibite e all'alcol. Inoltre, sono state fornite linee guida generali sull'attività fisica, incoraggiando uno stile di vita attivo, evitando comportamenti sedentari e raccomandando 30-60 minuti di esercizio aerobico quotidiano e 2-3 giorni alla settimana di allenamento della forza, adattati alle capacità fisiche individuali. Questo intervento educativo è stato realizzato come parte della pratica clinica quotidiana, non con l'obiettivo di valutarne l'impatto.

1.2.3 MISURAZIONE BIA E PARAMETRI ANALITICI

La composizione corporea è stata misurata con la BIA multifrequenza (MF-BIA) (Inbody 770, Inbody Co., Ltd., Corea). Tutte le misurazioni sono state eseguite al mattino, al basale e alla fine del follow-up. Sono stati registrati parametri come la massa grassa (FM), la massa magra (FFM), l'acqua corporea totale, la massa muscolare scheletrica e l'angolo di fase (PhA).

Gli esami del sangue sono stati eseguiti dopo 8-10 ore di digiuno; i campioni sono stati raccolti per misurare i parametri analitici come l'emoglobina, la conta piastrinica, il glucosio plasmatico a digiuno e l'HbA1c, la creatinina, il colesterolo totale e le sue lipoproteine.

1.2.4 ENDPOINT E VALUTAZIONI DELLO STUDIO

La variabile principale dello studio era la riduzione della FM corporea dal basale alla settimana 24 di trattamento con semaglutide. Gli endpoint secondari di efficacia alla settimana 24 includevano i cambiamenti nella composizione corporea, come l'acqua corporea, il muscolo scheletrico e il PhA; nonché le modifiche dei parametri analitici, in particolare il profilo lipidico e il controllo glicemico.

1.2.5 ANALISI STATISTICA

Abbiamo stimato la dimensione del campione necessaria a 60 partecipanti (30 per semaglutide orale e 30 per semaglutide sottocutanea), predisponendo un test di ipotesi a due lati con un livello di confidenza del 95% e tenendo conto di una potenziale perdita del 10%. Questa stima si è basata su una differenza minima clinicamente rilevante di -10% nella massa grassa corporea al termine del follow-up (22, 23).

Le variabili categoriche sono state espresse in numeri e percentuali. Le variabili continue sono state espresse come media e deviazione standard (SD) per le distribuzioni normali o mediana e intervallo interquartile (QI) se le distribuzioni erano asimmetriche. Abbiamo utilizzato il test t di Student e il test di Wilcoxon per il confronto delle variabili continue, rispettivamente distribuite in modo normale e non normale. La normalità dei dati quantitativi è stata testata utilizzando il test di Kolmogorov-Smirnov. L'omoschedasticità è stata valutata utilizzando il test di Levene.

Abbiamo condotto un'analisi multivariata usando la regressione lineare multipla per aggiustare le variabili predittive della percentuale di perdita di FM (variabile dipendente). Le variabili indipendenti sono state selezionate tra quelle che hanno mostrato un livello di significatività di $p < 0,15$ nell'analisi univariata (dati non mostrati) e quelle in cui sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento. Il numero finale di variabili incluse è stato determinato in base ai criteri di maggiore parsimonia e migliore capacità di discriminazione, con riferimento a un'area sotto la curva (AUC) >0,75 nell'analisi della curva ROC. La bontà di adattamento del modello è stata valutata con il test di Hosmer-Lemeshow.

La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$ (test di ipotesi a due code). La forza dell'associazione è stata presentata come differenza media e intervallo di confidenza (CI) al 95%.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto software SPSS v.26/PC (IBM Statistics).

1.2.6 DICHIARAZIONE ETICA

Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i soggetti. Questo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, rivista nel 2008; ed è stato approvato dal Comitato Etico di Ricerca dell'Ospedale Universitario Virgen Macarena di Siviglia.

1.3 RISULTATI

1.3.1 PAZIENTI, CARATTERISTICHE BASALI

Sono stati inizialmente identificati come potenziali candidati a partecipare a questo studio 203 pazienti totali, di cui 88 sono stati selezionati; 55 pazienti sono rientrati nell'ala SS e 33 pazienti hanno ricevuto la OS.

L'età media del gruppo SS era di 55,3 ± 10,4 anni, di cui il 47,3% erano donne, con un IMC medio di 40,1 ± 11 kg/m2. Nel gruppo OS, l'età media era di 61,8 ± 7 anni, il 33,3% donne e l'IMC 34,2 ± 3,9 kg/m2. La durata della malattia era di 7,2 ± 6,3 anni per SS e 9,6 ± 6,3 anni per OS.

Per quanto riguarda il trattamento ipoglicemizzante che i nostri pazienti stavano assumendo prima dell'introduzione di semaglutide, un totale di 64 pazienti stava assumendo metformina [39 (70,9%) nel gruppo SS e 25 (75,8%) nel gruppo OS], e l'insulina basale faceva parte del trattamento di riduzione del glucosio di 41 soggetti [24 (43,69%) nel gruppo SS e 17 (51,5%) nel gruppo OS]. Le loro caratteristiche cliniche, le comorbidità e il trattamento che stavano ricevendo prima dell'introduzione di semaglutide sono elencati nella Tabella 1.

1.3.2 IMPATTO DI SEMAGLUTIDE SUI PARAMETRI DI COMPOSIZIONE CORPOREA

Durante il follow-up, i partecipanti hanno sperimentato una riduzione significativa del loro peso, 9,5 ± 5,7% con SS e 9,4 ± 5,9% con OS. Abbiamo osservato che la perdita di peso era a

scapito della riduzione della percentuale di FM [-4% (IC 95% [-4,9; -3,1], p< 0,001) in SS e -5,2% (IC 95% [-6,7; -3,6], p< 0. 001) in OS], mentre aumentava la percentuale di FFM [3,6% (IC 95% [2,8; 4,6], p< 0,001) in SS e 5,2% (IC 95% [3,6; 6,7], p< 0,001) in OS] (Figura 2).

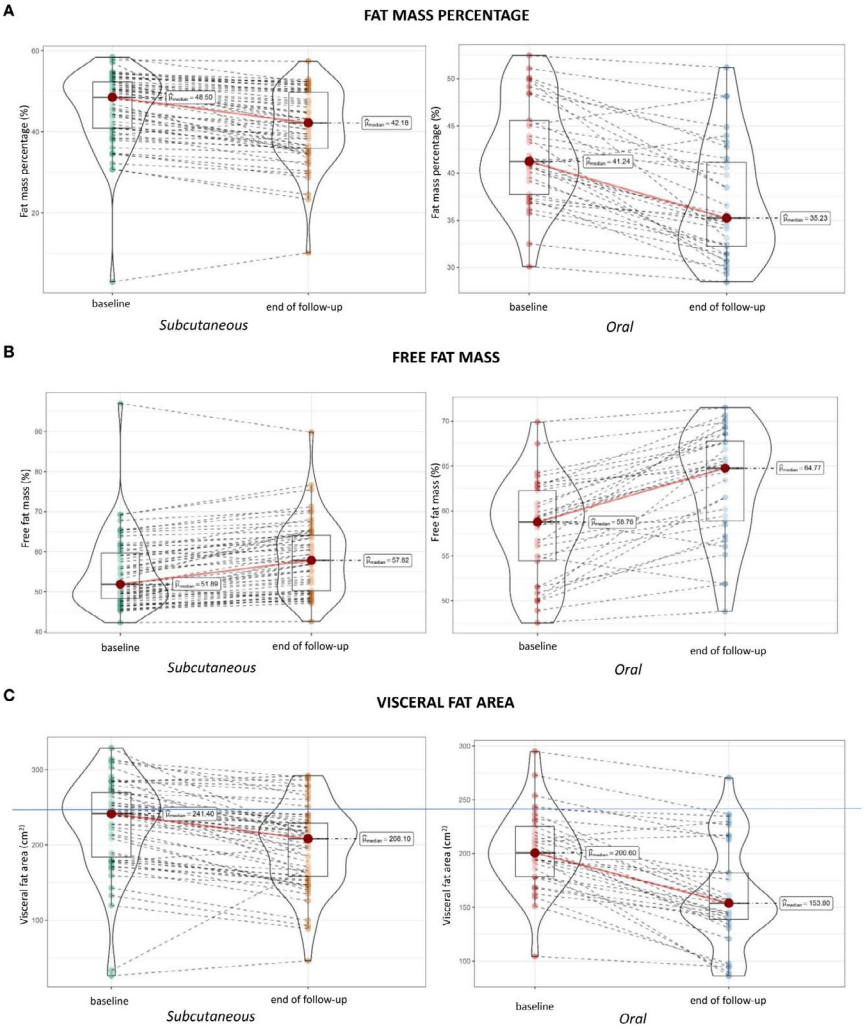


Figura 2. Variazioni dei parametri di composizione dal basale alla fine del follow-up.

Considerando la riduzione del peso in numeri assoluti, nel gruppo SS, la perdita di FM è stata di -8,5 kg (95% CI [-10,2; -6,9], p < 0,001), mentre la riduzione della massa magra è stata di -1,7 kg (95% CI [-2,4; -1], p < 0,001). Questi risultati sono stati coerenti nel gruppo OS, dove la perdita di FM è stata di -8 kg (95% CI [-9,7; -6,2], p < 0,001), e quella di massa magra di -0,7 kg (95% CI [-1,5; 0,2], p = 0,112).

Tuttavia, il PhA è rimasto costante in media durante il follow-up [-0,03° (CI 95% [-0,1; 0,1], p = 0,529) in SS e -0,1° (CI 95% [-0,2; 0], p = 0,068) in OS].

Sono stati osservati anche cambiamenti in altri parametri di composizione corporea, come una diminuzione dell'acqua corporea totale e dell'area di grasso viscerale (VFA), che è stata di -30,2 cm2 (IC 95% [-37,5; -23,2], p <0,001) in SS e di -42,3 cm2 (IC 95% [-52,9; -31,8], p <0,001) in OS. La Tabella 2 riporta le informazioni relative a questi cambiamenti.

1.3.3 EFFETTO SUI PARAMETRI ANALITICI E CLINICI

Oltre al beneficio osservato sulla composizione corporea dei pazienti, anche le loro metriche di laboratorio sono migliorate durante il periodo di follow-up. Per esempio, il profilo lipidico ha dimostrato cambiamenti positivi, con una riduzione del colesterolo totale di -30mg/dl (IC 95% [-44.5; -17.5], p < 0.001) in SS e -49.4mg/dl (IC 95% [-70; -28.8], p < 0.001) in OS (Tabella 3). Allo stesso tempo, il controllo metabolico è stato ottimizzato con una riduzione dell'HbA1c di -3,8% (CI 95% [-4,5; -3], p < 0,001) in SS e -3% (CI 95% [-3,7; -2,2], p < 0,001) in OS, raggiungendo un controllo metabolico ottimale (HbA1c <7%) nel 92,3% dei pazienti in trattamento con SS e nel 75,8% di quelli che hanno ricevuto OS. In entrambi i gruppi, abbiamo osservato una diminuzione del fabbisogno di insulina dopo 6 mesi, con una significatività statistica nel gruppo SS, dove i pazienti hanno richiesto 4 UI (IC 95% (-9, 0), p =0,01) in meno.

	SEMAGLUTIDE SOTTOCUTANEA (n=55)				SEMAGLUTIDE ORALE (n = 33)			
	Media (SD) di base	6 MESI media (SD)	DIFFERENZA [CI 95%]	Valore P[a]	Media (SD) di base	6 MESI media (SD)	DIFFERENZA [CI 95%]	Valore P[a]
HbAIC (%)	9.9 (2.1)	6 (0.7)	-4 [-4.6; -3.3]	<0.001	9.3 (1.9)	6.4 (0.9)	-3 [-3.7; -2.2]	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	217.5 (75.8)	101.8 (23.8)	-114 [-139; -92.5]	<0.001	190.8 (57.7)	100.2 (25.5)	-90.5 [-118; -66]	<0.001
TC (mg/dl)	198.2 (49.6)	162.4 (33.6)	-30 [-44.5; -17.5]	<0.001	194.5 (52.4)	147 (35.8)	-49.4 [-70; -28.8]	<0.001
Colesterolo HDL (mg/dl)	43.3 (12.4)	45.9 (9.6)	2.4 [0; 4.7]	0.054	41.4 (11.9)	42.3 (11.5)	1.6 [07; 3.8]	0.16
Colesterolo LDL (mg/dl)	110 (46.4)	89.2 (31.1)	-16 [-28.5; -5.5]	0.006	107.9 (43.8)	71.4 (30.8)	-38.1 [-54; -22.1]	<0.001
colesterolo non-HDL (mg/dl)	150.3 (49.2)	117.6 (30.4)	-25 [-43; -14]	<0.001	48.7 (153.8)	102.8 (33)	-51 [-71.9; -30.1]	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	314.1 (569)	145.9 (48.8)	-70 [-99.5; -45]	<0.001	253.2 (168.5)	163.1 (70)	-68 [-117; -28.5]	0.001
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.2)	0.81 (0.3)	0.02 [-0.02; 0.06]	0.287	0.9 (0.4)	0.9 (0.4)	0.01 [-0.04;0.05]	0.681
eGFR (mL/min/1.73m2)	95.7 (18.8)	93.4 (19.4)	-1.5 [-4.5; 0.5]	0.119	84.2 (21.1)	83 (21.8)	1 [-2; 3]	0.559
Acido urico (mg/dl)	4.87 (1.3)	4.94 (1.6)	0.2 [-0.4; 0.5]	0.35	5.8 (1.8)	3.8 (0.7)	-0.9 [-2; 0.2]	0.07
Emoglobina (mg/dl)	14.7 (1.7)	15.1 (1.8)	0.4 [0.1; 0.7]	0.012	14.4 (1.4)	14.6 (1.7)	-0.2 [-0.8; 0.3]	0.387
Conta piastrinica (x 1013/MI)	314.9 (342.2)	264.4 (67.8)	16.5 [5.5; 28.5]	0.061	258.5 (78.8)	267.6 (88.5)	1.6 [-16.8; 20]	0.862
AST (U/L)	37.1 (33.5)	20.1 (7.5)	-10.5 [-19; -4.5]	<0.001	37.2 (28.8)	21.6 (10.4)	-8 [-15; -3.5]	0.003
ALT (U/L)	43.6 (39.2)	21.5 (12)	-14.5 [-23; -9]	<0.001	43.7 (29.7)	22.4 (12.8)	-15 [-25; -9.5]	<0.001
TSH (uUI/mL)	6.9 (25.5)	2.1 (15)	-0.3 [-0.7; -0.1]	0.005	2.6 (2.4)	1.9 (1.1)	-0.3 [-0.9; 0]	0.056
FIB-4	1.2 (0.8)	0.9 (0.4)	-0.2 [-0.3; 0]	0.026	1.6 (1.9)	1.4 (1.5)	0 [-0.6; 0.2]	0.856

Tabella 3. Cambiamenti nei parametri analitici dal basale alla fine del follow-up (6 mesi). [a] *Analisi univariata utilizzando il test di Wilcoxon per i dati accoppiati. SD, Deviazione Standard; CI, Intervallo di Confidenza; eGFR, Tasso di Filtrato Glomerulare Stimato; TC, Colesterolo Totale; HDL, Colesterolo Lipoproteico ad Alta Densità; LDL, Colesterolo Lipoproteico a Bassa Densità; Non-HDL, colesterolo lipoproteico non ad alta densità; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; Hbalc, emoglobina glicata; TSH, ormone stimolante la tiroide; FIB-4, indice Fibrosi-4 per la fibrosi epatica.*

1.3.4 ANALISI MULTIVARIATA

Inoltre, abbiamo eseguito un'analisi multivariata utilizzando la regressione lineare multipla, con la percentuale di perdita di massa alla fine del follow-up come variabile dipendente per tutti i partecipanti allo studio (n=88). Come variabili indipendenti, abbiamo incluso la via di somministrazione di semaglutide, insieme a quelle variabili in cui sono state identificate differenze significative al basale. Abbiamo osservato che la percentuale di FM persa alla fine del follow-up era determinata dalla percentuale iniziale di FM, dal IMC al basale e dal trattamento concomitante con iSGLT2 (inibitori del trasportatore legato al sodio-glucosio) e insulina. In particolare, non è stata osservata alcuna associazione significativa con la via di somministrazione del trattamento (Tabella 4).

	B	95% CI	Valore p
Età	0.014	[-0.03; 0.06]	0.503
Massa grassa basale	0.11	[0.05; 0.18]	0.001
Area del grasso viscerale al basale	-0.05	[-0.18; 0.05]	0.275
Semaglutide sottocutanea/orale	-0.563	[-1.4; 0.281]	0.188
Trattamento iSGLT2	1.01	[0.21; 1.81]	0.014
Trattamento con insulina	0.95	[0.18; 1.71]	0.017

Tabella 4 Analisi multivariata utilizzando la regressione lineare multipla per regolare le variabili predittive della percentuale di perdita di massa grassa. Variabile dipendente: Percentuale di perdita di massa grassa. Statistiche: R2 0,468; p < 0,001. IMC, Indice di Massa Corporea; iSGLT2, inibitori del trasportatore legato al sodio-glucosio; 95% CI, Intervallo di Confidenza al 95%.

1.4 DISCUSSIONE

Il T2DM è una malattia altamente diffusa che rappresenta quasi il 95% di tutti i tipi di diabete (24), con una prevalenza in rapido aumento. Si nota che una percentuale sostanziale di persone con T2DM non è a conoscenza della propria diagnosi, il che comporta la perdita di opportunità nella gestione precoce.

Nel frattempo, la prevalenza globale dell'obesità è quasi triplicata dal 1975, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Abbiamo condotto uno studio che esamina i cambiamenti osservati in una popolazione adulta con T2DM e obesità, concentrandoci sulle modifiche della composizione corporea valutate tramite MF-BIA.

La valutazione della composizione corporea è preziosa per la valutazione individuale e per stimare i cambiamenti nel tempo. Oltre all'antropometria, la MF-BIA fornisce approfondimenti sui vari componenti del corpo e sulle loro interrelazioni in una determinata persona (25). Altri metodi utilizzati per studiare la composizione corporea includono l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) e la risonanza magnetica (MRI). La DXA offre misurazioni accurate di vari componenti del corpo, oltre ai dati sulla densità minerale ossea. Condotte con protocolli standardizzati, queste misurazioni garantiscono coerenza e comparabilità tra studi e popolazioni diverse. Diversi studi hanno indicato risultati comparabili tra DXA e MF-BIA (26-29). Ad esempio, Schoenfeld et al. non hanno riscontrato differenze significative nelle variazioni medie tra le scansioni MF-BIA e DXA per FM, percentuale di grasso corporeo e FFM (30). Allo stesso modo, altre ricerche che hanno confrontato la MF-BIA con la DXA nella valutazione della composizione corporea hanno riportato risultati simili per le misure del corpo totale e dei tessuti molli segmentali (31). Allo stesso modo, la precisione della risonanza magnetica consente una visualizzazione dettagliata dei vari tessuti, favorendo una valutazione accurata della distribuzione del grasso, della massa muscolare e di altri componenti. La capacità di imaging del corpo intero della risonanza magnetica consente una valutazione completa del tessuto adiposo e della distribuzione della massa magra, offrendo preziose informazioni sulla salute generale. Non è invasiva e garantisce la sicurezza del paziente con immagini ad alta risoluzione e senza radiazioni ionizzanti. L'analisi quantitativa della risonanza magnetica consente di misurare con precisione i volumi e le densità dei tessuti, facilitando le valutazioni quantitative del contenuto e della distribuzione del

grasso. Ciò la rende preziosa per la diagnosi e il monitoraggio di condizioni come l'obesità, la sarcopenia e i disturbi metabolici. L'ampia accettazione da parte dei pazienti e la versatilità nella ricerca evidenziano ulteriormente l'importanza della risonanza magnetica per valutare la composizione corporea e guidare le decisioni cliniche in ambito medico (32).

Al contrario, la BIA offre diversi vantaggi per la valutazione della composizione corporea nella pratica medica. La sua natura non invasiva garantisce il comfort e la sicurezza del paziente, essendo adatta a persone di età e condizioni di salute diverse. I dispositivi BIA sono portatili, convenienti e facili da usare, il che li rende accessibili in vari ambienti sanitari. La rapidità delle valutazioni BIA consente un'efficiente integrazione nella pratica clinica, fornendo una rapida visione della composizione corporea senza un significativo investimento di tempo. Inoltre, la versatilità della BIA consente valutazioni dettagliate della composizione corporea sia totale che segmentaria, offrendo informazioni preziose sulla distribuzione della massa grassa e magra. Le funzionalità di monitoraggio longitudinale consentono ai medici di seguire i cambiamenti della composizione corporea nel tempo, aiutando la gestione di condizioni come l'obesità o i disturbi da deperimento muscolare (25).

La BIA stima la composizione corporea sulla base di una serie di equazioni predittive sviluppate per una popolazione specifica. Oltre ai dati sui diversi compartimenti corporei, la BIA fornisce valori elettrici grezzi: impedenza, resistenza, reattanza e PhA (l'arco tangente del rapporto tra reattanza e resistenza (33)). La BIA calcola i dati secondari sui compartimenti fluidi, come l'acqua corporea totale, l'acqua intracellulare e l'acqua extracellulare. Da questi, si ricavano i compartimenti legati al grasso (FM e FFM), poiché il contenuto di acqua del corpo risiede principalmente nella FFM (34). Di conseguenza, il raggiungimento di risultati ottimali per gli interi compartimenti corporei, anche in individui in buona salute, si basa sulla scelta di un'equazione adeguata (35). A prescindere dai suoi limiti intrinseci come metodo indi-

retto, la BIA continua a essere ampiamente utilizzata sia negli studi epidemiologici che nelle valutazioni individuali.

Per quanto riguarda la composizione corporea, mentre le caratteristiche basali dei gruppi differivano, il nostro modello multivariato ha rivelato un impatto simile di semaglutide orale rispetto a quella sottocutanea sulla perdita di peso. Questo suggerisce che potrebbero non esserci differenze significative tra le due forme di somministrazione. Tuttavia, è fondamentale condurre studi con un disegno specifico per valutare a fondo questa ipotesi. La nostra coorte ha sperimentato una riduzione del peso corporeo di -10 kg (-9,5%) e -8,6 kg (-9,4%) a seconda della via di somministrazione di semaglutide (SS e OS rispettivamente), leggermente superiore a quella descritta in letteratura (23). Riduzioni di peso comprese tra il 5 e il 10% sono considerate clinicamente significative e correlate a un miglioramento del rischio cardiovascolare (36). Abbiamo osservato che la perdita di peso era in misura maggiore dovuta a una riduzione della percentuale di FM rispetto alla percentuale di FFM, suggerendo una diminuzione della FM senza perdite significative nella componente di massa magra.

In letteratura si è parlato continuamente di una potenziale associazione tra l'uso di semaglutide e l'insorgenza di sarcopenia. Tuttavia, la maggior parte degli studi indica che la semaglutide induce principalmente la perdita di peso riducendo la FM e preservando la massa muscolare o addirittura migliorando la proporzione relativa di muscolo scheletrico, con un impatto minimo o non clinicamente rilevante sulla forza muscolare (37-40). Nella nostra coorte, abbiamo osservato che la perdita di tessuto muscolare non era significativa nel gruppo OS. Al contrario, nel gruppo SS, c'è stata una riduzione statisticamente significativa del tessuto muscolare, che potrebbe essere attribuita alla maggiore perdita di peso complessiva rispetto al gruppo OS. Dato che gli individui che hanno iniziato l'opzione SS avevano, in media, un IMC più alto e quindi un grado maggiore di obesità, hanno anche iniziato con una massa magra di base più alta rispetto a quelli del gruppo OS, il che potrebbe spiegare perché hanno spe-

rimentato una diminuzione proporzionalmente maggiore della loro componente di massa magra. L'indice muscolare scheletrico (kg/m2) è diminuito in entrambi i gruppi, con riduzioni significative dei valori assoluti osservate solo nel gruppo SS. Questi risultati sottolineano l'apparente impatto prevalentemente positivo di semaglutide sulla riduzione della massa grassa. Tuttavia, considerando i nostri risultati e le ricerche precedenti (20), sembrerebbe altamente consigliabile implementare l'esercizio fisico mirato per preservare e potenzialmente aumentare la massa muscolare nei pazienti che ricevono terapie a base di GLP-1.

Tradizionalmente, l'associazione tra IMC e mortalità a lungo termine per tutte le cause è stata descritta come una forma a U (41), come risultato di diverse funzioni di rischio sottostanti di direzione opposta associate ai comparti corporei grassi e privi di grasso (42). Recenti indagini hanno dimostrato un'associazione inversa tra FFM e mortalità, mentre la FM era direttamente associata alla mortalità (43). Uno studio clinico che ha incluso una serie di pazienti con valutazione BIA prima e dopo il follow-up ha mostrato un aumento della mortalità a causa della perdita di peso, probabilmente attribuita alla perdita di FFM (44). Allo stesso modo, un altro studio ha suggerito che l'aumento della mortalità osservato nella loro popolazione era minore nei soggetti che, oltre alla perdita di peso, avevano un'attività fisica relativamente elevata (45). Ciò evidenzia quanto sia dannosa la componente FM e sottolinea la necessità di considerarla nella pratica clinica, sottolineando che affidarsi esclusivamente all'IMC potrebbe essere insufficiente per valutare lo stato metabolico di un paziente.

La nostra coorte ha subito una riduzione del VFA dopo il trattamento con semaglutide sia per via di somministrazione SS che OS. Il VFA svolge un ruolo chiave nelle malattie metaboliche e cardiovascolari. Il tessuto adiposo viscerale secerne mediatori infiammatori che portano a uno stato di infiammazione cronica di basso grado (46, 47), che induce una costellazione di anomalie metaboliche e malattie (46). L'adiposità è un fattore di rischio indipendente per i disturbi del glicometabolismo, poiché l'accumulo di grasso influisce sull'azione dell'insulina attraverso

diversi meccanismi, tra cui l'insulino-resistenza in organi come il fegato e il tessuto muscolare (46, 48). Nel corso degli anni, le prove hanno suggerito che il rischio di disfunzione metabolica indotta dall'adiposità non è determinato esclusivamente dalla quantità di grasso accumulato nel corpo, ma piuttosto dalla sua distribuzione. Secondo Klein et al., diminuire la FM corporea inducendo un bilancio energetico negativo potrebbe normalizzare la disfunzione indotta dall'obesità.

Concentrandoci sul PhA, durante tutto il follow-up ha mantenuto valori simili a quelli registrati nella prima analisi della composizione corporea. Da questi risultati possiamo dedurre che la semaglutide non ha influenzato l'integrità cellulare in modo significativo. Il PhA agisce come un marcatore della quantità di carica elettrica che una membrana cellulare può trattenere, in relazione all'integrità della membrana, alla permeabilità, alla dimensione complessiva e all'idratazione (35); quindi, indica la salute e la funzione cellulare (49). Il PhA è un parametro bioelettrico grezzo con un'utilità prognostica dimostrata (50). Il suo valore è influenzato da vari fattori: l'invecchiamento contribuisce al declino del PhA, in quanto la massa muscolare diminuisce, gli uomini presentano in genere valori di PhA più elevati rispetto alle donne, a causa della maggiore massa muscolare, e c'è una correlazione positiva tra IMC e PhA, con valori di IMC più elevati che corrispondono a valori di PhA maggiori. Diversi studi hanno dimostrato valori più bassi di PhA nel T2DM, mettendo in relazione valori più bassi con il catabolismo e la durata della malattia (49). La sfida principale dell'utilizzo del PhA nella valutazione clinica è la mancanza di consenso sui cut-point e sui valori di riferimento. Sono state condotte diverse indagini in tutto il mondo, basate su grandi campioni di popolazione in Germania (51), Stati Uniti (52) e Svizzera (53), riscontrando notevoli differenze (35). Pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire, attraverso tecniche di misurazione standardizzate, dei punti di riferimento (54).

Per quanto riguarda i parametri analitici, il controllo glicemico è migliorato in modo significativo, come dimostrato dal-

l'HbA1c e dalla glicemia a digiuno. Gli studi clinici hanno riportato riduzioni del livello di HbA1c fino all'1,8%, a seconda del dosaggio e della durata del follow-up (23). Questa percentuale è inferiore ai nostri risultati, che potrebbe corrispondere a livelli di HbA1c più elevati al basale nella nostra coorte rispetto agli studi clinici, dove i criteri di inclusione sono più severi, poiché il nostro studio è stato condotto in un contesto di pratica clinica reale. Il raggiungimento dei livelli desiderati di glucosio nel sangue è un obiettivo chiave nella gestione del diabete, poiché un controllo glicemico ottimale riduce il rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari (36, 55). A questo proposito, nell'ambito della pratica clinica quotidiana, contemporaneamente al trattamento è stata svolta un'attività educativa volta a rafforzare le abitudini di vita sane, che avrebbe potuto influenzare una migliore risposta al peso e il controllo glicemico. Questo protocollo è standard all'interno del nostro servizio di endocrinologia ed è praticato di routine, sia nell'ambito di questo studio che come parte dell'assistenza clinica di routine. Pertanto, non è stata condotta alcuna valutazione del suo impatto. Il GLP-1RA migliora il controllo glicemico stimolando la secrezione di insulina e l'inibizione glucosio-dipendente del rilascio di glucagone (56), con conseguente abbassamento efficace del glucosio senza aumento del rischio di ipoglicemia (57). Coerentemente con questa conoscenza, il miglioramento glicemico nella nostra coorte non è stato accompagnato da eventi ipoglicemici più frequenti.

Inoltre, il fabbisogno di insulina basale nella nostra coorte è diminuito dopo il follow-up, evidenziando il fatto che i nostri pazienti erano metabolicamente in condizioni migliori dopo il trattamento con semaglutide. Si tratta di una scoperta promettente, poiché l'insulina, sebbene efficace nel controllo dell'iperglicemia per molti pazienti, è associata all'ipoglicemia e all'aumento di peso (57).

Anche il profilo lipidico ha mostrato un miglioramento, con riduzioni significative del colesterolo totale e una riduzione non significativa delle concentrazioni di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità. Questo è coerente con lo studio SUSTAIN

9, dove entrambi i parametri sono diminuiti significativamente nella stessa proporzione (58). Si suggerisce che tale miglioramento potrebbe accompagnarsi a riduzioni del peso corporeo e dei livelli di glucosio; è stato inoltre dimostrato che il GLP-1RA regola le concentrazioni di colesterolo e trigliceridi tramite diversi percorsi (59).

Recentemente, sono stati pubblicati due studi simili al nostro, ma con alcune differenze. Entrambi gli studi hanno analizzato i cambiamenti nella composizione corporea dopo 26 settimane di trattamento con semaglutide. Uno studio (60) ha valutato l'impatto della OS in 32 pazienti con un IMC medio di 28,2 kg/m2. I risultati hanno mostrato una perdita di peso di 4 kg a 6 mesi, accompagnata da miglioramenti nei profili lipidici e da una riduzione significativa dell'HbA1c a 3 e 6 mesi di follow-up. Nell'altro studio (37), che prevedeva la somministrazione sottocutanea di semaglutide in una popolazione di 40 pazienti con un IMC medio di 38,8 kg/m2, è stata osservata una perdita di peso di 9,89 kg dopo 6 mesi. Questo secondo studio ha mostrato un modello di perdita di peso coerente con i nostri risultati, probabilmente influenzato da un IMC di base simile tra i due studi. È da notare che entrambi gli studi hanno stabilito come criterio di esclusione l'uso concomitante di altri agenti ipoglicemizzanti, come gli inibitori di iSGLT2. Inoltre, non tutti i pazienti hanno raggiunto la dose completa di semaglutide: nello studio SS, solo il 5% ha raggiunto una dose settimanale di 1 mg; nello studio OS, tutti i pazienti sono rimasti su una dose intermedia (7 mg) o iniziale (3 mg). In altre parole, i pazienti non hanno ricevuto uniformemente lo stesso regime di trattamento. Inoltre, la dimensione del campione in entrambi gli studi era limitata.

Precedenti indagini hanno approfondito l'impatto della combinazione di programmi di attività fisica con raccomandazioni nutrizionali per favorire la riduzione del peso. È ampiamente riconosciuto che gli interventi strutturati sullo stile di vita giocano un ruolo fondamentale nel facilitare la perdita di peso tra le persone alle prese con l'obesità (61). Tali interventi possono produrre risultati significativi, con una riduzione del 3-5% del peso

corporeo ottenibile attraverso cambiamenti comportamentali, che portano a miglioramenti tangibili nelle comorbidità legate all'obesità (62). In particolare, Wilding et al. hanno evidenziato che la combinazione del trattamento con semaglutide con interventi sullo stile di vita ha sostenuto efficacemente una perdita di peso clinicamente rilevante negli adulti in sovrappeso o obesi (1). Nel nostro studio, ai pazienti sono state fornite raccomandazioni generali per l'adozione di uno stile di vita sano e per l'esercizio fisico, incentrate sulla dieta mediterranea e su uno stile di vita attivo, al fine di scoraggiare il comportamento sedentario. Queste linee guida sono state comunicate inizialmente durante la prima visita e sottolineate poi dal nostro team infermieristico durante una breve sessione di 15 minuti. Sebbene queste informazioni siano state diffuse in modo uniforme a tutti i partecipanti, non c'è stato un follow-up successivo o l'utilizzo di programmi specifici di rinforzo.

1.5 LIMITI

Riconosciamo alcuni limiti nel nostro studio. Non abbiamo esaminato un gruppo di controllo con cui confrontare gli effetti del trattamento sui diversi parametri studiati. La durata dello studio è stata breve; dati a più lungo termine avrebbero fornito maggiori informazioni e potenzialmente maggiori modifiche nella composizione corporea e nei parametri analitici. Un altro limite è stata la dimensione del campione che, sebbene si sia rivelato statisticamente adeguato, non ha permesso un'analisi più approfondita delle variabili studiate. Inoltre, la natura retrospettiva dello studio rappresenta una debolezza, così come l'impossibilità di confrontare i nostri gruppi di trattamento a causa delle differenze basali osservate tra loro. Ancora, la BIA non è considerata il metodo gold standard e riconosciamo che l'incorporazione di altri test di composizione corporea potrebbe essere necessaria nelle ricerche future.

D'altra parte, è chiaramente un punto di forza che i parametri di composizione corporea siano stati stimati dalla BIA piuttosto che dalle previsioni antropometriche. Allo stesso modo, è un vantaggio che i nostri dati siano stati registrati nella vita reale. Ciò aumenta la generalizzabilità dei nostri risultati, dato che gli studi sul mondo reale includono una popolazione di pazienti più diversificata e rappresentativa rispetto agli studi clinici. Di conseguenza, i nostri risultati sono maggiormente applicabili a una gamma più ampia di individui. Inoltre, questi studi influenzano direttamente la pratica clinica, guidando gli operatori sanitari a prendere decisioni basate sulle evidenze nella cura quotidiana dei pazienti.

1.6 CONCLUSIONE

Alla luce di questi risultati, possiamo concludere che la semaglutide migliora i parametri di composizione corporea con perdite significative di FM corporea con una minore compromissione della massa magra, oltre a influenzare positivamente il controllo glicemico e lo stato metabolico. La possibilità di una diminuzione della massa muscolare è concreta; pertanto, andrebbe prevenuta e affrontata attraverso un'attività fisica regolare che avesse lo scopo di attenuarla, considerando che, sebbene si preveda che questa diminuzione sia meno pronunciata rispetto a quella della massa grassa, è probabile che si verifichi. L'integrazione della BIA nella pratica clinica consente di valutare l'impatto dei farmaci antidiabetici sul corpo umano da una nuova prospettiva, aprendo la strada a studi successivi.

CONCLUSIONI DEL CURATORE (DOTT. ANGELO CIGNARELLI)

Alla luce dei risultati di questo studio, è possibile affermare che la semaglutide rappresenta un'opzione terapeutica efficace nel migliorare i parametri di composizione corporea nei pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2, promuovendo una significativa riduzione della massa grassa senza compromettere

in maniera sostanziale la massa magra. Inoltre, il trattamento ha mostrato effetti positivi sul controllo glicemico e sul profilo metabolico, suggerendo che la semaglutide possa offrire benefici non solo nella riduzione del peso corporeo, ma anche nel miglioramento complessivo della salute metabolica.

Tuttavia, i risultati indicano che è importante considerare l'integrazione di esercizio fisico regolare per prevenire eventuali perdite di massa muscolare, che potrebbero verificarsi anche se in misura minore rispetto alla riduzione della massa grassa. L'attività fisica è quindi un elemento essenziale per massimizzare i benefici del trattamento con semaglutide e garantire la conservazione della massa muscolare scheletrica.

In conclusione, l'uso della bioimpedenza (BIA) nella pratica clinica quotidiana può rappresentare un importante strumento per valutare l'impatto dei farmaci antidiabetici sulla composizione corporea, permettendo una gestione più completa e personalizzata dei pazienti con obesità e diabete. La semaglutide si conferma dunque come un'opzione promettente nel trattamento di queste patologie, e i risultati incoraggiano ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi attraverso cui questo farmaco influenza i diversi compartimenti corporei, così da ottimizzarne l'uso nella pratica clinica futura.

2. TITOLAZIONE DELLE DOSI DI INSULINA BASALE E PRANDIALE CON L'INIZIO DELLA TERAPIA CON AGONISTA DEL RECETTORE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1

Tratto e tradotto da

Hill A C, Santhanam P, Samples C B, et al. (May 08, 2024), *Titration of Basal and Prandial Insulin Doses With the Initiation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy*. Cureus 16(5): e59899.

doi: 10.7759/cureus.59899

Obiettivo

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) hanno dimostrato un'efficacia significativa nel migliorare il controllo glicemico nel diabete mellito di tipo 2, che spesso si traduce in una riduzione del fabbisogno di dose di insulina. Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare i cambiamenti nel fabbisogno di dose di insulina basale e prandiale dal basale a tre mesi dall'inizio di un GLP-1 RA.

Metodologia

È stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti adulti trattati con insulina presso il Chertow Diabetes Center, Huntington, WV, che sono stati avviati alla terapia con GLP-1 RA per 24 mesi.

Risultati

Le dosi medie giornaliere di insulina basale sono diminuite di 8,7 unità (P = 0,29; variazione media dell'8,3%) e le dosi medie giornaliere di insulina prandiale sono diminuite di 9,4 unità (P = 0,10; variazione media del 18,4%) dal basale a tre mesi dall'inizio di un GLP-1 RA. L'emoglobina A1c media è diminuita significativamente dall'8,8% (73 mmol/mol) al basale all'8,0% (64 mmol/mol) a tre mesi (P < 0,001). Sono state osservate diminuzioni significative dal basale a tre mesi anche nel peso

corporeo medio, nel colesterolo medio legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) e nel colesterolo totale medio.

Conclusioni
La terapia con GLP-1 RA è stata associata a una diminuzione significativa dell'emoglobina A1c, del peso corporeo e del colesterolo LDL dal basale a tre mesi dopo l'inizio. La terapia con GLP-1 RA è stata associata anche a una diminuzione complessiva del fabbisogno giornaliero di insulina basale e prandiale, anche se questo risultato non ha raggiunto la significatività statistica.

2.1 INTRODUZIONE

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RAs) migliorano notevolmente il controllo glicemico migliorando la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e diminuendo la secrezione di glucagone, con una riduzione media dell'emoglobina A1c di circa 1,2% [1]. Questi agenti hanno dimostrato anche diversi altri benefici, oltre alla riduzione dei livelli di glucosio nel sangue. Ritardando lo svuotamento gastrico e diminuendo di conseguenza l'appetito, i GLP-1 RA possono promuovere la perdita di peso [1-2]. Gli studi hanno anche dimostrato effetti positivi sulla pressione sanguigna e sui livelli di colesterolo. Una meta-analisi di 60 studi ha mostrato che, in media, i GLP-1 RA erano associati a un effetto positivo sulla pressione sanguigna [3]. Un'altra meta-analisi di 35 studi ha mostrato che i GLP-1 RA erano associati a riduzioni significative delle lipoproteine a bassa densità (LDL, circa 3,1 mg/dL) e del colesterolo totale (circa 5 mg/dL) [4]. Un altro vantaggio dei GLP-1 RA è il minor rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati come monoterapia rispetto a molti altri agenti antidiabetici, come le sulfoniluree [5].

La combinazione di un GLP-1 RA e di insulina è una strategia di trattamento interessante per il diabete di tipo 2, grazie al

suo potenziale di ottenere miglioramenti sostanziali nel controllo glicemico, con un rischio relativamente basso di ipoglicemia o di aumento di peso. Una meta-analisi che ha esaminato studi controllati randomizzati ha rilevato che il trattamento combinato con GLP-1 RA e insulina basale ha portato a una riduzione media maggiore dell'A1c rispetto a qualsiasi altra strategia di trattamento antidiabetico (P = 0,0047) [3]. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza nel rischio relativo di ipoglicemia con il trattamento combinato di GLP-1 RA e insulina basale rispetto ad altri trattamenti.

A causa della loro potente efficacia di abbassamento della glicemia, l'effetto dei GLP-1 RA sul fabbisogno di insulina nei pazienti trattati con insulina può essere estremamente variabile e rappresenta una sfida, soprattutto nei pazienti che ricevono alte dosi giornaliere di insulina. Uno studio randomizzato controllato ha confrontato exenatide 10 mcg due volte al giorno con placebo in pazienti diabetici di tipo 2 per 30 settimane, con entrambi gli interventi somministrati in concomitanza con l'insulina basale [6]. Al momento della randomizzazione, i pazienti con un'emoglobina A1c superiore all'8% (64 mmol/mol) hanno continuato a ricevere le loro attuali dosi di insulina, mentre i pazienti con un'emoglobina A1c inferiore all'8% (64 mmol/mol) hanno ridotto le loro dosi di insulina del 20%. A 30 settimane, la riduzione dell'A1c è stata maggiore nel gruppo exenatide rispetto al placebo (P < 0,001).

Le informazioni per la prescrizione di tutti i GLP-1 RA attualmente disponibili in commercio affermano che i pazienti potrebbero aver bisogno di diminuire le dosi di insulina all'inizio di un GLP-1 RA per evitare l'ipoglicemia [7-13]. Tuttavia, non ci sono dati sufficienti sui metodi appropriati per la titolazione e la diminuzione delle dosi di insulina all'inizio di un GLP-1 RA [1]. Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare i cambiamenti nel fabbisogno di insulina basale e prandiale nei primi tre mesi dall'inizio dell'assunzione di GLP-1 RA.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

È stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti adulti trattati con insulina che sono stati avviati alla terapia con GLP-1 RA nell'arco di 24 mesi presso il Chertow Diabetes Center, Huntington, WV. Il peso del paziente, l'emoglobina A1c, la pressione arteriosa, i lipidi sierici e le dosi giornaliere di insulina basale e prandiale sono stati raccolti al basale prima dell'inizio della terapia con GLP-1 RA e dopo tre mesi di terapia. Altre caratteristiche basali raccolte prima dell'inizio della terapia con GLP-1 RA includevano la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e il livello di C-peptide. I cambiamenti nei requisiti della dose di insulina basale e prandiale, dell'emoglobina A1c, del peso, della pressione sanguigna e dei lipidi sierici sono stati calcolati confrontando i dati della visita prima dell'inizio del GLP-1 RA con quelli della visita successiva (3-12 mesi dai dati basali).

I pazienti sono stati inclusi se avevano una diagnosi di diabete di tipo 1 o di tipo 2 e avevano più di 18 anni. I pazienti sono stati esclusi se hanno interrotto il GLP-1 RA dopo meno di quattro settimane dall'inizio. Questo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale della Marshall University.

Quando i pazienti venivano avviati alla terapia con GLP-1 RA, il farmacista clinico era disponibile per una consulto, che poteva includere la consulenza sul nuovo farmaco e la garanzia della copertura assicurativa e dell'accessibilità economica del GLP-1 RA. I servizi di consulenza potevano anche includere la gestione della terapia del diabete dopo l'inizio dell'assunzione del GLP-1 RA, gestione che prevedeva che il farmacista clinico seguisse regolarmente i pazienti per monitorare i loro valori di glucosio nel sangue e consultarsi poi con il fornitore del paziente per apportare eventuali modifiche alla terapia. Il rinvio alla consultazione del farmacista clinico si basava sulla discrezione del fornitore; per esempio, i fornitori spesso indirizzavano i pazienti se ritenevano che avessero bisogno di un monitoraggio più atten-

to della risposta e della necessità di aggiustare la dose di insulina dopo l'inizio della terapia con GLP-1 RA.

2.2.2 MISURAZIONE DEI RISULTATI

L'esito primario di questo studio è stato la variazione della dose di insulina richiesta dal basale a tre mesi dall'inizio del GLP-1 RA. Gli esiti secondari sono stati i cambiamenti nell'emoglobina A1c, nel peso, nella pressione sanguigna e nei lipidi sierici dal basale a tre mesi dopo l'inizio del GLP-1 RA.

2.2.3 ANALISI STATISTICHE

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 18 (SPSS Inc., Chicago), un software statistico spesso impiegato nelle scienze biomediche [14]. Abbiamo anche usato il pacchetto base R per la pulizia, immagazzinamento e tabulazione dei dati [15]. L'analisi di mediazione è uno strumento per le inferenze statistiche, ampiamente applicato di recente nelle scienze psicologiche e sociali [16]. SPSS dispone di una macro denominata PROCESS, che abbiamo utilizzato per l'analisi di mediazione [17]. Viene impiegata per la stima degli effetti indiretti, diretti e completi con variabili indipendenti categoriche [18]. In questo studio l'analisi di mediazione è servita per esaminare questi effetti sulle dosi di insulina a breve durata d'azione dopo l'inizio del GLP-1 RA. Per confrontare le dosi giornaliere di insulina basale e prandiale, l'emoglobina A1c, il peso, la pressione arteriosa e i lipidi sierici prima e tre mesi dopo l'inizio del GLP-1 RA, è stato utilizzato un test t a coppie. La significatività statistica è stata fissata a un valore P inferiore o uguale a 0,05.

2.3 RISULTATI

2.3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Inizialmente, sono stati selezionati per l'idoneità 135 pazienti, e 83 sono stati inclusi nell'analisi finale. Un totale di 52 pa-

zienti non è stato incluso, e la maggior parte perché non riceveva la terapia insulinica. Le caratteristiche basali della popolazione sono elencate nella Tabella 1.

Caratteristiche		Valore
Età (anni), media (SD)		57 (11.4)
Sesso, numero (%)	Donna	42 (50.6)
	Uomo	41 (49.4)
Durata del diabete (anni), media (SD)		12.8 (9.3)
Gestito da un farmacista, numero (%)		26 (31)
Emoglobina A1c, media [SD], % (mmol/mol)		8.8 (73) [1.6]
Peso corporeo (kg), media (SD)		119.9 (32.6)
C-peptide (ng/mL), media (SD)		4.6 (2.8)
Pressione sanguigna (mmHg), media (SD)	Sistolica	128 (13.3)
	Diastolica	75 (8.6)
Lipidi sierici (mg/dL), media (SD)	HDL-C	41 (11.5)
	LDL-C	90 (34.9)
	Colesterolo totale	166 (40.6)
	Trigliceridi	197 (105.7)
Tasso di filtrazione glomerulare, numero (%)	>60 mL/min	47 (56.5)
	30-59 mL/min	29 (34.9)
	<30 mL/min	5 (6.0)

Tabella 1. Caratteristiche basali della popolazione. HDL-C, colesterolo delle lipoproteine ad alta densità; LDL-C, colesterolo delle lipoproteine a bassa densità.

Le insuline sono state classificate come basali o prandiali. L'insulina lispro e l'insulina aspart sono rientrate tra le insuline prandiali, mentre l'insulina regolare U-500, glargine, Neutral Protamine Hagedorn (NPH), detemir e degludec fra le insuline basali. La distribuzione dei GLP-1 RA ricevuti dai pazienti è dettagliata nella Tabella 2. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto semaglutide e dulaglutide.

Agente	Numero di pazienti (%)
Dulaglutide	18 (21.7)

Exenatide	1 (1.2)
Exenatide, a rilascio prolungato	1 (1.2)
Liraglutide	3 (3.6)
Semaglutide	60 (72.3)

Tabella 2. GLP-1 RA ricevuti. GLP-1 RA, agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1.

2.3.2 MISURAZIONE DEI RISULTATI

Le dosi di insulina prima e tre mesi dopo l'inizio della terapia con GLP-1 RA sono dettagliate nella Tabella 3. Le dosi medie giornaliere di insulina basale e prandiale sono diminuite dal basale a tre mesi dall'inizio della terapia con GLP-1 RA, rispettivamente di 8,7 unità (P = 0,29; variazione media dell'8,3%) e di 9,4 unità (P = 0,10; variazione media del 18,4%) *(le differenze non sono statisticamente significative, nota del curatore).*

Tipo di insulina	Dose giornaliera iniziale, media, unità	Dose giornaliera a tre mesi, media, unità	Variazione della dose rispetto al basale, media (SD), unità	Variazione percentuale rispetto al basale, media	Valore P
Basale	88.2	79.5	-8.7 (71.7)	8.3	0.29
Prandiale	57.2	49.6	-9.4 (39.0)	18.4	0.10

Tabella 3. Risultati dell'esito primario.

I risultati degli esiti secondari sono dettagliati nella Tabella 4. L'emoglobina A1c media, il peso corporeo, il colesterolo LDL e il colesterolo totale sono diminuiti significativamente dal basale a tre mesi dall'inizio del GLP-1 RA. Anche la pressione arteriosa sistolica e diastolica, il colesterolo HDL e i livelli di trigliceridi sono diminuiti, ma questi risultati non hanno raggiunto la significatività statistica.

Variabile	Linea di base	Tre mesi	Valore P
Emoglobina A1c (mmol/mol), media [SD], %	8.8 [1.6] (73)	8.0 [1.2] (64)	<0.001
Peso corporeo (kg), media (SD)	119.9 (32.6)	116.8 (29.8)	<0.001

Pressione sanguigna sistolica (mmHg), media (SD)	127.5 (13.3)	124.8 (14.4)	0.21
Pressione sanguigna diastolica (mmHg), media (SD)	75.2 (8.6)	73.5 (8.5)	0.19
Colesterolo HDL (mg/dL), media (SD)	41.5 (11.5)	40.7 (10.1)	0.96
Colesterolo LDL (mg/dL), media (SD)	89.9 (34.9)	75.5 (40.0)	0.04
Colesterolo totale (mg/dL), media (SD)	165.9 (40.6)	150.5 (37.5)	0.03
Trigliceridi (mg/dL), media (SD)	200.4 (105.7)	197.3 (100.1)	0.57

Tabella 4. Risultati degli esiti secondari. HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità.

I risultati dell'analisi di mediazione per esaminare gli effetti totali, diretti e indiretti sulle dosi di insulina a breve durata d'azione dopo l'inizio di GLP-1 RA sono riportati nella Tabella 5.

Variabile di risultato		Effetto
Peso corporeo	Effetto totale	0.6835
	Effetto diretto	0.6275
	Effetto indiretto	0.0560
Emoglobina A1c, iniziale	Effetto totale	0.6608
	Effetto diretto	0.6806
	Effetto indiretto	-0.0198
Emoglobina A1c, finale	Effetto totale	0.6385
	Effetto diretto	0.6360
	Effetto indiretto	0.0025

Tabella 5. Risultati dell'analisi di mediazione: effetti totali, diretti e indiretti sulle dosi di insulina a breve durata d'azione.

2.4 DISCUSSIONE

In questo studio, le dosi medie giornaliere di insulina basale e prandiale sono diminuite nei tre mesi successivi all'inizio del trattamento con GLP-1 RA. Sebbene questo risultato non fosse

statisticamente significativo, anche i livelli medi di emoglobina A1c sono diminuiti significativamente in questo periodo, nonostante la diminuzione complessiva delle dosi di insulina. Inoltre, il peso corporeo medio, il colesterolo LDL e i livelli di colesterolo totale sono tutti diminuiti in modo significativo dopo l'inizio dei GLP-1 RA. Sono state osservate anche diminuzioni della pressione sanguigna e dei livelli di trigliceridi sierici, ma questi cambiamenti non erano statisticamente significativi.

I dati demografici di base valutati per la popolazione dello studio includevano in particolare i valori del C-peptide. Questi sono stati raccolti per valutare e riportare l'incidenza complessiva della diagnosi di diabete di tipo 1 rispetto a quella di tipo 2 nella nostra popolazione di studio, in modo che i risultati potessero essere interpretati tenendo conto di ciò. Inoltre, un obiettivo preliminare di questo studio era quello di valutare se i pazienti con valori più elevati di C-peptide avrebbero avuto una maggiore riduzione del fabbisogno di insulina; tuttavia, la dimensione del campione era troppo piccola per trarre qualsiasi conclusione in merito.

Un punto di forza di questo studio è stato un numero simile di pazienti di sesso maschile e femminile, rendendo i risultati applicabili a entrambi i sessi. Inoltre, lo studio ha esaminato un risultato primario inedito, non sufficientemente studiato in precedenza. Un altro punto di forza di questo studio è l'utilizzo di dati reali. Sebbene questo possa sacrificare la capacità di dimostrare in modo definitivo la causalità per via del numero di possibili confondenti, i risultati possono essere considerati clinicamente applicabili con validità esterna.

Una limitazione di questo studio era il suo disegno retrospettivo - gli sperimentatori non potevano controllare tutte le variabili che potevano influenzare i risultati dello studio. Inoltre, lo studio aveva un campione di dimensioni ridotte, che potrebbe aver avuto un ruolo nel considerare alcuni risultati non statisticamente significativi. Un'altra limitazione è stata la mancanza di dati per alcune variabili. Poiché alcuni pazienti sono stati visitati da un operatore con una frequenza inferiore a quella trimestrale,

alcune variabili, come i livelli lipidici sierici, non erano disponibili o potrebbero essere state raccolte oltre i tre mesi dall'inizio del GLP-1 RA. Per quanto riguarda i livelli lipidici sierici, un'altra limitazione di questo studio è stata che la documentazione dell'uso di statine non era costantemente disponibile per i soggetti dello studio. Questi dati non sono stati raccolti, pertanto non si conosce l'eventuale influenza che l'uso di statine potrebbe aver avuto sui livelli lipidici sierici in aggiunta alla terapia con GLP-1 RA. Infine, questo studio ha avuto una durata relativamente breve. Poiché molti GLP-1 RA necessitano di titolazioni della dose per diverse settimane, questi agenti potrebbero non essere rimasti allo stato stazionario per l'intero periodo di tre mesi, per cui gli effetti terapeutici completi dei farmaci potrebbero non essere stati realizzati al momento del follow-up previsto.

La maggior parte dei pazienti di questo studio ha iniziato a prendere semaglutide come GLP-1 RA, probabilmente perché è un agente preferito nella maggior parte dei piani assicurativi in West Virginia. Inoltre, con il suo dosaggio una volta alla settimana, il rischio di non conformità è relativamente basso. La funzione renale misurata come GFR è stata riportata per i soggetti dello studio, per fornire una spiegazione del perché alcuni agenti GLP-1 RA (ad esempio, exenatide), che prevedono aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con insufficienza renale, sono stati utilizzati meno frequentemente rispetto ad altri (ad esempio, semaglutide e dulaglutide), che non prevedono aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, l'alta percentuale di utilizzo di semaglutide potrebbe potenzialmente limitare l'applicabilità dei risultati dello studio ad altri GLP-1 RA.

2.5 CONCLUSIONI

Anche se il risultato non ha raggiunto la significatività statistica, le dosi totali giornaliere di insulina basale e prandiale sono diminuite dopo l'inizio di un GLP-1 RA. L'emoglobina A1c

è diminuita significativamente dopo l'inizio di un GLP-1 RA, nonostante la diminuzione della dose di insulina richiesta. Sulla base di questi risultati promettenti, sono indicati altri studi con durate più lunghe e campioni più grandi.

3. AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 PER LA RIDUZIONE DEL PESO NELLE PERSONE CHE VIVONO CON L'OBESITÀ MA SENZA DIABETE: UNO STUDIO DI MODELLAZIONE DEL BILANCIO BENEFICI-DANNI SULLA ASPETTATIVA DI VITA

Tratto e tradotto da

Hannah Moll f, Eliane Frey f, Philipp Gerber, Bettina Geidl, Marco Kaufmann, Julia Braun. et al., *GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit–harm modelling study*, eClinicalMedicine, Volume 73, 102661.

https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102661

Background

Il beneficio degli agonisti del recettore (RA) del Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) nella riduzione del peso rispetto ai potenziali danni rimane poco chiaro. Questo studio si proponeva di valutare il bilancio benefici-danni dell'assunzione di GLP-1 RA rispetto al placebo per la perdita di peso nelle persone che vivono con sovrappeso e obesità, ma senza diabete.

Metodi

Abbiamo eseguito una modellazione del bilancio benefici-danni, che sarà aggiornata man mano che emergeranno nuove evidenze. Abbiamo cercato studi randomizzati controllati (RCT) in PubMed, nel registro degli studi controllati, nei documenti di approvazione e regolamentazione dei farmaci e nei pesi di preferenza dei risultati al 10 aprile 2024. Abbiamo sintetizzato i dati utilizzando la metanalisi a coppie per stimare l'effetto dei GLP-1 RA per informare la modellazione del bilancio benefici-danni. Abbiamo stimato l'impatto assoluto degli esiti sia positivi che negativi dopo 1 e 2 anni di trattamento, utilizzando modelli esponenziali. Abbiamo applicato dei pesi di preferenza agli esiti, che vanno da 0 per i meno preoccupanti a 1,0 per i più preoccupanti. Abbiamo poi calcolato se il beneficio di ottenere una perdita di peso del 5% e del 10%

fosse superiore ai danni su una scala comune. Le analisi hanno tenuto conto delle incertezze statistiche degli effetti del trattamento, dei pesi di preferenza e dei rischi di esito.

Risultati

Abbiamo incluso 8 RCT che hanno coinvolto 8847 partecipanti. L'età media del gruppo era di 46,7 anni, la maggior parte erano donne (74%) e persone affette da obesità (96%). Su 1000 persone trattate con GLP-1 RA per 2 anni, 375 (intervallo di confidenza al 95% da 352 a 399) hanno ottenuto una perdita di peso del 10% e 318 (da 296 a 339) hanno ottenuto una perdita di peso del 5% rispetto a quelle trattate con placebo. Reazioni avverse di vario tipo si sono verificate più frequentemente nel gruppo GLP-1 RA, tra cui 41 eventi di dolore addominale per 1000 persone in 2 anni (da 19 a 69), colelitiasi (8, da 1 a 21), costipazione (118, da 78 a 164), diarrea (100, da 42 a 173), alopecia (57, da 10 a 176), ipoglicemia (17, da 1 a 68), reazioni nel sito di iniezione (4, da -3 a 19) e vomito (110, da 80 a 145). Il raggiungimento di una perdita di peso del 10% con la terapia GLP-1 RA ha superato i danni cumulativi, con una probabilità di beneficio netto pari a 0,97 all'anno 1 e 0,91 all'anno 2. Il beneficio netto assoluto è stato equivalente a 104 (da 100 a 112) persone su 1000 che hanno raggiunto una perdita di peso del 10% in 2 anni senza subire alcun danno preoccupante. Una perdita di peso del 5% non ha mostrato un beneficio netto, con probabilità di 0,13 e 0,01 all'anno 1 e all'anno 2, rispettivamente. Tuttavia, questi benefici erano sensibili ai pesi di preferenza, suggerendo che anche una perdita di peso del 5% potrebbe essere un beneficio netto per le persone meno preoccupate dei danni. Il beneficio netto per una perdita di peso del 10% era più alto per semaglutide, seguito da liraglutide e da tirzepatide, con probabilità a 2 anni di 0,96, 0,72 e 0,60, rispettivamente.

Interpretazione

Il beneficio dei GLP-1 RA ha superato i danni per la perdita di peso nei primi 2 anni di trattamento, ma il beneficio netto dipendeva dagli obiettivi di trattamento individuali (perdita di peso del 10% o del 5%) e dalla disponibilità ad accettare i danni nel perseguimento della perdita di peso. Ciò implica che le decisioni terapeutiche devono essere persona-

lizzate per gli individui, al fine di ottimizzare i benefici e ridurre i danni e l'uso eccessivo dei trattamenti. A causa della variabilità delle prove, soprattutto per quanto riguarda gli esiti nocivi tra gli studi, è necessario aggiornare e monitorare continuamente il bilancio benefici-danni dei GLP-1 RA.

Finanziamento
SNSF e LOOP Zurigo.

Prove prima di questo studio
Abbiamo cercato su PubMed, a partire dal 10 aprile 2024, qualsiasi valutazione dei benefici e dei rischi (e studi correlati) sui GLP-1 RA. Non abbiamo trovato studi rilevanti, a eccezione degli studi sistematici sui singoli esiti di beneficio e danno isolati. Le revisioni sistematiche hanno mostrato che i GLP-1 RA riducono efficacemente il peso nelle persone affette da obesità (ma senza diabete), in particolare nei primi anni di trattamento. Tuttavia, hanno anche riportato diversi esiti negativi associati che potrebbero scoraggiare l'inizio della terapia con GLP-1 RA per alcuni individui. Senza valutazioni sistematiche e quantitative, il bilancio dei benefici in termini di riduzione del peso rispetto ai potenziali danni non sarebbe chiaro.

Valore aggiunto di questo studio
L'attuale studio ha valutato il bilancio benefici-danni, considerando tutti gli esiti negativi e positivi sulla stessa scala. Ha determinato se i GLP-1 RA forniscono più benefici che danni (beneficio netto) e, in caso affermativo, quali individui traggono il beneficio netto. I risultati hanno mostrato che la perdita di peso del 10% ha superato i danni in 2 anni di trattamento con GLP-1 RA, ma non la perdita di peso del 5%. Tuttavia, questo beneficio netto dipendeva fortemente dalle preferenze di risultato. Per alcune persone che accettano il rischio, anche la perdita di peso del 5% si è rivelata un beneficio netto.

Implicazioni di tutte le prove disponibili
Il nostro studio ha dimostrato risultati importanti su come dovrebbe essere valutato il beneficio netto complessivo dei GLP-1 RA. Lo studio

ha dimostrato che i GLP-1 RA offrono un beneficio netto per alcuni individui ma non per altri, a seconda dell'obiettivo di perdita di peso (10% o 5%) e della loro disponibilità ad accettare o evitare i danni. Il beneficio netto era sensibile alle preferenze del paziente, il che implica che il trattamento dovrebbe essere personalizzato per gli individui, tenendo conto degli obiettivi di trattamento, dei rischi di esito e delle preferenze del paziente. Le prove sui GLP-1 RA sono in rapida evoluzione. È importante monitorare e valutare costantemente l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine e il bilancio benefici-danni.

3.1 INTRODUZIONE

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) sono stati inizialmente approvati per migliorare il controllo metabolico nei pazienti affetti da diabete.

Tuttavia, recenti studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato l'efficacia di alcuni GLP-1 RA per la riduzione del peso negli adulti anche senza diabete, portando all'approvazione di semaglutide e liraglutide come coadiuvanti di una dieta ipocalorica e dell'esercizio fisico per la gestione del peso.

Anche la tirzepatide, un agonista a doppio recettore più recente, ha dimostrato di indurre una maggiore riduzione del peso, e recentemente è stato approvato per i pazienti senza diabete in alcuni Paesi.

Le indagini di fase iniziale su altri farmaci emergenti, in particolare il retatrutide e l'orforglipron che mirano a più vie ormonali dell'incretina, hanno mostrato effetti ancora maggiori sulla perdita di peso.

I GLP-1 RA modulano la regolazione dell'appetito, che comprende il rallentamento dello svuotamento gastrico, l'aumento della sazietà e la riduzione dell'appetito, con conseguente perdita di peso.

I benefici della riduzione del peso sono coerenti tra gli RCT, con un grande potenziale per affrontare la pandemia di obesità.

Anche se meno studiati, i GLP-1 RA possono anche contribuire a ridurre il rischio di comorbidità legate al peso.

Lo studio SELECT ha indicato una riduzione del 20% degli eventi ricorrenti di malattia cardiovascolare (CVD) con l'analogo GLP-1 RA semaglutide.

Nonostante questi impressionanti effetti clinici, rimangono delle domande sul fatto che i benefici della riduzione del peso superino i danni associati ai GLP-1 RA, compreso il loro rapporto costo-efficacia e l'impatto economico. Un'altra sfida è il rapido e forte aumento delle prescrizioni di farmaci GLP-1 RA off-label, spesso senza la supervisione del medico e con un rischio rilevante di uso eccessivo e improprio.

L'uso diffuso è in gran parte esacerbato dal clamore dei social media e dalle sponsorizzazioni delle celebrità per la perdita di peso "cosmetica".

L'uso estensivo - senza valutare in chi i benefici superano i danni - non solo fa lievitare la spesa sanitaria ma, cosa più critica, ha portato a carenze di approvvigionamento, limitando l'accesso alle persone che vivono con il diabete.

L'uso di GLP-1 RA per il controllo del peso nei pazienti senza diabete è un'indicazione relativamente nuova per la gestione del peso nelle persone affette da obesità, con effetti a lungo termine in gran parte sconosciuti. Tuttavia, poiché le prove sull'argomento si stanno accumulando rapidamente, c'è la necessità di una valutazione e di un monitoraggio continui del bilancio benefici-danni per guidare le decisioni aggiornate. Nel presente studio, ci proponiamo di condurre una valutazione del bilancio benefici-danni dei GLP-1 RA, che sarà regolarmente aggiornata in base alle evidenze che emergeranno per informare i responsabili delle decisioni, compresi gli enti regolatori, gli sviluppatori di linee guida cliniche e la pianificazione del trattamento personalizzato.

3.2 METODI

3.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO E PARTECIPANTI

Abbiamo eseguito una modellazione del bilancio benefici-danni, che sarà aggiornata man mano che emergeranno nuove prove. Abbiamo effettuato una ricerca in letteratura e sintetizzato i dati utilizzando una metanalisi a coppie per stimare l'effetto dei GLP-1 RA sui vari esiti, al fine di informare la modellazione in oggetto. La nostra popolazione target era costituita da persone di età pari o superiore a 18 anni senza diabete, con un indice di massa corporea (IMC) ≥30 kg/m^2 o ≥27 kg/m^2 in presenza di almeno una comorbidità legata al peso, tra cui ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno o CVD.

3.2.2 TRATTAMENTI

Abbiamo incluso i farmaci GLP-1 RA approvati per le persone senza diabete. Abbiamo confrontato 3 mg di liraglutide al giorno, 2,4 mg di semaglutide alla settimana e una dose combinata di 10 mg e 15 mg di tirzepatide alla settimana con il placebo, tutti somministrati per via sottocutanea. Da notare che, sebbene la tirzepatide sia anche un RA a base di polipeptide insulinotropico (GIP) dipendente dal glucosio, in questo studio ci riferiamo a tutti i trattamenti come GLP-1 RA per una migliore leggibilità.

Abbiamo incluso gli RCT in cui i partecipanti hanno ricevuto una consulenza aggiuntiva sullo stile di vita per mantenere un deficit di 500 calorie al giorno in base al loro fabbisogno energetico individuale e per essere fisicamente attivi per almeno 150 minuti alla settimana, sia nel braccio di trattamento che in quello placebo.

3.2.3 RISULTATI

Il beneficio consisteva nel raggiungimento di una perdita di peso ≥5% o ≥10% rispetto al basale, ciascuno considerato come endpoint separato nell'analisi. Poiché i danni (reazioni avverse)

riportati negli RCT erano troppo numerosi, abbiamo selezionato gli effetti frequenti (≥1%), come indicato dal compendio svizzero dei medicamenti, o qualsiasi reazione avversa grave indipendentemente dalla sua frequenza.

Di conseguenza, abbiamo incluso il dolore addominale, la costipazione, la diarrea, le vertigini, la dispepsia, l'eruttazione, l'affaticamento, la flatulenza, la cefalea, l'ipoglicemia, le reazioni nel sito di iniezione, la nausea e il vomito come danni frequenti, nonché l'alopecia, la colecistite, la colelitiasi e la pancreatite come esiti da moderati a gravi. Inoltre, in un'analisi separata, abbiamo considerato l'interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse come unico esito negativo, trascurando le reazioni avverse specifiche sopra elencati.

3.2.4 FONTI DEI DATI

I parametri di input per la modellazione del bilancio benefici-danni sono stati gli effetti relativi del trattamento con GLP-1 RA rispetto al placebo, le incidenze dei benefici e dei danni nei soggetti non trattati e i pesi di preferenza (importanza relativa) degli esiti.

Un'attenta selezione di prove valide e applicabili, pertinenti al contesto decisionale dato, è un passo fondamentale nell'analisi dei benefici e dei danni.

L'effetto relativo del trattamento e i rischi di base sono stati ottenuti dagli RCT. Tre membri (HM, EF, HGY) hanno condotto in modo indipendente una ricerca su PubMed delle revisioni sistematiche pubblicate sui GLP-1 RA al 10 aprile 2024. Abbiamo trovato 20 revisioni sistematiche da cui abbiamo recuperato gli RCT che valutavano gli effetti dei GLP-1 RA sulle persone che vivono senza diabete. Per evitare di tralasciare studi pubblicati di recente, è stata eseguita una ricerca separata su PubMed per gli RCT che potrebbero essere stati pubblicati successivamente all'ultima revisione sistematica. Abbiamo anche cercato i documenti di approvazione dei farmaci, il registro degli RCT e i documenti delle conferenze. Essendo una valutazione del bilan-

cio benefici-danni, le prove saranno aggiornate continuamente quando ne emergeranno di nuove. Abbiamo estratto i dati richiesti e utilizzato una metanalisi a effetti casuali per stimare gli effetti relativi e le incidenze dei risultati in pool.

Tuttavia, poiché pesi di preferenza empirici specifici per la nostra popolazione per gli effetti non erano disponibili, abbiamo considerato una gamma di pesi generici per gli effetti lievi, moderati e gravi comunemente utilizzati in altri studi.

Il peso delle preferenze misura "quanto una condizione di salute sia preoccupante per gli individui". Aiuta a indicare la disponibilità del paziente ad accettare o evitare i rischi nell'analisi. Per gli eventi lievi come vertigini, affaticamento, cefalea, ipoglicemia, reazioni nel sito di iniezione e disturbi gastrointestinali, abbiamo assegnato un peso di preferenza di 0,10, con 0 che indica nessun danno preoccupante e 1,00 che indica il risultato più preoccupante. Per evitare il rischio di un doppio conteggio e di una sovrastima dei danni, abbiamo dimezzato i pesi a 0,05 specificamente per i risultati dei disturbi legati alla sfera gastrointestinale (come dolore addominale, costipazione, diarrea, dispepsia, eruttazione, flatulenza, nausea, dolore addominale superiore e vomito) che possono essere correlati. Abbiamo assegnato 0,25 per gli effetti relativamente più gravi, tra cui alopecia, colecistite, colelitiasi e pancreatite. Il beneficio di raggiungere un obiettivo di perdita di peso ≥5% e ≥10% ha ricevuto un peso di 0,1 e 0,25, rispettivamente.

Abbiamo dedotto questi pesi di preferenza ancorandoli ai risultati di altri studi, come la morte come esito più grave con un peso di 1,00, l'infarto miocardico con un peso da 0,42 a 0,65 e la diarrea da lieve a moderata con un peso di 0,13.

Poiché un singolo valore non catturerebbe la variazione del mondo reale, abbiamo considerato valori di incertezza di 0-0,10 per il peso di preferenza di 0,05, 0,05-0,15 per 0,10 e 0,20-0,30 per 0,25, con una distribuzione uniforme.

Per valutare se siano necessarie le preferenze aggregate empiriche o se debbano essere utilizzate nel processo decisionale le preferenze dei singoli pazienti, abbiamo condotto l'analisi con

intervalli più ampi di valori di preferenza per gli esiti selezionati (vedi analisi di sensibilità).

3.2.5 ANALISI STATISTICA

La modellazione del bilancio benefici-danni ha confrontato gli eventi benefici cumulativi con gli eventi nocivi cumulativi su 1 e 2 anni, orizzonti temporali equivalenti alla maggior parte dei periodi di follow-up degli RCT disponibili. Le nostre analisi si sono concentrate sull'inizio del trattamento con GLP-1 RA per la perdita di peso e non sull'uso del trattamento per la stabilizzazione del peso. Gli eventi cumulativi di esiti positivi e negativi sono stati previsti utilizzando modelli esponenziali per i gruppi trattati con GLP-1 RA e non trattati, ipotizzando tassi di esito costanti negli orizzonti temporali. La differenza negli esiti previsti tra i due gruppi di trattamento (effetto assoluto) è stata calcolata, aggiustata in base ai pesi di preferenza e sommata tra tutti gli esiti per ottenere l'indice di beneficio-danno (o beneficio netto). L'indice di beneficio netto aveva un valore negativo (il danno supera il beneficio), un valore positivo (il beneficio supera il danno) o zero (equipotenza).

Abbiamo eseguito questa analisi ripetutamente per 100.000 volte, considerando l'incertezza statistica delle stime dell'effetto relativo, le incidenze dei benefici e dei danni negli individui non trattati e le preferenze per generare una distribuzione degli indici di bilancio benefici-danni. Poiché l'indice beneficio-danno era un prodotto di diversi parametri, la sua interpretazione può essere complessa. Per semplificare l'interpretazione, abbiamo trasformato l'indice in un evento equivalente al raggiungimento di una perdita di peso del 10% per 1000 persone in 2 anni. Questa metrica trasformata, come indicatore del beneficio netto, può essere interpretata come il numero di persone che raggiungono la perdita di peso del 10% senza subire danni preoccupanti. Le analisi hanno incluso un metodo di bootstrapping con 1000 campioni per stimare gli intervalli di incertezza al 95% basati sui centili 2,5° e 97,5° nelle distribuzioni degli effetti assoluti e del beneficio netto.

Abbiamo inoltre calcolato la probabilità che gli individui ottenessero un beneficio netto dai GLP-1 RA dalla distribuzione dell'indice beneficio-danno. Il modello è descritto altrove.

Vedere l'ulteriore spiegazione nell'Appendice pp1. I GLP-1 RA sono stati considerati benefici netti quando la probabilità di un beneficio netto per la salute ha raggiunto almeno 0,60. Abbiamo scelto 0,60, invece di 0,50, per garantire un beneficio certo, poiché il beneficio netto con una probabilità di 0,5 sarebbe stato pari a zero. Questo perché la maggior parte delle persone è leggermente avversa al rischio e non si sottoporrebbe ai trattamenti se non potesse ottenere alcun beneficio.

3.2.6 ANALISI DI SENSIBILITÀ

Abbiamo condotto diverse analisi di sensibilità per esaminare la solidità dell'analisi. In primo luogo, guidati dalle intuizioni di alcuni RCT, abbiamo aggiornato il nostro modello con l'ipotesi che alcuni dei tassi di danno non rimangano costanti negli orizzonti temporali. Alcuni di essi potrebbero essere più frequenti durante il trattamento iniziale e successivamente diminuire a causa della tolleranza e dell'attenuazione dell'effetto placebo. Per questo motivo, abbiamo suddiviso gli orizzonti temporali in piccole parti. Abbiamo ipotizzato che alcuni tassi di esito rimanessero simili durante i primi tre mesi dall'inizio del trattamento, seguiti da una diminuzione graduale nei successivi periodi di 3 mesi consecutivi fino alla fine del primo anno, con tassi di diminuzione del 10%, 40% e 50%, rispettivamente. Dopo il primo anno, si è ipotizzato che i tassi di incidenza rimanessero costanti. Questa ipotesi è stata applicata ai risultati delle reazioni avverse comuni, come dolore addominale, costipazione, diarrea, vertigini, dispepsia, eruttazione, affaticamento, flatulenza, mal di testa, nausea e vomito. In secondo luogo, abbiamo suddiviso l'analisi per tipo di farmaco. In terzo luogo, abbiamo valutato l'impatto delle diverse preferenze sul beneficio netto per gli esiti selezionati. Infine, abbiamo sostituito gli esiti di una reazione avversa specifica con l'interruzione del trattamento a causa di effetti avversi per valutare il beneficio netto.

Tutte le analisi sono state eseguite con il software R (4.2.2).

Lo studio è stato condotto in conformità con gli standard di segnalazione dei modelli quantitativi beneficio-rischio applicati ai vaccini (BRIVAC).

3.2.7 DICHIARAZIONE ETICA

Lo studio non ha richiesto il consenso informato o l'approvazione etica, in quanto abbiamo utilizzato tutti i dati pubblicati.

3.2.8 RUOLO DELLA FONTE DI FINANZIAMENTO

Il finanziatore dello studio non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto.

3.3 RISULTATI

Abbiamo incluso 8 RCT, con 8847 partecipanti, che hanno contribuito ai dati di input per l'analisi del rapporto benefici-danni (Tabella 1 e Appendice Supplementare Fig. S1). Il tempo di follow-up in questi RCT variava da 52 settimane a 104 settimane, con la maggior parte dei casi seguiti per circa un anno. I partecipanti erano prevalentemente donne (74,1%) e persone affette da obesità (96,0%), con un'età media complessiva di 46,7 anni.

Studio	Follow-up	IMC	Agonista del recettore GLP-1	Placebo	Interventi ausiliari in entrambi i gruppi agonisti del recettore GLP-1 e placebo	Dimensione del campione	% Donne	Età (SD)	IMC (SD)	IMC ≥ 30, %
Astrup et al. 2012	52 settimane	Da 30 a 40	3 mg di liraglutide al giorno	Placebo giornaliero	Deficit calorico: 500 kcal/giorno	98	75.0	45.9 (10.3)	34.9 (2.8)	100.0
					Aumento dell'attività fisica	93	75.0	45.9 (10.7)	34.8 (2.8)	100.0

Pi-Sunyer et al. 2015	56 settimane	≥27 + dislipidemia o ipertensione	3 mg di liraglutide al giorno	Placebo giornaliero	Deficit calorico: 500 kcal/giorno	1244	78.1	45 (12.0)	38.3 (6.3)	96.46
					Attività fisica: 150 min/settimana	2487	78.7	45.2 (12.1)	38.3 (6.4)	97.35
		≥30			Sessioni di consulenza: circa ogni 4 settimane					
O'Neil et al. 2018	52 settimane	≥30	3 mg di liraglutide al giorno	Placebo giornaliero	Deficit calorico: 500 kcal/giorno	136	65.0	46 (13.0)	40.1 (7.2)	100
					Attività fisica: 150 min/settimana	103	65.0	49 (11.0)	38.6 (6.6)	100
					Sessioni di consulenza: ogni 4 settimane circa.					
Wilding et al. 2021	68 settimane	≥27 + dislipidemia, ipertensione, apnea ostruttiva del sonno, CVD	2,4 mg di semaglutide ogni settimana	Placebo settimanale	Deficit calorico: 500 kcal/giorno	655	76.0	47 (12.0)	38 (6.5)	94.50
					Attività fisica: 150 min/settimana	1306	73.1	46 (13.0)	37.8 (6.7)	93.80
		≥30			Sessioni di consulenza: ogni 4 settimane circa.					
Garvey et al. 2022	104 settimane	≥27 + dislipidemia, ipertensione, apnea ostruttiva del sonno, CVD	2,4 mg di semaglutide ogni settimana	Placebo settimanale	Deficit calorico: 500 kcal/giorno	152	74.3	47.4 (10.3)	38.5 (7.2)	
					Attività fisica: 150 min/settimana	152	80.9	47.3 (11.7)	38.6 (6.7)	
		≥30			Sessioni di consulenza: circa ogni 4 settimane					

Jastreboff et al. 2022	72 settimane	≥27 + dislipidemia, ipertensione, apnea ostruttiva del sonno, CVD ≥30	10 mg e 15 mg di tirzepatide ogni settimana	Placebo settimanale	Deficit calorico: 500 kcal/giorno Attività fisica: 150 min/settimana Sessioni di consulenza: circa ogni 8 settimane	643 636 630	67.8 67.1 67.5	44.4 (12.5) 44.7 (12.4) 44.9 (12.3)	38.2 (6.89) 38.2 (7.01) 38.2 (6.89)	96.27 94.03 93.65
Rubino et al. 2022	68 settimane	≥27 + dislipidemia, ipertensione, apnea ostruttiva del sonno, CVD ≥30	3 mg di liraglutide al giorno 2,4 mg di semaglutide ogni settimana	Placebo giornaliero Placebo settimanale	Deficit calorico: 500 kcal/giorno Attività fisica: 150 min/settimana Sessioni di consulenza: ogni 4-6 settimane circa.	85 126 127	77.6 81.0 76.4	51 (12.0) 49 (13.0) 48 (14.0)	38.8 (6.5) 37.2 (6.4) 37 (7.4)	95.29 91.34 92.86
Wharton et al. 2023	104 settimane	≥30 o ≥27 con ≥1 comorbilità legata al peso, tranne il diabete	Semaglutide (2,4 mg) settimanalmente	Placebo giornaliero	500 kcal di deficit al giorno 150 minuti di attività fisica alla settimana	88 86	80.7 74.4	47.3 (12.3) 47.3 (10.7)	39.3 (6.9) 38.1 (7.9)	97.7 97.7

Tabella 1. Caratteristiche dello studio e aggregate al basale. I trattamenti e il placebo sono stati somministrati per via sottocutanea. IMC: Indice di massa corporea, SD: Deviazione standard, IQR: Interquartile, CVD: Malattia cardiovascolare, GLP-1 RA: agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1

Gli effetti di trattamento riassuntivi dei GLP-1 RA sono riportati nella Tabella 2 (vedere i risultati dettagliati nell'Appendice Supplementare Fig. S2). Il numero di individui che hanno raggiunto un obiettivo di perdita di peso ≥5% e ≥10% rispetto al basale è stato significativamente più alto nel gruppo GLP-1 RA

rispetto al placebo, con un rischio relativo (RR) di 2,51 (95% CI 2,37-2,66) e 4,11 (3,45-4,90), rispettivamente. Gli effetti sono stati qualitativamente coerenti tra gli analoghi GLP-1 RA specifici. La semaglutide ha mostrato un effetto relativamente maggiore (RR 5.42, 4.53-6.50), seguito da tirzepatide (4.29, 3.65-5.05) e da liraglutide (2.91, 2.19-3.87) nel raggiungimento dell'obiettivo di perdita di peso del 10%. Anche l'entità dell'effetto sulla perdita di peso del 5% era in un ordine simile.

Risultati	RA GLP-1 combinati	Semaglutide	Liraglutide	Tirzepatide	Reazioni avverse annuali in 1000 persone GLP-1 RA non trattate	Pesi di preferenza
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	Incidenza (95% CI)	Valore (intervallo)
Perdita di peso ≥5%	2.51 (2.37-2.66)	2.63 (2.38-2.91)	2.36 (2.17-2.58)	2.60 (2.34-2.90)	236 (222-249)	0.10 (0.05-0.15)
Perdita di peso ≥10%	4.11 (3.45-4.90)	5.42 (4.53-6.50)	2.91 (2.19-3.87)	4.29 (3.65-5.05)	98 (88-107)	0.25 (0.20-0.30)
Dolore addominale	1.78 (1.37-2.30)	2.66 (1.01-6.97)	1.62 (1.17-2.24)	1.57 (0.97-2.55)	28 (22-33)	0.05 (0.00-0.10)
Alopecia	5.67 (2.47-13.00)	-	-	5.67 (2.47-13.00)	5 (1-8)	0.25 (0.20-0.30)
Colecistite	12.00 (1.62-88.85)	-	4.06 (0.27-61.60)	8.64 (0.50-149.41)	0 (0-0.75)	0.25 (0.20-0.30)
Colelitiasi	1.90 (1.12-3.22)	2.73 (1.15-6.50)	1.89 (0.76-4.67)	1.10 (0.42-2.88)	4 (2-7)	0.25 (0.20-0.30)
Costipazione	2.31 (1.81-2.94)	2.27 (1.72-3.00)	2.10 (1.21-3.67)	2.51 (1.79-3.53)	53 (47-60)	0.05 (0.00-0.10)
Diarrea	1.85 (1.37-2.50)	1.54 (1.09-2.17)	1.57 (0.89-2.75)	3.03 (2.26-4.06)	70 (62-77)	0.05 (0.00-0.10)
Vertigini	1.57 (1.10-2.25)	-	1.39 (1.05-1.86)	2.07 (1.18-3.60)	19 (14-24)	0.10 (0.05-0.15)
Dispepsia	2.77 (2.26-3.40)	2.69 (1.88-3.85)	2.90 (2.14-3.98)	2.50 (1.67-3.74)	26 (21-31)	0.05 (0.00-0.10)
Eruzione	5.62 (2.18-14.50)	5.64 (1.04-30.71)	2.19 (0.25-19.42)	8.63 (3.16-23.56)	4 (1-7)	0.05 (0.00-0.10)
Stanchezza	1.47 (1.12-1.91)	2.02 (0.68-6.07)	1.47 (1.13-1.90)	-	45 (35-55)	0.10 (0.05-0.15)

Flatulenza	2.09 (1.05-4.16)	2.00 (0.97-4.13)	3.16 (0.33-29.85)	-	21 (7-36)	0.05 (0.00-0.10)
Mal di testa	1.12 (0.98-1.27)	1.22 (0.98-1.52)	1.09 (0.92-1.28)	1.02 (0.71-1.45)	61 (54-68)	0.10 (0.05-0.15)
Ipoglicemia	2.89 (1.28-6.52)	1.82 (0.19-17.12)	4.22 (2.28-7.81)	10.16 (1.37-75.52)	3 (0.3-6)	0.10 (0.05-0.15)
Reazioni nel sito di iniezione	1.44 (0.48-3.32)	0.55 (0.20-1.54)	1.53 (0.81-2.90)	16.51 (4.05-67.20)	3 (1-6)	0.10 (0.05-0.15)
Nausea	2.72 (2.48-2.98)	2.55 (2.20-2.95)	2.70 (2.38-3.07)	3.39 (2.63-4.36)	89 (81-98)	0.05 (0.00-0.10)
Pancreatite	1.67 (0.46-6.05)	3.51 (0.18-67.89)	2.09 (0.35-12.26)	1.02 (0.09-11.18)	0.2 (0-1.0)	0.25 (0.20-0.30)
Dolore all'addome superiore	1.77 (1.31-2.39)	2.20 (1.08-4.49)	1.80 (0.98-3.31)	-	29 (21-37)	0.05 (0.00-0.10)
Vomito	4.16 (3.47-4.98)	4.10 (3.13-5.36)	3.84 (2.97-4.97)	6.70 (3.65-12.27)	19 (15-23)	0.05 (0.00-0.10)
Interruzione a causa di eventi avversi	2.17 (1.73-2.71)	1.94 (1.32-2.86)	2.13 (1.35-3.35)	2.51 (1.50-4.19)	27 (22-32)	0.25 (0.20-0.30)

Tabella 2 Effetti relativi e tassi basali degli agonisti del recettore GLP-1. Questi risultati sono stati utilizzati come dati di input per l'analisi del bilancio benefici-danni GLP-1 = Glucagon-like peptide 1. RR: rischio relativo. Effetti collaterali <1 per 1000 riportati con punti decimali per evitare una sovrastima dovuta all'arrotondamento.

Le reazioni avverse sono state significativamente più elevate nei partecipanti trattati con GLP-1 RA, tra cui dolore addominale (RR 1.78, 1.37-2.30), costipazione (2.31, 1.81-2.94), diarrea (1.85, 1.37-2.50), eruttazione (5.62, 2.18-14.50), ipoglicemia (2.89, 1.28.50), nausea (2.72, 2.48-2.98) e vomito (4.16, 3.47-4.98). Anche le reazioni avverse moderate, come la colelitiasi (1,90, 1,12-3,22), l'alopecia (5,67, 2,47-13,00) e la colecistite (12,00, 1,62-88,85) erano più elevate nel gruppo GLP-1 RA, mentre la pancreatite (1,87, 0,52-6,67) non era statisticamente diversa tra i gruppi di trattamento. Sebbene l'incidenza della maggior parte delle reazioni avverse fosse coerente tra gli specifici GLP-1 RA, alcune erano specifiche, come l'alopecia (osservata in tirzepatide) e la colecistite (osservata solo in tirzepatide e liraglu-

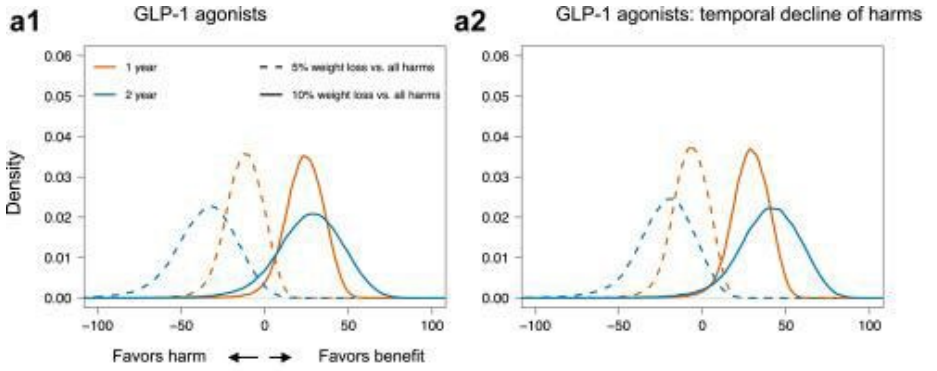
tide), il che ha portato a variazioni tra i trattamenti nel beneficio netto (Tabella 2).

Anche l'interruzione del trattamento a causa di effetti avversi è stata più che doppia nei soggetti trattati con GLP-1 RA rispetto al placebo (RR 2,17, 1,73-2,71).

3.3.1 BILANCIO BENEFICI-DANNI

3.3.1.1 GLP-1 RA combinati

Le differenze di esito previste e i risultati benefici-danni sono presentati nella Fig. 1 e nella Tabella 3. Come mostrato nella Fig. 1 a1, il raggiungimento di una perdita di peso del 10% è stato un beneficio netto per i GLP-1 RA combinati in 1 e 2 anni di trattamento, con indici medi positivi e probabilità corrispondenti di 0,97 e 0,91, rispettivamente. Il beneficio netto assoluto di raggiungere una perdita di peso del 10% in 2 anni senza subire danni preoccupanti è stato di 104 (95% CI 100-112) per 1000 persone. Tuttavia, il beneficio di raggiungere una perdita di peso del 5% non ha superato i danni cumulativi in entrambi gli orizzonti temporali.



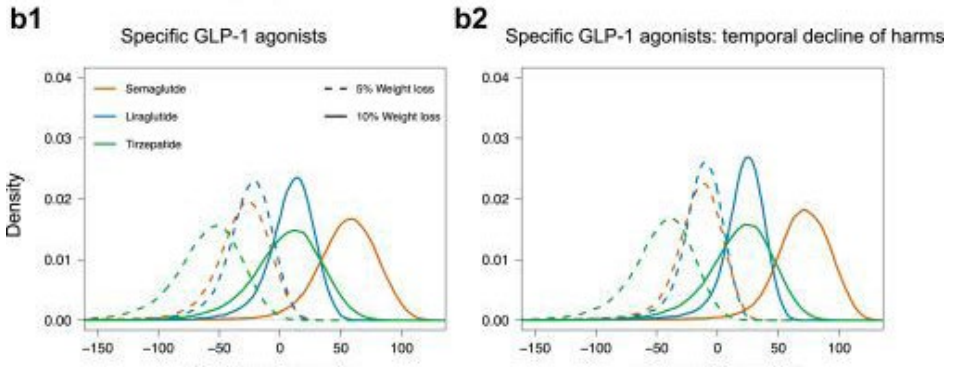


Fig. 1 Bilancio benefici-danni della perdita di peso rispetto a tutte le reazioni avverse. (a1) RA GLP-1 combinati, (a2) RA GLP-1 combinati, dove si è ipotizzato un tasso decrescente nel tempo per alcune reazioni avverse, (b1) Trattamenti GLP-1 specifici per 2 anni (b2) Trattamenti GLP-1 RA specifici per 2 anni, dove si è ipotizzato un tasso decrescente nel tempo per alcune reazioni avverse (vedere metodi). Un indice positivo indica più benefici che danni, un indice negativo indica più danni che benefici e zero indica che i benefici sono uguali ai danni.

Bilancio benefici-danni	RA GLP-1 combinati Effetti per 1000 persone (95% CI)	Semaglutide Effetti per 1000 persone (95% CI)	Liraglutide Effetti per 1000 persone (95% CI)	Tirzepatide Effetti per 1000 persone (95% CI)
Beneficio netto assoluto del raggiungimento del 10% di perdita di peso[a]	104 (100, 112); Prob. = 0,91[b]	208 (204, 220); Prob. = 0,96	32 (28, 40); Prob. = 0,72	20 (12, 28); Prob. = 0,60
Beneficio netto assoluto del raggiungimento del 5% di perdita di peso[a]	-144 (-148, -140); Prob. = 0,01	-132 (-140, -124); Prob. = 0,06	-104 (-112, -100); Prob. = 0,07	-240 (-244, -232); Prob. = 0,00
Differenze di esito rispetto al placebo per 2 anni				
≥10% di perdita di peso	375 (352, 399)	476 (438, 515)	257 (228, 287)	391 (348, 434)
≥5% di perdita di peso	318 (296, 339)	335 (298, 370)	295 (263, 327)	330 (291, 369)
Dolore addominale	41 (19, 69)	98 (1, 273)	34 (9, 65)	32 (-2, 80)
Alopecia	57 (9, 176)			57 (9, 176)
Colecistite	0 (0, 0)	-	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Colelitiasi	8 (1, 21)	17 (1, 50)	9 (-2, 33)	2 (-5, 16)
Costipazione	118 (78, 164)	115 (66, 175)	105 (20, 223)	136 (72, 214)

Diarrea	100 (42, 173)	66 (11, 137)	73 (-13, 196)	217 (131, 321)
Vertigini	22 (4, 46)	-	15 (2, 32)	41 (7, 95)
Dispepsia	84 (58, 117)	82 (41, 135)	91 (52, 140)	74 (32, 129)
Eruzione	46 (7, 144)	59 (0, 258)	25 (-8, 160)	74 (12, 228)
Stanchezza	39 (10, 75)	99 (-27, 337)	39 (11, 74)	
Flatulenza	51 (2, 152)	54 (-14, 214)	150 (-30, 712)	-
Mal di testa	13 (-2, 29)	24 (-2, 55)	10 (-8, 30)	4 (-32, 48)
Ipoglicemia	17 (1, 68)	18 (-9, 134)	26 (3, 96)	101 (2, 507)
Reazione al sito di iniezione	4 (-3, 19)	-2 (-7, 3)	4 (-1, 14)	115 (16, 374)
Nausea	221 (191, 252)	202 (159, 248)	219 (180, 261)	291 (210, 379)
Pancreatite	4 (-2, 39)	23 (-3, 246)	8 (-2, 71)	4 (-9, 40)
Dolore all'addome superiore	43 (15, 87)	72 (4, 190)	48 (-1, 132)	-
Vomito	110 (80, 145)	109 (71, 155)	100 (66, 142)	195 (90, 344)

Tabella 3. Differenze di probabilità di esito e bilancio benefici-danni degli agonisti del recettore GLP-1 in 2 anni di trattamento. GLP-1 = Glucagon-like peptide 1. a Incidenza del raggiungimento di una perdita di peso del 10% (o del 5%) per 1000 persone in 2 anni senza danni preoccupanti. b Probabilità che il beneficio netto assoluto sia superiore a zero o che il beneficio superi i danni.

Nell'analisi di sensibilità che ipotizza tassi decrescenti per le reazioni avverse (vedere i metodi), la probabilità di beneficio netto è generalmente migliorata, come si evince dalla Fig. 1 a2. Una perdita di peso del 10% ha superato i danni su entrambi gli orizzonti di 1 e 2 anni, con probabilità di 0,99 e 0,97, rispettivamente. Tuttavia, il beneficio di una perdita di peso del 5% non ha ancora superato la soglia di probabilità in entrambi gli orizzonti temporali, a prescindere da un certo aumento del beneficio.

3.3.1.2 RA GLP-1 specifici

Il beneficio netto è risultato diverso tra gli specifici GLP-1 RA. Presentiamo i risultati nella Fig. 1 b1, concentrandoci sull'orizzonte temporale di 2 anni (vedere i risultati sull'orizzonte di 1 anno nell'Appendice Tabella Supplementare S1). La perdita di peso del 10% era un beneficio netto per tutti i trattamenti specifici; tuttavia, come per i GLP-1 RA combinati, il raggiungimento

di una perdita di peso del 5% non superava i danni per nessuno dei trattamenti specifici. Le probabilità di beneficio netto per l'obiettivo di perdita di peso del 10% erano 0,96, 0,72 e 0,60 a 2 anni di trattamento, rispettivamente per semaglutide, liraglutide e tirzepatide. I benefici netti assoluti corrispondenti sono stati stimati in 208 (204-220), 32 (28-40) e 20 (12-28) per 1000 persone che hanno raggiunto la perdita di peso del 10% senza subire danni preoccupanti.

Nell'analisi alternativa in cui abbiamo ipotizzato tassi decrescenti per alcuni degli esiti del danno nel tempo, il beneficio netto ha mostrato generalmente un miglioramento, anche se minimo rispetto ai risultati con tassi costanti (Fig. 1 b2).

3.3.2 SENSIBILITÀ ALLE PREFERENZE

La perdita di peso è stata il risultato più influente sul beneficio netto dei GLP-1 RA, seguito da effetti collaterali come nausea, diarrea, costipazione e vomito, che erano relativamente frequenti. La maggior parte delle reazioni moderatamente gravi ha avuto un impatto minore sul beneficio netto a causa della loro minore frequenza e/o degli effetti meno precisi (Appendice Supplementare Fig. S3).

Per valutare la sensibilità delle preferenze, abbiamo variato le preferenze (da 0 a 0,5) che la maggior parte delle persone può avere, piuttosto che utilizzare un valore medio. Abbiamo eseguito questa analisi per alcuni risultati selezionati, in particolare i benefici (perdita di peso), le reazioni più frequenti (nausea e cefalea) e la colelitiasi (risultato di reazione moderatamente grave), mantenendo invariati i pesi degli altri.

La Fig. 2 illustra che gli individui traggono un beneficio netto dai GLP-1 RA, come semaglutide, liraglutide e tirzepatide, anche per l'obiettivo di perdita di peso del 5%, quando la preferenza per la riduzione del peso aumenta. Ad esempio, la semaglutide, la liraglutide e la tirzepatide hanno raggiunto la soglia di probabilità dello 0,6 per il beneficio netto con pesi di preferenza di 0,20, 0,19 e 0,28 per ottenere una perdita di peso del 5% e con

pesi di preferenza di 0,14, 0,22 e 0,24 per ottenere una perdita di peso del 10% (Fig. 2a). Tuttavia, il beneficio netto è diminuito in modo significativo quando è stato attribuito un peso maggiore (cioè, preoccupazione) ai risultati negativi come la nausea, a causa della loro elevata frequenza (Fig. 2b). Al contrario, il mal di testa, pur essendo frequente, ha avuto un effetto relativo minore, quindi un impatto minore sul beneficio netto (Fig. 2c). Allo stesso modo, la colelitiasi, pur essendo moderatamente grave e relativamente impattante, era un esito raro e quindi non influiva significativamente sul beneficio netto (Fig. 2d). Anche la colecistite, sebbene non mostrata nei grafici, non ha avuto un impatto sul bilancio benefici-danni per ragioni simili.

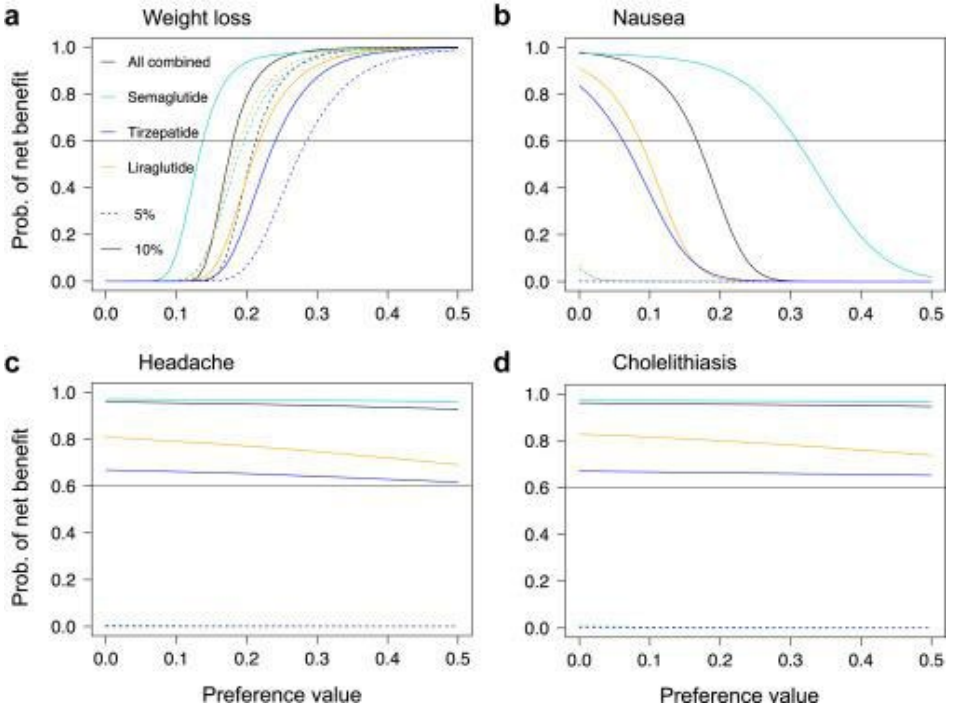


Fig. 2. Sensibilità alle preferenze della valutazione dei benefici e dei danni. Beneficio netto in base alla gamma di preferenze su 2 anni di trattamenti per la perdita di peso e le reazioni avverse selezionate.

3.3.3 BILANCIO BENEFICI-DANNI DELLA PERDITA DI PESO RISPETTO ALL'INTERRUZIONE A CAUSA DELLE REAZIONI AVVERSE

Nel caso dell'interruzione per tutte le cause (invece che degli esiti negativi specifici), l'analisi del bilancio benefici-danni ha mostrato che le probabilità di raggiungere una perdita di peso del 10% con i GLP-1 RA, compresi semaglutide, liraglutide e tirzepatide, erano tutte pari a 1,00. Per un obiettivo di perdita di peso del 5%, le rispettive probabilità erano 1,00 per semaglutide, 1,00 per liraglutide, 0,98 per tirzepatide e 0,65 quando si consideravano tutti i GLP-1 RA insieme.

3.4 DISCUSSIONE

Le nostre analisi mostrano che i GLP-1 RA utilizzati per la riduzione del peso nelle persone con sovrappeso e obesità comportano un beneficio netto nel raggiungimento di una perdita di peso del 10% durante le fasi iniziali del trattamento, in particolare nel primo e nel secondo anno. La perdita di peso del 5% non era abbastanza grande da compensare i danni associati ai trattamenti; tuttavia, potrebbe essere un beneficio netto per alcuni individui, a seconda della loro disponibilità ad accettare le reazioni avverse.

La maggior parte dei danni del GLP-1 RA era lieve e poteva diminuire nel corso della durata del trattamento. L'assunzione di un tasso costante può quindi comportare una sottostima del beneficio netto. Questo è stato parzialmente evidenziato in alcuni degli RCT inclusi, dove gli effetti avversi più comuni si sono verificati durante l'inizio del trattamento e sono diminuiti nel tempo.

Abbiamo tenuto conto di questo calo dei tassi di danni nella nostra analisi del rapporto benefici-danni, soprattutto per quelli associati ai problemi di tolleranza e di adattamento, oltre che all'effetto placebo.

Tuttavia, nonostante questo aggiustamento, il beneficio netto del raggiungimento di una perdita di peso del 5% non ha

mostrato alcun miglioramento importante. È importante notare che questi risultati sono specifici per le persone che aderiscono rigorosamente ai cambiamenti dello stile di vita, compresi l'esercizio fisico e la dieta.

Abbiamo anche esplorato le differenze tra gli specifici GLP-1 RA. La tirzepatide ha mostrato un beneficio complessivo meno favorevole rispetto a semaglutide e liraglutide, poiché alcune reazioni avverse sono state osservate più frequentemente nella terapia con tirzepatide, come ipoglicemia, reazioni nel sito di iniezione e alopecia. È importante notare che l'analisi di tirzepatide per i pazienti che non hanno il diabete è stata limitata a uno studio, ossia SURMOUNT-1. I risultati potrebbero non essere conclusivi.

Un'altra scoperta importante del nostro studio è stata la sensibilità del beneficio netto alle preferenze. Il beneficio netto è risultato fortemente dipendente dalle preferenze del paziente, cioè dalla disponibilità dell'individuo ad accettare i danni (o dalla sua avversione al rischio) per ottenere una riduzione del peso. Anche una perdita di peso del 5% potrebbe essere un beneficio netto per le persone che danno maggiore importanza alla riduzione del peso e meno ai potenziali danni. Ad esempio, una delle reazioni avverse che ha influenzato molto il bilancio sfavorevole beneficidanni di tirzepatide è stata l'alopecia. Questo potrebbe non essere affatto un problema per le persone che non hanno più capelli. Potrebbero scegliere tirzepatide rispetto ad altri GLP-1 RA, grazie al suo effetto più marcato sulla perdita di peso. La variazione tra individui del beneficio netto potrebbe anche essere molto più alta di quella mostrata in questo studio, se consideriamo contemporaneamente le preferenze individuali per tutti gli esiti. La sensibilità alle preferenze del beneficio netto sottolinea l'importanza di decisioni terapeutiche personalizzate che tengano conto delle preferenze e dei valori dei singoli pazienti, oltre che dei loro rischi di esito e degli obiettivi terapeutici. Questo aiuterebbe a ottimizzare i benefici, a ridurre l'uso (errato) del trattamento e a migliorare l'allocazione delle risorse per coloro che hanno veramente bisogno dei trattamenti. Tali decisioni potrebbero

essere migliorate estendendo l'approccio beneficio-danno per sviluppare ausili di supporto alle decisioni. Sebbene non rientri nell'ambito di questo studio, un progetto parallelo all'interno della coorte LOOBesity dell'Università di Zurigo e dell'Ospedale Universitario di Zurigo sta sviluppando un supporto decisionale benefici-benefici finalizzato a trattamenti personalizzati per i singoli pazienti.

Il trade-off tra i benefici e i danni del trattamento con GLP-1 RA è impegnativo a causa della moltitudine di parametri e risultati da considerare contemporaneamente. Ma è ancora più impegnativo quando si considerano i GLP-1 RA per il mantenimento del peso. Le prove attuali suggeriscono che i GLP-1 RA possono servire come strategia di trattamento efficace per una rapida perdita di peso in combinazione con interventi sullo stile di vita durante i primi anni di trattamento. Tuttavia, tutti gli RCT hanno mostrato che la riduzione del peso si stabilizza nel tempo dopo i primi 1 o 2 anni di trattamento. Ciò fa sorgere una domanda importante: se interrompere (ma con un rischio elevato di rimbalzo del peso) o continuare la terapia con GLP-1 RA per il mantenimento del peso (senza ulteriore perdita di peso, ma con rischi di danni più elevati) sia vantaggioso per la salute generale degli individui, il che richiede un'analisi separata. Ad esempio, gli studi STEP 1 e STEP 4 hanno dimostrato che i pazienti che hanno interrotto l'assunzione di semaglutide hanno registrato una significativa ripresa di peso e un'inversione dei benefici cardiometabolici, mentre coloro che hanno continuato il trattamento hanno mantenuto la perdita di peso.

Allo stesso modo, anche gli studi S-LITE e SURMOUNT-4 hanno riportato una ripresa di peso dopo l'interruzione di liraglutide e tirzepatide, rispettivamente.

Questo è stato supportato da uno studio osservazionale, anche se su persone che vivono con il diabete, che ha riportato un aumento del rischio di eventi CVD in coloro che hanno ritirato il GLP-1 RA.

Anche i danni e i benefici a lungo termine non sono chiari. Sebbene siano troppo brevi per osservare i benefici o i danni a

lungo termine, gli RCT disponibili finora hanno segnalato alcuni danni importanti, tra cui pancreatite, insufficienza renale e alopecia, che giustificano un attento monitoraggio. Sono necessari dati a lungo termine, come la coorte LOOBesity e i dati di sorveglianza post-marketing, per comprendere meglio i benefici e i danni a lungo termine. D'altra parte, la terapia GLP-1 RA può anche avere un effetto positivo a lungo termine sulla prevenzione delle comorbidità legate al peso, come la CVD. Lo studio SELECT ha rivelato che la semaglutide ha ridotto il rischio di eventi CVD ricorrenti del 20%.

Ciò supporta i risultati nella popolazione diabetica che dimostrano il beneficio preventivo dei GLP-1 RA per il CVD e le condizioni correlate.

Questo indica un futuro promettente per i GLP-1 RA nella prevenzione di CVD, potenzialmente in grado di ribaltare il trade-off benefici-nocivi a favore di un beneficio netto.

Queste incertezze ci ricordano la necessità di un aggiornamento critico e continuo del bilancio benefici-danni con le prove in rapida evoluzione. Lo studio attuale è dedicato all'aggiornamento, alla sintesi e al monitoraggio proattivo del bilancio benefici-danni nel tempo. Ciò include l'aggiornamento delle prove sui parametri essenziali necessari per l'analisi, come l'efficacia e la sicurezza, le probabilità di esito di base da popolazioni target più ampie e le preferenze di esito. L'analisi continua fornisce ai responsabili delle decisioni una guida aggiornata sul potenziale dei GLP-1 RA per la gestione del peso in fase acuta e a lungo termine e per la prevenzione di CVD, oltre a individuare precocemente i danni non necessari.

Abbiamo eseguito la prima valutazione completa del bilancio benefici-danni, in particolare per l'inizio dei GLP-RA per la riduzione rapida della perdita di peso. Tuttavia, è importante riconoscere alcuni limiti dello studio. In primo luogo, poiché i farmaci analizzati sono indicazioni relativamente nuove nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità, non abbiamo potuto trovare prove sufficienti per tutti gli esiti di danno scelti nell'analisi. Un'altra limitazione è che la selezione dei risultati dei danni potrebbe aver

comportato una certa soggettività. Sono stati riportati troppi effetti avversi negli RCT, ma abbiamo ristretto la nostra selezione in base al compendio svizzero dei medicamenti per concentrarci su quelli più frequenti (>1%) o più gravi, indipendentemente dalla loro frequenza.

Tuttavia, le reazioni avverse che sono state escluse a causa di una segnalazione incoerente o di un'incidenza poco frequente negli RCT di partenza potrebbero, in realtà, essere danni importanti e manifestarsi nelle osservazioni a lungo termine. Inoltre, il nostro studio di modellazione ha utilizzato i bracci di controllo degli RCT come fonte delle distribuzioni di probabilità degli esiti nei soggetti non trattati. Questo perché non siamo riusciti a trovare dati rappresentativi delle persone idonee al trattamento con GLP-1 RA nella popolazione generale. Pertanto, i rischi di esito degli RCT potrebbero non riflettere bene le vere distribuzioni di rischio nella popolazione generale con sovrappeso o obesità. Infine, l'assenza di preferenze empiriche potrebbe essere considerata una limitazione. Tuttavia, la nostra analisi ha sondato la sua influenza, dimostrando che le preferenze aggregate non sono applicabili a causa dell'elevata sensibilità del bilancio benefici-danni alle variazioni delle preferenze personali.

Questa prima analisi quantitativa del bilancio benefici-danni ha mostrato che i GLP-1 RA traggono un beneficio netto per il raggiungimento di una riduzione del peso di almeno il 10% rispetto al basale nel corso del primo e del secondo anno di trattamento. Il beneficio non ha superato i danni per un obiettivo di perdita di peso del 5%; tuttavia, potrebbe essere un beneficio netto per alcuni individui, a seconda della loro disponibilità ad accettare i danni nel perseguire la perdita di peso, il che implica la necessità di decisioni su misura del paziente per massimizzare i benefici e minimizzare i danni e l'uso eccessivo dei trattamenti. Man mano che emergono ulteriori prove sugli effetti benefici e negativi dei GLP-1 RA, sulle preferenze dei pazienti e sui rischi di esito, il bilancio benefici-danni dei GLP-1 RA dovrebbe essere aggiornato regolarmente.

4. UNA REVISIONE COMPLETA SULL'AUMENTO DI PESO IN SEGUITO ALL'INTERRUZIONE DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 PER L'OBESITÀ

Tratto e tradotto da

Abdullah bin Ahmed, Ibrahim, *A Comprehensive Review on Weight Gain following Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obesity*, Journal of Obesity, 2024, 8056440, 8 pages, 2024.

https://doi.org/10.1155/2024/8056440

Abstract

L'obesità è considerata il principale problema di salute pubblica nel settore medico. Il fenotipo comprende condizioni di sovrappeso che portano a diverse altre comorbidità che riducono drasticamente la salute. Gli agonisti del recettore Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA), inizialmente concepiti per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), hanno dimostrato benefici in termini di perdita di peso in diversi studi clinici. Gli studi in vivo hanno dimostrato che i GLP-1RA favoriscono la riduzione del consumo di cibo e la conseguente riduzione del peso, stimolando il grasso bruno e aumentando il dispendio energetico attraverso l'azione delle vie del sistema nervoso simpatico (SNS). Inoltre, è stato riscontrato che i GLP-1RA regolano l'assunzione di cibo attraverso la stimolazione dei neuroni sensoriali del vago, l'interazione con l'ipotalamo e il cervelletto, nonché attraverso l'infiammazione e il microbiota intestinale. Tuttavia, la principale preoccupazione legata all'uso del trattamento con GLP-1RA era l'aumento di peso dopo la sospensione o l'interruzione. Abbiamo potuto identificare tre possibili cause dell'aumento di peso. I fattori potenziali potrebbero includere un aggiustamento ormonale temporaneo in risposta alla riduzione del peso, l'incompetenza del sistema nervoso centrale (SNC) nel regolare l'aumento di peso a causa della mancanza di GLP-1RA e il malfunzionamento delle cellule β dovuto all'esposizione prolungata al GLP-1RA. Qui rivediamo anche

i dati degli studi clinici che hanno riportato sintomi da sospensione. Sebbene l'uso di GLP-1RA possa essere benefico sotto molteplici aspetti, la sospensione dopo anni comporta un'inversione dei sintomi. Gli studi clinici devono sottolineare l'aspetto negativo di questi punti di vista che abbiamo evidenziato, e devono essere condotti studi meccanicistici per ottenere un risultato migliore con il GLP-1RA, dal laboratorio al letto del paziente.

4.1 INTRODUZIONE

In tutto il mondo, l'obesità e le sue comorbidità correlate sono una delle condizioni mediche più gravi che riguardano la salute pubblica [1]. Il fenotipo del sovrappeso deriva dall'obesità, che è uno stato di bilancio energetico positivo. Questa condizione si verifica quando l'energia assorbita supera quella utilizzata, portando a un accumulo di calorie in eccesso nel tessuto adiposo [2]. Le comorbidità correlate includono le malattie cardiovascolari, la dislipidemia, l'ipertensione, il diabete di tipo 2, diverse forme di cancro e molte altre [3-5]. Sebbene l'obesità comporti un'intensificazione della probabilità di malattia e di compromissione, con un impatto negativo sull'aspettativa e sulla qualità della vita, la riduzione del peso è correlata a un moderato miglioramento degli indicatori cardiometabolici [6]. Questi includono un migliore controllo dei livelli di glucosio nel sangue, un aumento del colesterolo e dei trigliceridi delle lipoproteine ad alta densità e una migliore gestione della pressione sanguigna, tra gli altri [7, 8].

Lo stile di vita sano e le intrusioni comportamentali, la restrizione dell'apporto calorico, l'aumento del dispendio energetico e le strategie chirurgiche per la perdita di peso potrebbero aiutare a ridurre il peso. Tuttavia, l'interruzione di questi comportamenti di vita a causa di problemi sociali, comportamentali, finanziari ecc. rende le persone incapaci di aderire e le complicazioni dopo un intervento chirurgico provocano un aumento di peso [6,

9-11]. Oltre a queste metodologie, ci sono stati progressi sostanziali nella sfera della farmacoterapia per la riduzione del peso. Tuttavia, numerosi farmaci contro l'obesità sono rimasti notevolmente indietro a causa del loro mediocre impatto terapeutico e delle prestazioni inferiori in caso di uso prolungato, insieme a effetti collaterali intollerabili [12].

Gli scienziati hanno identificato diversi meccanismi che sono cruciali nel controllo dell'equilibrio energetico e dei modelli di assunzione di cibo. Questi comprendono la traiettoria leptina-melanocortina, lo schema oppioide, il sistema che coinvolge il Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e il suo recettore (GLP-1R), e l'asse del fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21) insieme al suo complesso recettoriale FGFR1c/β-klotho [13]. Gli analoghi del GLP-1 e gli agonisti del GLP-1R sono in grado di esercitare una riduzione del peso e un effetto ipoglicemizzante. Poiché il GLP-1 è facilmente degradato dalla dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) in vivo, sono stati progettati diversi analoghi sintetici del GLP-1 che sono resistenti alla degradazione, imitano l'ormone GLP-1 presente in natura ed esercitano un effetto di stimolazione sul GLP-1R, definiti agonisti del GLP-1R (GLP-1RA). I GLP-1RA stimolano la secrezione di insulina e inibiscono il rilascio di glucagone. Sono emersi come elementi cruciali per la riduzione del peso, attenuando i morsi della fame e il desiderio di cibo, diminuendo il consumo calorico, migliorando la sensazione di sazietà e promuovendo un migliore controllo sulle abitudini alimentari [14, 15].

L'efficacia dei farmaci osservata negli studi clinici non mostra gli stessi risultati nel mondo reale, quantomeno a causa della minore aderenza dei pazienti, dell'interruzione della terapia e della mancanza di rappresentatività nella partecipazione agli studi clinici. Inoltre, altri fattori importanti che portano all'interruzione dei GLP1-RA o addirittura alla non conoscenza di tali terapie includono una copertura assicurativa inadeguata, un accesso limitato ai trattamenti a base di incretine, limitazioni di bilancio, un'alfabetizzazione sanitaria insufficiente e ostacoli tra medici e pazienti, come i pregiudizi dei fornitori [16].

Sebbene gli studi randomizzati sui GLP-1RA abbiano dimostrato un risultato significativo nel cambiamento di peso e in altri aspetti fisiologici, i GLP-1RA sono noti per causare disturbi gastrointestinali e hanno dimostrato di avere un impatto negativo sull'aderenza e sulla persistenza della loro azione quando vengono interrotti. In particolare, si pone la domanda: "Ci sarà una perdita di peso sostenuta dopo l'interruzione degli agonisti GLP-1 per il trattamento dell'obesità? [17]." In questa revisione, evidenziamo i gap riscontrati nell'interruzione del GLP-1RA e delineiamo il meccanismo legato all'inversione dell'aumento di peso e altri obiettivi fisiologici coinvolti nello sviluppo dell'obesità dopo l'interruzione del GLP-1RA.

4.2 PANORAMICA DEGLI AGONISTI DEL GLP-1R E DEL LORO MECCANISMO D'AZIONE NELLA RIDUZIONE DEL PESO

L'ormone GLP-1, prodotto dell'elaborazione del proglucagone e prodotto dalle cellule endocrine dell'epitelio intestinale, è una sequenza di aminoacidi composta da 30-31 unità. Esercita la sua influenza promuovendo la secrezione di insulina e riducendo contemporaneamente i livelli di glucagone [2]. Gli effetti del GLP-1 vengono trasmessi attraverso un GLP-1R solitario, che appartiene alla famiglia dei recettori del glucagone accoppiati a proteine G. In primo luogo, i GLP-1R sono stati identificati nelle cellule β dell'isolotto e nel sistema nervoso centrale (SNC), ma in seguito sono stati localizzati anche in varie altre regioni, tra cui lo stomaco, la mucosa dell'intestino tenue, il tessuto muscolare cardiaco e all'interno di strutture del sistema nervoso enterico, come le ghiandole di Brunner e i vasi sanguigni, oltre al nodo senoatriale [17-20]. Grazie a una ricerca rigorosa sul modo in cui il GLP-1 interagisce con il suo recettore corrispondente - GLP-R - la nostra comprensione del loro meccanismo operativo è stata notevolmente ampliata da quando sono stati introdotti per la gestione del diabete di tipo II (Figura 1). Al giorno d'oggi, tuttavia, le nostre conoscenze si sono estese notevolmente al di là di

questa applicazione originale, grazie ai risultati della ricerca in corso. Le applicazioni attuali vedono questi agonisti recettoriali utilizzati più regolarmente per la gestione dell'obesità, in quanto riducono la sensazione di appetito e il senso di fame, aumentando al contrario la sazietà dopo il consumo. Agiscono anche sulla motilità gastrica, rallentando il rilascio di cibo dallo stomaco all'intestino [21].

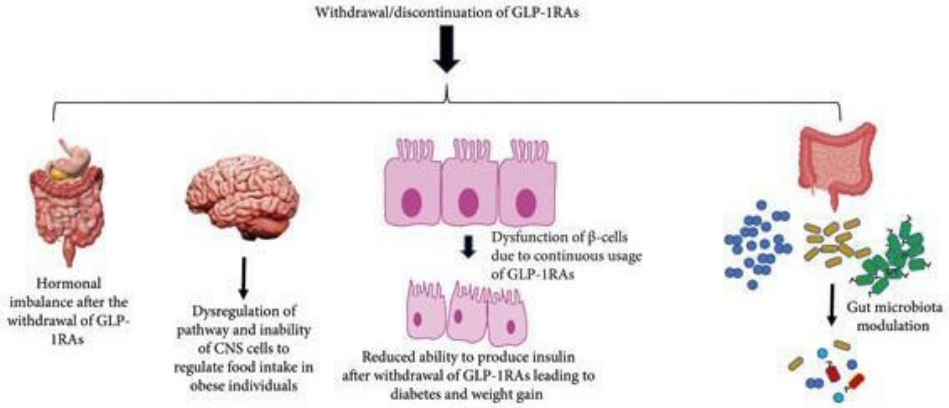


Figura 1. Meccanismi coinvolti nell'aumento di peso dopo la sospensione dei GLP-1RA.

4.2.1 I GLP-RA CONTROLLANO IL PESO CORPOREO/L'ASSUNZIONE DI ENERGIA STIMOLANDO DIVERSE REGIONI E VIE DEL CERVELLO

Il primo GLP-RA liraglutide è stato approvato per il trattamento dell'obesità, in quanto promuove la riduzione dell'assunzione di cibo e la perdita di peso. Una ricerca condotta sui roditori da Nogueiras et al. ha dimostrato che il GLP-1RA attiva il grasso bruno e aumenta il dispendio energetico mediato dai percorsi del sistema nervoso simpatico (SNS) [22]. Iniezione diretta intracerebroventricolare di GLP-1 nel cervello del topo e registrazione dell'attività del nervo simpatico in topi geneticamente manipolati e privi di recettori β-adrenergici. Questo lavoro ha dimostrato che il controllo del SNC sul metabolismo degli

adipociti coinvolge il SNS, indipendentemente dall'assunzione di nutrienti. van Can et al. hanno riferito che gli esseri umani a cui è stato somministrato GLP-1RA (liraglutide) hanno perso peso e hanno sperimentato un modesto spostamento verso l'ossidazione dei grassi e una diminuzione del dispendio energetico, indicando che la perdita di peso nell'uomo è principalmente il risultato di una riduzione dell'assunzione di cibo causata dall'agonismo di GLP-1R [23].

Sono stati condotti diversi studi optogenetici e chemiogenetici per determinare se la Gcg e i peptidi derivati dal proglucagone (PGDP) sono importanti per regolare l'assunzione di cibo e la glicemia nel tronco encefalico. Come risultato della stimolazione dei neuroni Gcg+ nel cervelletto, Gaykema et al. hanno osservato una riduzione dell'assunzione di cibo, del tasso metabolico e della produzione di glucosio [24]. Questa attivazione continua dei neuroni Gcg+ non ha interessato i topi magri, mentre è stata osservata una diminuzione dell'assunzione di cibo nei topi alimentati con una dieta ricca di grassi. Diversi PGDP, tra cui glicentina, ossintomodulina, glucagone, GLP-1 o GLP-2, possono influenzare l'attivazione dei neuroni Gcg [20, 25]. In risposta alla stimolazione del nucleo paraventricolare ipotalamico GCG (PVN) tramite l'attivazione di Gcg, il tronco cerebrale ha mostrato risposte anoressizzanti verso i circuiti neuronali eccitatori del PVN più l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) [26]. Questo perché i neuroni che esprimono GLP-1 trasmettono proiezioni verso il nucleo paraventricolare all'interno dell'ipotalamo (PVN), svolgendo un ruolo cruciale nel controllo del consumo di cibo. In scenari in cui manca il glutammato, Liu e colleghi hanno dimostrato come provocare le fibre sensoriali GLP-1 situate all'interno del PVN possa diminuire sufficientemente l'assunzione di cibo senza richiedere la scarica di glutammato [26]. Il rapporto ha inoltre rivelato che l'attivazione del recettore GLP-1 (GLP-1R) intensifica l'efficacia sinaptica eccitatoria nei neuroni CRH presenti nel PVN. Gli stimoli del GLP-1R innescano una sequenza di segnalazione dipendente dalla protein-chinasi A (PKA) che porta alla fosforilazione della serina S845 presente sui

recettori GluA1 AMPA, seguita dal suo trasporto alla membrana cellulare. I risultati suggeriscono che una riduzione del GLP-1R nel PVN amplifica il consumo di cibo, conducendo all'obesità. Ciò evidenzia la funzione critica dei GLP-1RA nella modulazione dell'assunzione di cibo e nella gestione dell'aumento di peso.

4.2.2 GLP-1RA REGOLA L'ASSUNZIONE DI CIBO ATTRAVERSO LA STIMOLAZIONE GLP-1R DEL NERVO VAGO

Il nervo vago è stato identificato come un condotto vitale tra i nostri sistemi fisiologici e il cervello, dato che supervisiona le funzioni digestive, cardiovascolari e respiratorie. Ospita neuroni sensoriali all'interno dell'intestino che percepiscono le fluttuazioni ormonali e l'espansione degli organi [27]. Nel tentativo di dimostrare la stimolazione dei nervi vagali attraverso l'induzione di GLP-1, Iwasaki et al. hanno somministrato un dolcificante non calorico noto come zucchero raro D-allulosio (D-psicosio) ad animali sani e a quelli diabetici corpulenti [28]. Questo team ha scoperto che l'ingestione di D-psicosio innescava una segnalazione vagale afferente che, a sua volta, riduceva il consumo di cibo e migliorava la tolleranza al glucosio nei topi. In particolare, questi effetti sono diminuiti recidendo il nervo vago o ostacolando farmacologicamente il GLP-1R; avveniva lo stesso con la disattivazione genica della segnalazione del GLP-1R in tutto il corpo o selettivamente all'interno delle afferenze vagali. Questi risultati forniscono preziose indicazioni su come i GLP-1RA potrebbero influenzare la trasmissione del segnale GLP-1R da parte degli afferenti vagali.

Allo stesso modo, Kreiger e i suoi colleghi hanno condotto uno studio approfondito per illustrare il ruolo integrale dei recettori GLP-1 all'interno dei neuroni afferenti vagali (VAN), denominati GLP-1R. Il loro metodo ha impiegato il silenziamento lentivirale di questi recettori nei ratti maschi Sprague Dawley, che ha portato a un aumento del consumo di cibo e a uno svuotamento gastrico più rapido, con conseguente aumento della glicemia postprandiale e della secrezione di insulina [29].

L'interazione tra il GLP-1 e il suo recettore è fondamentale non solo per controllare l'assunzione di cibo, ma anche per gestire l'obesità - un fatto ulteriormente consolidato da uno studio precedente condotto da Sisley et al. Nella loro ricerca, hanno dimostrato come la delezione selettiva del GLP-1R situato all'interno dei nervi viscerali, abbinata alla somministrazione di liraglutide, abbia aumentato la massa corporea o incrementato il consumo di cibo tra gli organismi che consumavano diete standard o ad alto contenuto di grassi. Queste particolari indagini implicano collettivamente che le interazioni neuropatiche con liraglutide attraverso il GLP-1R neuronale hanno effetti significativi sulla regolazione del peso corporeo e generano effetti anoressici. Poiché l'attività del vago è aumentata dagli stimoli della distensione gastrica, dalla colecistochinina (rilasciata dalla digestione di grassi e proteine) e dai nutrienti che inducono la sazietà, ci si aspettava che la vagotomia inibisse i segnali che raggiungono il SNC e provocasse un eccesso di assunzione di cibo [31].

4.2.3 METABOLITI DEL MICROBIOTA NELL'INFIAMMAZIONE DA GLP-1RA E NEL MICROBIOMA INTESTINALE

L'importanza del GLP-1 nell'attenuazione dell'infiammazione è sottolineata dal fatto che le cellule enteroendocrine (EEC) scaricano il GLP-1 non solo a seguito dell'afflusso di nutrienti, ma anche a causa di stimoli come l'interleuchina-6, i sottoprodotti microbici, le ammidi lipidiche e le proteine, i lipopolisaccaridi (LPS) e le lesioni intestinali da ischemia [20]. Inoltre, una moltitudine di ricerche ha dimostrato che i microrganismi intestinali possono controllare il senso di sazietà e l'equilibrio del glucosio, stimolando la secrezione di GLP-1. Allo stesso modo, è stato scoperto che il microbiota intestinale contribuisce in modo significativo alla salute umana attraverso la regolazione della costituzione corporea, la gestione del peso e la prevenzione del diabete [32-34]. La ricerca ha indicato un impatto significativo del microbiota intestinale su aspetti quali l'elaborazione dei lipidi, il senso di sazietà e il deposito anomalo di grasso [32]. Queste sco-

perte hanno portato all'ipotesi che un analogo del GLP-1 possa scoraggiare l'accumulo di peso regolando il microbiota intestinale. Ciò è stato ulteriormente convalidato dalla ricerca condotta da Wang e colleghi, in cui il GLP-1RA noto come liraglutide ha mostrato un potenziale nell'alterare la microflora intestinale, promuovendo così le caratteristiche legate alla magrezza e allineandosi con la riduzione del peso nei topi con livelli elevati di zucchero nel sangue [25]. Ulteriori prove sono state fornite quando Zhao et al. hanno dimostrato le alterazioni della flora intestinale innescate da liraglutide nei ratti semplicemente in sovrappeso e in quelli con T2DM [35]. Ciò ha suggerito che il GLP-1RA potrebbe ostacolare l'aumento di peso attraverso aggiustamenti della popolazione microbica intestinale, compresi cambiamenti nella sua ricchezza e diversità.

4.3 FATTORI CHE INFLUENZANO LA RIPRESA DEL PESO DOPO L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON GLP-1RA

Mentre avviene la perdita di peso, diversi cambiamenti biologici compensano e impediscono il mantenimento della perdita di peso a lungo termine, e la ripresa del peso è comunemente osservata [36]. Sebbene i cambiamenti dello stile di vita contribuiscano a migliorare la gestione del peso e aiutino a mantenere la perdita di peso, la farmacoterapia è indicata come strategia aggiuntiva per la gestione della perdita di peso. Tuttavia, la farmacoterapia a lungo termine è necessaria per mantenere la perdita di peso e la cessazione o la sospensione della terapia porta a una ripresa del peso, anche se l'intervento sullo stile di vita continua [4]. Tali osservazioni sono state fatte in coloro che hanno iniziato la terapia con GLP-1RA e l'hanno interrotta. Sono stati identificati alcuni fattori responsabili della ripresa di peso dopo la cessazione del trattamento, tra cui il sistema nervoso centrale, il deterioramento dell'attività delle cellule che secernono gli ormoni e l'adattamento ormonale transitorio alla perdita di peso (Tabella 1).

GLP-1RA utilizzati	Periodo di studio	Perdita di peso osservata (%)	Aumento di peso dopo sospensione/ continuazione/ placebo	Osservazioni	Riferimenti
Semaglutide	68 settimane	17.3	11.6	La sospensione ha portato alla maggior parte della perdita di peso, con ripresa in 12 anni. Le variabili cardiometaboliche sono tornate al livello di base, richiedendo la necessità di un trattamento continuo.	Lopez-Jimenez et al. [4]
Liraglutide	68 settimane (compreso un periodo di 12 settimane di pausa dal farmaco)	6	1.9%	Perdita di peso indotta da liraglutide, combinata con restrizione calorica e modifica dello stile di vita	Wadden et al. [52]
Semaglutide	20-68 settimane di passaggio al placebo	7.9	6.9%	Il mantenimento del trattamento con semaglutide rispetto al passaggio al placebo ha comportato una perdita di peso continua nelle 48 settimane successive.	Rubino et al. [53]
Liraglutide	54 settimane	5-10	Al termine dello studio, il peso era aumentato di 0,53 kg con orlistat	In combinazione con la dieta, l'esercizio fisico e le modifiche comportamentali, orlistat ha migliorato la gestione del peso negli adolescenti in sovrappeso rispetto al placebo.	Le Roux et al. [54]

Tabella 1. Studi clinici che riportano il ritiro del GLP-1RA.

4.3.1 ADATTAMENTO ORMONALE TRANSITORIO ALLA PERDITA DI PESO

L'equilibrio tra consumo e dispendio di energia gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del peso corporeo. Il SNC, in primo luogo l'ipotalamo, orchestra questo accordo interpretando i segnali ormonali periferici che provengono da una rete interconnessa di tratto gastrointestinale, pancreas e tessuto adiposo [37]. La limitazione calorica innesca risposte compensatorie, come una significativa diminuzione dell'utilizzo di energia,

insieme a livelli alterati di leptina e ormoni colecistochinici. Inoltre, si osserva un aumento dei livelli dell'ormone grelina e dell'appetito. All'unisono, questi componenti stimolano la ripresa del peso [38-40]. È stato ipotizzato che un potenziale meccanismo alla base del fenomeno della ripresa del peso o del plateau potrebbe essere attribuito a una diminuzione delle concentrazioni di leptina dopo la riduzione iniziale del peso [38, 41]. In particolare, è stato scoperto che il mantenimento delle quantità di leptina libera ha implicazioni per la conservazione del successo della perdita di peso facilitata dal GLP-1RA [41]. Tuttavia, rimane incerto se i cambiamenti manifestati durante i periodi di riduzione della massa corporea, che coinvolgono gli ormoni responsabili della regolazione dell'appetito, persistano quando si mantiene una massa corporea ridotta per un periodo di tempo prolungato [38].

C'è stata una tendenza evidente di rapida ripresa di peso dopo l'interruzione di semaglutide e di altre farmacoterapie, come descritto in vari studi [42]. Il motivo di queste fluttuazioni rimane poco chiaro; è ancora incerto se denotino una reazione compensatoria a breve termine a una carenza energetica. È interessante notare che molti studi hanno evidenziato che diverse modifiche prevalgono fino a un anno dopo la perdita di peso [38] o addirittura 6 anni [43]. Queste indagini suggeriscono il ruolo potenziale della somministrazione continua di GLP-1RA nel regolare gli equilibri fisiologici e ormonali dell'organismo. Questa regolazione potrebbe essere temporanea e cessare una volta interrotto il trattamento, portando così al recupero del peso dopo la sospensione.

4.3.2 INCAPACITÀ DELLE CELLULE DEL SNC DI REGOLARE L'AUMENTO DI PESO IN ASSENZA DI GLP-1RA

Il meccanismo preciso attribuito al legame tra la segnalazione del GLP-1R e la regolazione del peso corporeo in varie specie è difficile da comprendere a causa dei molteplici percorsi che regolano l'assunzione di cibo e il dispendio energetico [44]. Le inie-

zioni intracerebroventricolari e gli studi che prevedono la somministrazione centrale di GLP-1 dimostrano la partecipazione diretta del sistema nervoso centrale nel controllo del consumo di cibo e della sazietà, regolando così il peso corporeo [20, 45]. La funzione del GLP-1 nella gestione dell'equilibrio energetico è ben definita [46]. Questo ormone peptidico è sintetizzato prevalentemente dalle cellule L dell'intestino e dai neuroni che risiedono nel nucleo del tratto solitario (NTS), situato nel cervelletto [47]. Inoltre, è stato suggerito che anche altre cellule del SNC, tra cui la microglia, possono contribuire alla produzione di GLP-1 nell'ambiente del SNC [48]. Parker e colleghi hanno dimostrato che i livelli di GLP-1 nel plasma e i neuroni che lo producono aumentano in risposta all'assunzione di un pasto [49].

L'importanza centrale del sistema nervoso centrale nella regolazione del peso corporeo è confermata dalla ricerca condotta da Sisley et al. [30]. Hanno impiegato la tecnologia Cre-Lox per eliminare selettivamente il gene GLP-1R nel sistema nervoso centrale (topi nestin-Cre Glp1rfl/fl) o nel sistema nervoso periferico (topi Phox2b-Cre Glp1rfl/fl). I loro risultati hanno indicato che per una risposta anoressizzante completa a liraglutide, un agonista GLP-1R di lunga durata, e per apprezzare la perdita di peso e gli effetti anoressizzanti associati al trattamento continuo con questo agente, non sono indispensabili i nervi vagali, ma i GLP-1R del sistema nervoso periferico. Il lavoro di Secher et al. rafforza questo punto di vista [50]. Hanno adottato diverse metodologie, come l'iniezione di antagonisti GLP-1 regione-specifici e l'esecuzione di esami elettrofisiologici ex vivo, oltre alla somministrazione periferica di una molecola di liraglutide con etichetta fluorescente nei ratti. I risultati hanno dimostrato che i neuroni della pro-opiomelanocortina/cocaina e della trascrizione regolata dall'anfetamina (POMC/CART) sono bersagli immediati dei GLP-1RA coinvolti nei processi di riduzione del peso [50]. Poiché le informazioni fornite da questi studi mostrano i percorsi coinvolti, la sospensione del GLP-1RA potrebbe avere un effetto di deregolamentazione sul sistema nervoso centrale nel controllare l'assunzione di cibo e quindi invertire l'aumento di peso

[50]. Diversi studi riportano che l'uso di GLP-1RA per due anni può avere un profondo impatto sulla prevenzione dell'aumento di peso [4, 51]. Tuttavia, è ancora necessario confermare quali effetti negativi avrebbero l'uso continuo di GLP-1RA sulle cellule del SNC e la sospensione. La cessazione di GLP-1RA dopo 2 anni avrà un impatto permanente sulla regolazione dell'assunzione di cibo e sulla riduzione del peso corporeo?

4.4 LIMITI DELLA REVISIONE

Questa revisione presenta alcuni limiti. In primo luogo, i dati disponibili sull'aumento di peso nei pazienti dopo l'interruzione del trattamento con GLP-1RA sono generalmente limitati. In secondo luogo, i meccanismi forniti coinvolti nell'aumento di peso nei pazienti dopo la sospensione del GLP-1RA sono solo il nostro punto di vista basato sulle osservazioni fatte da alcuni studi, e sono necessari altri studi conformazionali. Infine, abbiamo potuto fornire solo tre diversi meccanismi plausibili coinvolti nella ripresa di peso dopo l'interruzione dei GLP-1RA, e potrebbero essercene molti che devono essere ulteriormente analizzati.

4.5 CONCLUSIONE

Nella situazione attuale, l'obesità e le comorbidità a essa correlate rappresentano uno dei gravi ostacoli medici. Sono stati studiati molti approcci con l'obiettivo di ottenere una perdita di peso, tra cui la dieta, il cambiamento dello stile di vita e del comportamento e la restrizione dell'apporto e del dispendio energetico. Oltre a questi, la terapia farmacologica, come l'uso di GLP-1RA nei farmaci per la perdita di peso, ha fatto progressi significativi. L'obesità non deve essere vista solo come un problema estetico, ma come una condizione di salute persistente. Questa prospettiva evidenzia il notevole contributo dei farmaci nella gestione. Capitalizzando oltre quindici anni di applicazioni tera-

peutiche del GLP-1, l'implementazione di questi farmaci per affrontare il diabete e l'obesità si sta progressivamente espandendo. Tuttavia, sono state sollevate preoccupazioni riguardo ai sintomi da sospensione, come il riacquisto di peso, le comorbidità tornate al livello di base e gli effetti avversi dovuti all'uso prolungato di questi agonisti. Gli studi che delineano i meccanismi della modalità d'azione dei GLP-1RA nell'esercitare la perdita di peso e altri disturbi sono lodevoli. Pertanto, è imperativo condurre indagini sui trattamenti GLP-1 potenziati con una comprensione accurata dei meccanismi di sforzo e una visione più approfondita degli impatti della sospensione e del comportamento delle cellule che esprimono i recettori GLP-1. Con una preoccupazione simile in parallelo, sono necessari studi clinici per studiare la sicurezza a lungo termine dei GLP-1RA esistenti e nuovi.

RIFLESSIONI DEL CURATORE (DOTT. ANGELO CIGNARELLI)

I GLP-1RA rappresentano una promettente opzione terapeutica per la riduzione del peso nei pazienti sovrappeso o obesi senza diabete. La metanalisi evidenzia una significativa riduzione del peso corporeo nei soggetti trattati rispetto al placebo, con una proporzione considerevole di pazienti che raggiunge una riduzione del peso del 5% e del 10%. Tuttavia, la frequenza elevata di effetti collaterali gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea, costituisce una barriera rilevante alla continuità del trattamento, portando alcuni pazienti a interrompere la terapia. Questi dati suggeriscono che l'efficacia del trattamento deve sempre essere valutata bilanciando i potenziali benefici con il rischio di effetti avversi, in un contesto di gestione personalizzata del paziente.

PROSPETTIVE

Alla luce dei risultati della presente metanalisi, è fondamentale sviluppare strategie che possano migliorare la tollerabilità degli agonisti del GLP-1RA, come protocolli di titolazione graduale o terapie di supporto per minimizzare gli effetti collaterali gastroin-

testinali. È anche necessario esplorare nuovi analoghi del GLP-1 con un miglior profilo di sicurezza, che possano ridurre la prevalenza di eventi avversi e migliorare la qualità della vita dei pazienti durante il trattamento. Infine, ulteriori studi sono richiesti per valutare gli effetti a lungo termine dell'uso di GLP-1RA nella gestione dell'obesità, in particolare sulla prevenzione di comorbidità associate e sulla sostenibilità dei risultati nel tempo. Una personalizzazione della terapia, basata sulle caratteristiche e preferenze individuali del paziente, potrebbe rappresentare la chiave per massimizzare i benefici e ridurre gli effetti collaterali.

5. CAMBIAMENTI EPATICI E MUSCOLO SCHELETRICI POSITIVI NEI PAZIENTI CON MASLD E T2DM CHE RICEVONO UN AGONISTA DEL RECETTORE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1: UNO STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

Tratto e tradotto da

Kakegawa, Tatsuya MDa; Sugimoto, Katsutoshi MD, PhDa,*; Saito, Kazuhiro MD, PhDb; Yunaiyama, Daisuke MD, PhDb; Araki, Yoichi RTa; Wada, Takuya MD, PhDa; Takahashi, Hiroshi MDa; Yoshimasu, Yu MD, PhDa; Takeuchi, Hirohito MD, PhDa; Itoi, Takao MD, PhDa. *Favorable liver and skeletal muscle changes in patients with MASLD and T2DM receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A prospective cohort study*. Medicine 103(23):p e38444, June 07, 2024.

doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000038444

Abstract

L'obiettivo è indagare i cambiamenti della massa muscolare scheletrica e della frazione grassa nei pazienti con disfunzione metabolica associata a malattia epatica steatosica (MASLD) e diabete mellito di tipo 2 (T2DM) in trattamento con semaglutide per 6 mesi. Questo studio pilota a braccio singolo ha incluso 21 pazienti con MASLD che hanno ricevuto semaglutide per il T2DM. Il peso corporeo, i parametri metabolici, gli enzimi epatici, i marcatori di fibrosi, l'indice muscolare scheletrico (cm2/m2) e la frazione di grasso (%) a livello di L3 con il metodo Dixon a due punti sulla risonanza magnetica (RM), nonché la steatosi epatica e la rigidità epatica valutata con la risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa (MRI-PDFF) e l'elastografia RM, rispettivamente, sono stati esaminati prospetticamente prima e 6 mesi dopo la somministrazione di semaglutide. L'età media dei pazienti era di 53 anni e il 47,6% erano donne. I valori mediani della frazione di steatosi epatica (%) e della frazione di steatosi muscolare scheletrica (%) sono diminuiti significativamente (22,0 vs 12,0; P = .0014) e (12,8 vs 9,9; P = .0416)

al basale e a 6 mesi, rispettivamente, mantenendo la massa muscolare durante il trattamento. La semaglutide ha anche ridotto drasticamente l'emoglobina A1c (%) (6,8 vs 5,8, P = .0003), AST (UI/L) (54 vs 26, P < .0001), ALT (UI/L) (80 vs 34, P = .0004) e i livelli di γ-GTP (UI/L) (64 vs 34, P = .0007). Anche se non statisticamente significativo, il peso corporeo (kg) (79,9 vs 77,4), l'indice di massa corporea (IMC) (kg/m^2) (28,9 vs 27,6) e la rigidità epatica (kPa) (28,9 vs 27,6) hanno mostrato una tendenza alla diminuzione. I marcatori della fibrosi, come M2BPGi, il collagene di tipo IV e l'area del muscolo scheletrico non sono risultati diversi. La semaglutide ha dimostrato effetti positivi sulla steatosi epatica e muscolare scheletrica, promuovendo un miglioramento della funzione epatica e dello stato diabetico.

5.1 INTRODUZIONE

I recenti progressi nel trattamento dell'epatite virale hanno migliorato notevolmente la prognosi, consentendo l'eradicazione o la soppressione virale nella maggior parte dei casi.[1,2] Di conseguenza, si è registrato un aumento significativo della prevalenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) tra i soggetti con malattia epatica cronica. La NAFLD colpisce oggi oltre il 25% della popolazione globale.[3] Lo spettro clinico e istologico della NAFLD va dal fegato grasso non alcolico (NAFL) alla steatoepatite non alcolica (NASH). Recentemente, il termine "NAFLD" è stato sostituito con "malattia epatica steatotica associata a disfunzione metabolica" (MASLD) e "NASH" con "steatoepatite associata a disfunzione metabolica" (MASH) a causa del suo linguaggio potenzialmente stigmatizzante.[4]

L'insulino-resistenza, una caratteristica comune del diabete di tipo 2 (T2DM) e dell'obesità, è un fattore patogenetico chiave della MASH.[5] Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA) inducono la perdita di peso e migliorano il controllo glicemico nei pazienti con obesità e T2DM. Sebbene finora non siano state approvate farmacoterapie per il trattamento

della MASH, gli effetti biologici dei GLP-1RA li rendono agenti interessanti a questo scopo.[6,7]

Attualmente, l'interesse medico è fortemente concentrato sulla steatosi epatica. La miosteatosi, caratterizzata dall'infiltrazione di grasso intramuscolare e intermuscolare, è considerata un cambiamento patologico significativo nel processo di sarcopenia, soprattutto nella fase iniziale, ed è associata all'insulinoresistenza e alla disfunzione muscolare.[8] È comune nei pazienti con età avanzata, diabete, obesità e malattie maligne.[8] Pertanto, lo sviluppo di strategie di prevenzione e trattamento efficaci è essenziale non solo per migliorare l'assistenza ai pazienti, ma anche per promuovere un invecchiamento sano.

In questo studio, abbiamo cercato di analizzare i cambiamenti della massa muscolare scheletrica e della frazione grassa, la gravità dell'obesità, il metabolismo del glucosio e dei grassi e la rigidità epatica e la frazione grassa nei pazienti con MASLD e T2DM in trattamento con il GLP-1RA, semaglutide, per 6 mesi, per studiare le implicazioni del trattamento con GLP-1RA sulla miosteatosi e sulla massa muscolare in questi pazienti.

5.2 I METODI

5.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO E PAZIENTI

Si è trattato di uno studio clinico monocentrico, in aperto, a braccio unico, condotto per 24 settimane con l'uso di semaglutide in pazienti con T2DM e MASLD. I partecipanti sono stati reclutati presso il Tokyo Medical University Hospital. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'ospedale e tutti i trattamenti sono stati forniti come parte delle cure di routine per i partecipanti. Ogni partecipante ha fornito un consenso informato scritto prima di essere incluso nello studio.

I partecipanti reclutati in questo studio erano pazienti con MASLD che stavano ricevendo il trattamento con semaglutide per la prima volta per il T2DM e che avevano livelli di emoglo-

bina A1c (HbA1c) ≥ 6,2% nonostante le terapie dietetiche/esercizio fisico e/o l'uso di altri farmaci antidiabetici. La MASLD è stata diagnosticata utilizzando la risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa (MRI-PDFF), mostrando un valore ≥ 5,2%[9] entro 1 mese prima della terapia con semaglutide. I pazienti sono stati esclusi se avevano un'età inferiore ai 20 anni, se consumavano molto alcol (>20 g/d per le donne o >30 g/d per i maschi), se avevano una diagnosi di cirrosi Child-Pugh B/C, se avevano altre cause di malattia epatica o se avevano ricevuto una nuova somministrazione di vitamina E o di farmaci antidiabetici nei 3 mesi precedenti il trattamento con semaglutide.

5.2.2 TRATTAMENTO

Il trattamento con semaglutide è stato iniziato con una dose di 0,25 mg una volta alla settimana per la prima settimana, e poi è stato aumentato a 0,5 mg una volta alla settimana, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Se l'effetto del trattamento si rivelava inadeguato, la dose poteva essere aumentata a 1,0 mg una volta alla settimana, con un monitoraggio continuo degli eventi avversi in base ai CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versione 5.0.

5.2.3 ESAME FISICO E BIOCHIMICA DEL SIERO

I dati clinici e di laboratorio sono stati raccolti entro 1 settimana prima del trattamento e al 6° mese dopo il trattamento. L'indice di massa corporea (IMC) è stato calcolato come peso (kg) diviso per l'altezza al quadrato (m^2). I dati di laboratorio includevano l'aspartato aminotransferasi (AST), l'alanina aminotransferasi (ALT), la gamma-glutamil transpeptidasi (-GTP), il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità, il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), i trigliceridi, l'HbA1c, il collagene di tipo IV 7s e i livelli di isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2 (M2BPGi). I campioni venosi sono stati raccolti da tutti i partecipanti dopo un digiuno notturno.

5.2.4 MISURAZIONE DELLA RIGIDITÀ EPATICA

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica epatica a 3 T (Skyra; Siemens Healthcare, Monaco, Germania) utilizzando una bobina phased-array a 32 canali. Per la MRE sono state generate onde meccaniche longitudinali continue (60 Hz) utilizzando un driver acustico passivo posizionato contro la parete toracica anteriore. È stata impiegata una sequenza MRE planare spin-echo bidimensionale per acquisire immagini di onde assiali con i seguenti parametri: tempo di ripetizione/tempo di eco = 1200 ms/47 ms; vibrazione sinusoidale continua = 60 Hz; ampiezza del driver esterno = 50%; campo visivo = 400 mm; dimensione della matrice = 256 × 256; angolo di flip = 90°; spessore della sezione = 5 mm; larghezza di banda = 2175 Hz/Px; 4 offset di fase uniformemente distanziati; e 4 coppie di gradienti di codifica del movimento trapezoidali a 60 Hz con nulling del primo e del terzo momento lungo la direzione del piano passante.

Tutte le fasi di elaborazione sono state applicate automaticamente senza intervento manuale, ottenendo immagini quantitative della rigidità di taglio del tessuto in kilopascal (kPa). Su ogni sezione delle immagini MRE, sono state tracciate delle regioni di interesse (ROI) per includere solo il parenchima del lobo destro, evitando i bordi del fegato e i grandi vasi sanguigni. Si noti che le ROI non sono state necessariamente le più grandi possibili, ma sono state impostate dove c'è una buona area di propagazione delle onde, facendo riferimento alle immagini delle onde.[10] È stata utilizzata la media delle misurazioni delle 4 fette.

Questo studio è stato considerato non valido se il parenchima epatico non poteva essere misurato utilizzando l'elastografia con mappe di affidabilità. Le regioni di interesse non includevano regioni in cui il rapporto segnale-rumore di fase (il rapporto tra l'ampiezza dell'onda e il rumore nelle immagini delle onde) era inferiore a 5 secondo il criterio di Rose.[11]

5.2.5 MISURAZIONE DELLA STEATOSI EPATICA

I dati MRI-PDFF sono stati ottenuti con il metodo multi-echo Dixon con i seguenti parametri: tempo di ripetizione: 9 ms; tempo di eco: 1,05, 2,46, 3,69, 4,92, 6,15, 7,38 ms; angolo di flip: 4°; dimensione della matrice di 320 × 280; piano di imaging assiale; spessore della sezione di 6 mm; campo visivo (FOV) di 450 mm; FOV frazionale di fase che varia da 0,75 a 1; un segnale acquisito; larghezza di banda di 1080 Hz/Px; e tempo di imaging costituito da 2 prese di respiro (circa 16 secondi ciascuna). Una singola ROI (20 × 20 × 20 mm^3) è stata posizionata nel segmento epatico VII o VIII con un approccio simile a quello dello studio precedente.[9] LSM e PDFF sono stati analizzati da un radiologo con 27 anni di esperienza, in cieco rispetto alle informazioni cliniche dei pazienti.

5.2.6 MISURAZIONE DELLE AREE DELLA SEZIONE TRASVERSALE DEL MUSCOLO SCHELETRICO (SM)

Le aree della sezione trasversale del muscolo scheletrico (SM) sono state quantificate a livello vertebrale L3 utilizzando l'immagine del grasso ottenuta con il metodo Dixon a due punti con i seguenti parametri: tempo di ripetizione di 4,2 ms; tempi di eco di 1,34 e 2,57 ms; angolo di flip di 4°; dimensione della matrice di 320 × 240; piano di imaging assiale; spessore della sezione, 6 mm; FOV, 450 mm; e FOV frazionale di fase da 0,75 a 1; un segnale acquisito; e larghezza di banda di 1040 Hz/Px. I muscoli psoas, paraspinali e della parete addominale sono stati delineati in modo semiautomatico con SYNAPSE VINCENT Ver. 6.7 (FUJIFILM, Tokyo, Giappone) impostando il numero di cutoff per l'intensità del segnale.

Un radiologo con 15 anni di esperienza e un tecnologo radiologico con 27 anni di esperienza hanno determinato il punto di cutoff calcolando l'intensità massima media della ROI con un'area di almeno 100 mm^2 sul muscolo psoas bilaterale. Hanno ottenuto aree della sezione trasversale SM inferiori al punto di cutoff. L'area trasversale (cm^2) SM è stata adattata alle dimensioni

del corpo dividendola per il quadrato dell'altezza (m^2) per generare l'indice muscolare scheletrico (SMI).

5.2.7 MISURAZIONE DELLA FRAZIONE DI STEATOSI DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Due mappe di intensità di segnale (SI), SI_{fat} e SI_{water}, sono state ottenute applicando la tecnica Dixon a due punti sulle immagini RM, perché, a differenza della steatosi epatica, la steatosi muscolare si infiltra in modo eterogeneo nel muscolo scheletrico. La ROI della tecnica Dixon a due punti era la stessa fetta e area utilizzata per la misurazione dell'area trasversale SM. Un tecnico radiologo con 27 anni di esperienza ha impostato le ROI utilizzando il metodo di contorno semi-automatico installato su SYNAPSE VINCENT Ver. 6.7 (FUJIFILM) sulle immagini SI_{fat} e ha copiato le ROI sulle immagini SI_{water}. Le frazioni di steatosi SM sono state calcolate con la seguente formula[12]:

$$SM\ steatosis\ fraction\ = 100 \times SI_{fat} / (SI_{fat} + SI_{water})$$

5.2.8 ESITI CLINICI

Gli esiti primari valutati sono stati i cambiamenti delle frazioni di steatosi SM e SMI tra gli stati precedenti e successivi al trattamento. Gli esiti clinici secondari includevano i fattori associati alle frazioni di steatosi SM ed epatica prima del trattamento, nonché le variazioni di IMC, AST, ALT,-GTP, colesterolo lipoproteico a bassa densità, colesterolo HDL, trigliceridi, HbA1c, collagene di tipo IV 7s, M2BPGi, rigidità epatica e frazione di steatosi epatica prima e dopo il trattamento.

5.2.9 APPROCCIO STATISTICO

Le variabili continue sono riportate come mediane con intervalli interquartili e confrontate con il test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Le variabili categoriche sono riportate come percentuali e confrontate con il test χ^2. È stata eseguita una regressione lineare per determinare i predittori delle frazioni di SM

e steatosi epatica pre-trattamento. I modelli multivariabili sono stati costruiti utilizzando un approccio di eliminazione a ritroso con criteri di eliminazione prestabiliti, basati su una soglia di significatività di 0,05. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con Epson E.S.A. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con EZR versione 1.55 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Giappone) o GraphPad Prism versione 9.0.1, e i valori *P* di < .05 sono stati considerati statisticamente significativi.

5.3 RISULTATI

5.3.1 CARATTERISTICHE DI BASE DEI PAZIENTI

Tra il 17 luglio 2020 e l'8 aprile 2022, 23 pazienti sono stati reclutati in questo studio. Due sono stati persi al follow-up. Pertanto, 21 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale. I dati dei pazienti prima del trattamento con semaglutide sono mostrati nella Tabella 1. C'erano 11 maschi e 10 femmine con un'età mediana di 52 anni (intervalli interquartili, 49-64 anni). Il valore mediano del IMC era di 28,9 (26,3-34,8) kg/m^2. I livelli mediani di AST, ALT e -GTP erano 54 (40-78) U/L, 80 (48-116) U/L e 64 (51-96) U/L, rispettivamente. L'HbA1c mediana era del 6,9% (6,3-7,4%). Prima del trattamento con semaglutide, 18 (85,7%) hanno ricevuto terapie dietetiche e/o di esercizio fisico senza alcun farmaco antidiabetico o antidislipidemico, mentre i restanti 6 (28,6%) hanno ricevuto altri farmaci antidiabetici, tra cui biguanidi (n = 2), SGLT2-Is (n = 4) e insulina (n = 2). Quattro pazienti (19,0%) hanno ricevuto farmaci antidislipidemici, tra cui un modulatore PPARα selettivo (n = 4) e statine (n = 1). I valori mediani dei marcatori di fibrosi erano i seguenti: 5,1 ng/mL (3,8-5,9) per il collagene di tipo IV 7s e 0,62 C.O.I. (0,41-0,76) per M2BPGi. La rigidità epatica mediana e la frazione di steatosi epatica erano rispettivamente 3,01 kPa (2,62-4,75) e 22,0% (13,5-26,0). La frazione di steatosi mediana del muscolo

scheletrico e l'area della sezione trasversale del muscolo scheletrico/altezza^2 erano rispettivamente 12,8% (10,1-15,9) e 32,2 cm^2/m^2 (25,7-34,8).

Variabili	n = 21
Età (anni)	52 (49-64)
Sesso (maschio/femmina)	11 (52.4)/10 (47.6)
Peso corporeo (kg)	79.9 (68.4-88.1)
Indice di massa corporea (kg/m^2)	28.9 (26.3-34.8)
AST (U/L)	54 (40-78)
ALT (U/L)	80 (48-116)
γ-GTP (U/L)	64 (51-96)
Colesterolo LDL (mg/dL)	116 (94-150)
Colesterolo HDL (mg/dL)	45 (41-55)
Trigliceridi (mg/dL)	163 (112-219)
HbA1c (%)	6.8 (6.3-7.4)
Trattamento concomitante del diabete con semaglutide	
Nessun farmaco antidiabetico	17 (81.0)
Biguanidi	2 (9.5)
SGLT-Is	4 (19.0)
Insulina	2 (9.5)
Farmaci antidislipidemici	4 (19)
Statine	1 (4.8)
Collagene di tipo IV 7s (ng/mL)	5.1 (3.8-5.9)
M2BPGi (C.O.I.)	0.62 (0.41-0.76)
Rigidità del fegato (kPa)	3.01 (2.62-4.75)
Frazione di steatosi epatica (%)	22.0 (13.5-26.0)
Frazione di steatosi del muscolo scheletrico (%)	12.8 (10.1-15.9)
Indice muscolare scheletrico (cm^2/m^2)	18.58 (16.01-20.74)

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti con malattia epatica grassa non alcolica e diabete di tipo 2. I dati rappresentano i numeri di osservazioni dei pazienti con le percentuali tra parentesi. I dati tra parentesi sono gli intervalli interquartili. ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, HbA1c = emoglobina A1c, colesterolo HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità, colesterolo LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità, M2BPGi = isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2, SGLTs-Is = inibitori del sodio glucosio cotrasportatore 2, γ-GTP = gamma-glutamil transpeptidasi.

5.3.2 PARAMETRI CLINICI CHE INFLUENZANO LA FRAZIONE DI STEATOSI MUSCOLARE SCHELETRICA E LA FRAZIONE DI STEATOSI EPATICA PRIMA DEL TRATTAMENTO

Nell'analisi di regressione lineare univariabile, l'età (coefficiente β: $2{,}10 \times 10^3$, 95% CI = $3{,}93 \times 10^4$:$3{,}78 \times 10^3$, P = .0184), la rigidità del fegato (coefficiente β: $2{,}17 \times 10^2$, 95% CI = $2{,}07 \times 10^3$:4.13×10^2, P = .0320) e il colesterolo HDL (coefficiente β: $8{,}78 \times 10^4$, 95% CI = $4{,}24 \times 10^5$:$1{,}71 \times 10^3$, P = .0405) erano significativamente associati alla frazione di steatosi muscolare scheletrica pretrattamento (Tabella 2). Nella regressione lineare multivariabile, l'età (coefficiente β: $1{,}68 \times 10^3$, 95% CI = $2{,}03 \times 10^4$:$3{,}15 \times 10^3$, P = .0281) e la rigidità epatica (coefficiente β: $1{,}70 \times 10^2$, 95% CI = $2{,}03 \times 10^4$:$3{,}15 \times 10^3$, P = .0447) erano significativamente associate alla frazione di steatosi muscolare scheletrica pretrattamento (Tabella 2). Nessun fattore clinico significativo era associato alla steatosi epatica.

Variabile	β (95% CI)	Valore P	β (95% CI)	Valore P
Età	$2{,}10 \times 10^3$ ($3{,}93 \times 10^4$:$3{,}78 \times 10^3$)	.0184	$1{,}68 \times 10^3$ ($2{,}03 \times 10^4$:$3{,}15 \times 10^3$)	.0281
Peso corporeo (kg)	$-3{,}60 \times 10^4$ ($-1{,}91 \times 10^3$:$1{,}19 \times 10^3$)	n.s.		
Indice di massa corporea (kg/m2)	$1{,}30 \times 10^3$ ($-4{,}29 \times 10^3$:$6{,}89 \times 10^3$)	n.s.		
AST (U/L)	$3{,}31 \times 10^4$ ($-6{,}78 \times 10^4$:$1{,}34 \times 10^3$)	n.s.		
ALT (U/L)	$-8{,}11 \times 10^5$ ($-6{,}08 \times 10^4$:$4{,}45 \times 10^4$)	n.s.		
γ-GTP (U/L)	$2{,}95 \times 10^4$ ($-3{,}40 \times 10^4$:$9{,}29 \times 10^4$)	n.s.		
Colesterolo LDL (mg/dL)	$-7{,}29 \times 10^4$ ($-1{,}48 \times 10^3$:$1{,}93 \times 10^5$)	n.s.		
Colesterolo HDL (mg/dL)	$8{,}78 \times 10^4$ ($4{,}24 \times 10^5$:$1{,}71 \times 10^3$)	.0405	$6{,}34 \times 10^4$ ($-6{,}93 \times 10^5$:$1{,}34 \times 10^3$)	n.s.
Trigliceridi (mg/dL)	$3{,}74 \times 10^5$ ($-2{,}07 \times 10^4$:$2{,}82 \times 10^4$)	n.s.		
HbA1c (%)	$1{,}60 \times 10^2$ ($-5{,}23 \times 10^3$:$3{,}72 \times 10^2$)	n.s.		
Collagene di tipo IV 7s (ng/mL)	$8{,}75 \times 10^3$ ($-5{,}35 \times 10^3$:$2{,}28 \times 10^2$)	n.s.		
M2BPGi (C.O.I.)	$8{,}29 \times 10^2$ ($-3{,}31 \times 10^3$:$1{,}69 \times 10$)	n.s.		
Rigidità del fegato (kPa)	$2{,}17 \times 10^2$ ($2{,}07 \times 10^3$:$4{,}13 \times 10^2$)	.0320	$1{,}70 \times 10^2$ ($2{,}03 \times 10^4$:$3{,}15 \times 10^3$)	.0447

Frazione di grasso del fegato (%)	-2,31 × 10^3 (-6,48 × 10^3:1,86 × 10^3)	n.s.		
Indice del muscolo scheletrico (cm2/m2)	-2,22 × 10^5 (-5,87 × 10^5:1,44 × 10^5)	n.s.		

Tabella 2. Fattori clinici associati alla frazione di grasso muscolare scheletrico nei pazienti al basale - regressione lineare. ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, CI = intervallo di confidenza, HbA1c = emoglobina A1c, colesterolo HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità, colesterolo LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità, M2BPGi = isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2, n.s. = non significativo, SGLTs-Is = inibitori del sodio glucosio cotrasportatore 2, γ-GTP = gamma-glutamil transpeptidasi.

5.3.3 EFFICACIA DI SEMAGLUTIDE

I cambiamenti di ciascun parametro dal basale a 6 mesi di trattamento con semaglutide sono mostrati nella Tabella 3, Figure 1 e 2. I livelli mediani di AST, ALT e GTP sono diminuiti significativamente da 54 U/L (40-78), 80 U/L (48-116) e 64 U/L (51-96) al basale a 26 U/L (22-37), 34 U/L (21-58) e 34 U/L (27-59) a 6 mesi, rispettivamente. Il valore mediano di HbA1c è diminuito significativamente dal 6,8% (6,3-7,4) al basale al 5,8% (5,5-6,5) a 6 mesi. I valori mediani della frazione di steatosi epatica e della frazione di steatosi muscolare scheletrica sono diminuiti significativamente dal 22,0% (13,5-26,0) e 12,8% (10,1-15,9) al basale al 12,0% (8,8-17,0) e 10,1% (7,9-12,1) a 6 mesi, rispettivamente (Fig. 3).

Variabili	Terapia con semaglutide		
	Basale (n = 21)	6 mesi (n = 21)	Valore P
Peso corporeo (kg)	79.9 (68.4-88.1)	77.4 (62.9-84.5)	n.s.
Indice di massa corporea (kg/m²)	28.9 (26.3-34.8)	27.6 (25.4-32.6)	n.s.
AST (U/L)	54 (40-78)	26 (22-37)	<.0001
ALT (U/L)	80 (48-116)	34 (21-58)	.0004
γ-GTP (U/L)	64 (51-96)	34 (27-59)	.0007
Colesterolo LDL (mg/dL)	116 (94-150)	120 (85-160)	n.s.
Colesterolo HDL (mg/dL)	45 (41-55)	48 (41-58)	n.s.
Trigliceridi (mg/dL)	163 (112-219)	126 (99-175)	n.s.

HbA1c (%)	6.8 (6.3-7.4)	5.8 (5.5-6.5)	.0003
Collagene di tipo IV 7s (ng/mL)	5.1 (3.8-5.9)	4.0 (2.8-5.9)	n.s.
M2BPGi (C.O.I.)	0.62 (0.41-0.76)	0.51 (0.39-0.77)	n.s.
Rigidità del fegato (kPa)	3.01 (2.62-4.75)	2.64 (2.17-3.48)	n.s.
Frazione di steatosi epatica (%)	22.0 (13.5-26.0)	12.0 (8.8-17.0)	.0014
Frazione di steatosi del muscolo scheletrico (%)	12.8 (10.1-15.9)	9.9 (7.9-12.1)	.0416
Indice muscolare scheletrico (cm^2/m^2)	18.58 (16.01-20.74)	22.89 (17.45-29.82)	n.s.

Tabella 3. Cambiamenti nelle caratteristiche cliniche nei pazienti che hanno ricevuto semaglutide per 6 mesi. ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, HbA1c = emoglobina A1c, colesterolo HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità, colesterolo LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità, M2BPGi = isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2, n.s. = non significativo, γ-GTP = gamma-glutamil-transpeptidasi.

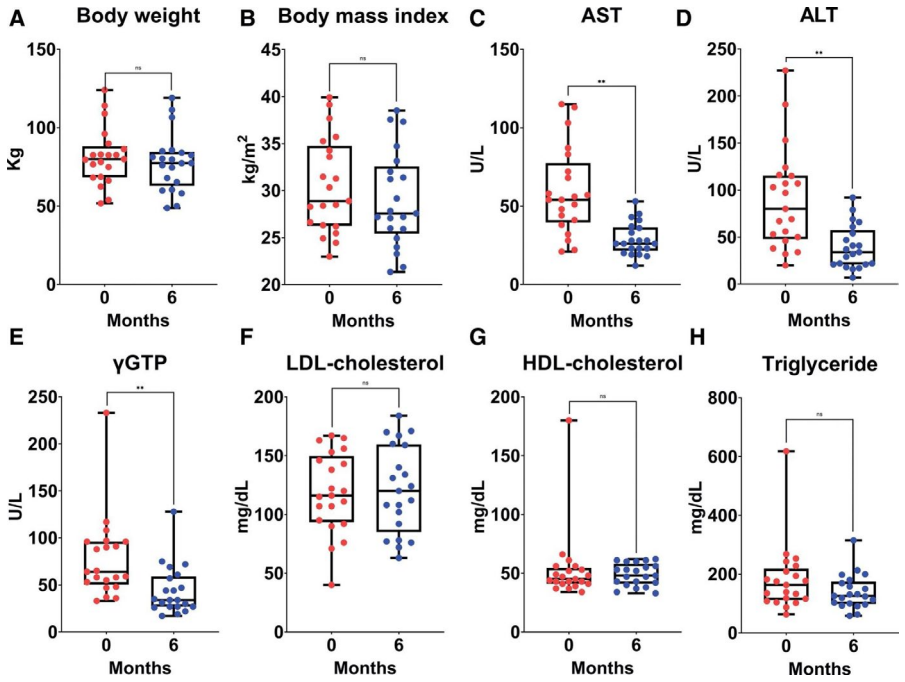


Figura 1. I box plot mostrano le variazioni dal basale di (A) peso corporeo, (B) indice di massa corporea, (C) aspartato aminotransferasi (AST), (D) alanina aminotransferasi

*(ALT), (E) gamma glutamil transpeptidasi (γ-GTP), (F) colesterolo lipoproteico a bassa densità (colesterolo LDL), (G) colesterolo lipoproteico ad alta densità (colesterolo HDL) e (H) trigliceride nei pazienti trattati con semaglutide per 6 mesi. *<.05, **<.01. ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, colesterolo HDL = colesterolo delle lipoproteine ad alta densità, colesterolo LDL = colesterolo delle lipoproteine a bassa densità, n.s. = non significativo, γ-GTP = gamma glutamil transpeptidasi.*

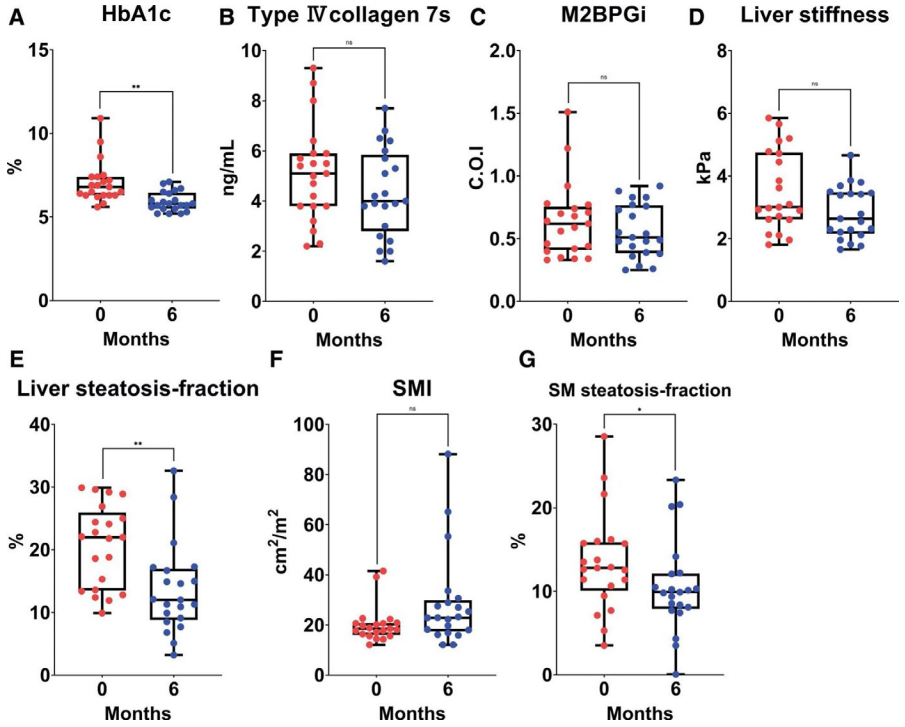


*Figura 2. I box plot mostrano i cambiamenti dal basale in (A) HbA1c, (B) collagene di tipo IV 7s, (C) M2BPGi, (D) rigidità epatica, (E) frazione di steatosi epatica, (F) frazione di steatosi muscolare scheletrica e (G) indice muscolare scheletrico nei pazienti trattati con semaglutide per 6 mesi. *<.05, **<.01. HbA1c = emoglobina A1c, M2BPGi = isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2, n.s. = non significativo.*

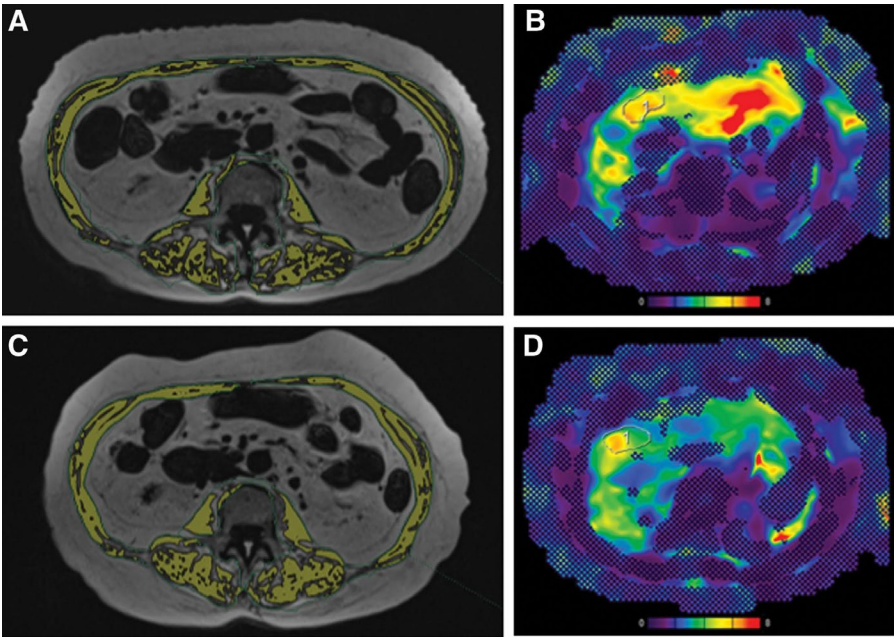


Figura 3. Una donna di 80 anni con diagnosi di MASLD e T2DM è stata sottoposta a trattamento con semaglutide per una durata di 6 mesi. (A) la risonanza magnetica pre-trattamento a livello vertebrale L3 illustra le aree della sezione trasversale del muscolo scheletrico (SM) (evidenziate come aree gialle: 26,51 cm²) e le aree di steatosi SM (osservate come un difetto nelle aree gialle), con una frazione di steatosi SM calcolata del 28,5%. (B) La MRE e la RM-PDFF pre-trattamento (immagine non mostrata) rivelano una rigidità epatica di 5,66 kPa e una frazione di grasso epatico del 12,8%. (C) La risonanza magnetica post-trattamento a livello vertebrale L3 mostra le aree trasversali SM (aree gialle: 26,49 cm²) e le aree di steatosi SM (identificate come un difetto nelle aree gialle), con una frazione di steatosi SM ricalcolata del 23,3%. (D) Le valutazioni MRE e MRI-PDFF post-trattamento (immagine non mostrata) indicano una marcata riduzione della rigidità epatica a 3,42 kPa e della frazione di grasso epatico al 3,2%. MASLD = malattia epatica steatotica associata a disfunzione metabolica, MR = risonanza magnetica, MRE = elastografia a risonanza magnetica, MRI-PDFF = risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa, T2DM = diabete mellito tipo 2.

5.3.4 EVENTI AVVERSI

Tra gli eventi avversi, tutti erano disturbi gastrointestinali di grado 1 (lieve) ed erano transitori. Tre pazienti (14,3%) hanno avuto dispepsia e 2 pazienti (9,5%) hanno avuto stipsi di grado I.

Nessuno dei pazienti ha interrotto prematuramente il trattamento a causa di eventi avversi correlati a semaglutide.

5.4 DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato un miglioramento della composizione corporea dopo 6 mesi di terapia con semaglutide. In particolare, il grado di steatosi muscolare (miosteatosi) è migliorato significativamente dopo 6 mesi di terapia con semaglutide. Inoltre, oltre alla perdita di grasso, non è stata osservata una riduzione significativa della massa muscolare scheletrica, bensì una tendenza all'aumento. In genere, la perdita di massa grassa e di massa muscolare scheletrica si verifica dopo la restrizione calorica e la chirurgia bariatrica. [13] Tuttavia, i risultati degli studi sugli effetti dei GLP-1RA sulla massa magra e sulla massa muscolare scheletrica sono controversi. Nello studio LEAD-3, la liraglutide ha diminuito il peso corporeo dopo il trattamento e ha indotto la perdita di massa magra.[14] Al contrario, altri studi non hanno riportato alcun cambiamento o aumento della massa magra.[15,16] La sarcopenia e l'obesità possono aumentare indipendentemente il rischio di esiti negativi per la salute. Sinergicamente, queste condizioni possono amplificare i rischi per la salute.[17] Pertanto, il mantenimento della massa muscolare durante il trattamento di perdita di peso è particolarmente importante, in quanto la conservazione del muscolo scheletrico è la chiave per mantenere la sensibilità all'insulina. Pertanto, la semaglutide potrebbe essere un'opzione di trattamento ideale per i pazienti con miosteatosi.

Diversi studi hanno analizzato gli effetti dei farmaci a base di GLP-1 sulla massa muscolare, sul metabolismo e sulla funzione. In uno studio sugli animali, Ren et al.[18] hanno esaminato gli effetti di semaglutide sui muscoli scheletrici e la sua metabolomica. Hanno concluso che la semaglutide ha ridotto significativamente il peso corporeo e l'accumulo di grasso intramuscolare e ha migliorato la funzione muscolare nei topi obesi, alterando il

metabolismo dei lipidi muscolari e degli acidi organici. Hong et al.[19] hanno anche studiato il potenziale terapeutico dei GLP-1RA per il deperimento muscolare e i meccanismi coinvolti e hanno concluso che i GLP-1RA hanno migliorato il deperimento muscolare modulando le relative vie di segnalazione. Pertanto, i GLP-1RA possono essere utili per il trattamento della miosteatosi e dell'obesità sarcopenica.

Inoltre, abbiamo dimostrato che il grado di steatosi muscolare (miosteatosi) aumentava significativamente in correlazione con l'invecchiamento e la rigidità epatica, misurata con la MRE. Studi precedenti hanno riportato che la miosteatosi è probabile che si verifichi nei pazienti con cirrosi di classe C di Child-Turcotte-Pugh ed è associata all'encefalopatia epatica. [20]Sebbene tutti i partecipanti al nostro studio avessero una malattia di classe A di Child-Turcotte-Pugh, la miosteatosi è aumentata in base alla rigidità epatica. Poiché la rigidità epatica misurata dalla MRE è strettamente correlata allo stadio della fibrosi epatica, il nostro studio suggerisce che la miosteatosi è iniziata in una fase relativamente precoce della malattia epatica cronica. Inoltre, all'interno della nostra coorte di studio, 3 pazienti su 21 (14,3%) non hanno mostrato alcun miglioramento della miosteatosi. Tuttavia, non c'erano differenze significative nei risultati dell'esame sierologico e fisico.

In questo studio, la steatosi epatica è migliorata significativamente dopo 6 mesi di terapia con semaglutide. Sebbene lo stadio di fibrosi sia un forte predittore degli esiti nei pazienti con MASLD,[21] il grado di accumulo di grasso epatico è stato recentemente ipotizzato giocare un ruolo essenziale nella NASH e nello sviluppo della fibrosi.[22] Ajmera et al.[23] hanno dimostrato che un'alta percentuale di grasso epatico al basale era associata a un rischio sostanziale di sviluppo successivo di fibrosi nei pazienti con MASLD senza fibrosi al basale. Pertanto, la perdita della steatosi epatica è fondamentale non solo per migliorare la sensibilità all'insulina e prevenire le malattie cardiovascolari, ma anche per arrestare la progressione della fibrosi epatica, prevenendo così la cirrosi e il carcinoma epatocellulare. Al contrario,

i nostri risultati non hanno mostrato alcuna associazione tra il grado di steatosi epatica e i fattori clinici. Inoltre, per quanto riguarda la steatosi epatica, nella coorte del nostro studio, 2 pazienti su 21 (9,5%) non hanno mostrato alcun miglioramento della steatosi epatica. Questi due soggetti avevano un T2DM grave, con un'HbA1c media del 10,2%, ed erano in trattamento con insulina e inibitori del cotrasportatore 2 di sodio-glucosio. Ipotizziamo che un adeguato controllo glicemico sia fondamentale per il miglioramento della MAFLD nei pazienti con T2DM.

Per quanto riguarda la fibrosi epatica, che è un forte predittore degli esiti nei pazienti con MASLD[21], non è stato raggiunto un consenso sull'influenza dei GLP-1RA sulla fibrosi epatica nei pazienti con MASLD. Studi controllati con placebo di liraglutide sottocutanea[6] e semaglutide[7] hanno dimostrato che i GLP-1RA possono inibire l'esacerbazione della fibrosi epatica, ma non determinano un miglioramento significativo. Pertanto, la risoluzione della fibrosi epatica può essere ritardata. Pertanto, la riduzione a lungo termine della steatosi epatica e il conseguente miglioramento dell'infiammazione epatica potrebbero portare a un miglioramento della fibrosi epatica. In questo studio, anche se non significativo, la rigidità epatica misurata da MRE e i marcatori di fibrosi sierica, come il collagene di tipo IV 7s e M2BPGi, sono diminuiti dopo 6 mesi di trattamento con semaglutide. Questo fenomeno non rappresenta la risoluzione della fibrosi epatica in 6 mesi, ma piuttosto una diminuzione della steatosi epatica e un miglioramento dell'infiammazione epatica. In questo studio, la steatosi epatica misurata con la RM-PDFF e gli enzimi epatici sierici, come AST, ALT e GTP, che rappresentano l'infiammazione epatica, sono diminuiti significativamente dopo 6 mesi di terapia con semaglutide.

Il nostro studio aveva diverse limitazioni. In primo luogo, si trattava di uno studio a braccio singolo, in aperto. Pertanto, potrebbe esserci l'effetto di potenziali fattori confondenti significativi, come l'assunzione di calorie e l'attività fisica. In secondo luogo, la dimensione del campione era piccola, anche se statisticamente adeguata. In terzo luogo, non è stata eseguita una

biopsia epatica seriale per valutare i cambiamenti nello stadio di fibrosi epatica e nel grado di steatosi, perché lo studio è stato condotto nell'ambito della pratica clinica di routine. Sebbene la MRE sia considerata il biomarcatore non invasivo più accurato di fibrosi nella MASLD,[9] il valore della rigidità epatica può essere influenzato da fattori come la congestione passiva, l'infiammazione marcata e le malattie infiltrative. Nonostante i suoi svantaggi, la biopsia epatica rimane il metodo migliore per fornire informazioni dettagliate sulla struttura del fegato.[19] Per quanto riguarda la valutazione della steatosi epatica, la RM-PDFF è un biomarcatore di imaging ottimale che viene utilizzato di routine nella ricerca clinica.[9] Infine, la nostra coorte comprendeva prevalentemente pazienti più giovani (età mediana: 52 anni) e con obesità (IMC mediano: 28,9 kg/m^2). Di conseguenza, sono necessarie ulteriori ricerche per verificare se i nostri risultati sono applicabili ai pazienti con MAFLD e T2DM non obesi o di età più avanzata.

In conclusione, 6 mesi di trattamento con semaglutide hanno dimostrato una riduzione significativa della steatosi epatica e muscolare scheletrica, mantenendo il volume muscolare scheletrico, con conseguente miglioramento della funzione epatica e dello stato diabetico nei pazienti con MASLD complicata da T2DM. La semaglutide dovrebbe essere considerata un approccio ottimale per il trattamento della miosteatosi e della steatosi epatica in questi pazienti. Sono necessari ulteriori studi a lungo termine con coorti più ampie per confermare questi risultati.

ABBREVIAZIONI

- ALT
  alanina aminotransferasi
- AST
  aspartato aminotransferasi
- IMC
  Indice di massa corporea
- FOV
  campo visivo

- GLP-1RAs
  agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1
- -GTP
  gamma-glutamil transpeptidasi
- HbA1c
  emoglobina A1c
- Colesterolo HDL
  lipoproteina ad alta densità
- M2BPGi
  isomeri glicosilati della proteina legante Mac-2
- MASLD
  disfunzione metabolica associata a malattia epatica steatotica
- RMN
  risonanza magnetica
- MRI-PDFF
  Risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa
- NAFL
  fegato grasso non alcolico
- NAFLD
  steatosi epatica non alcolica
- NASH
  steatoepatite non alcolica
- ROI
  regioni di interesse
- SI
  Intensità del segnale
- SM
  muscolo scheletrico
- SMI
  Indice muscolare scheletrico
- T2DM
  diabete mellito di tipo 2

6. EFFETTI DI SEMAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA SUI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E SULLA DISFUNZIONE METABOLICA ASSOCIATA ALLA MALATTIA EPATICA STEATOSICA NEI PAZIENTI GIAPPONESI CON DIABETE DI TIPO 2: UNO STUDIO RETROSPETTIVO LONGITUDINALE BASATO SU DATI DEL MONDO REALE

Tratto e tradotto da

Katsuyama, H.; Hakoshima, M.; Kaji, E.; Mino, M.; Kakazu, E.; Iida, S.; Adachi, H.; Kanto, T.; Yanai, H. *Effects of Once-Weekly Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Longitudinal Study Based on Real-World Data*. Biomedicines 2024, 12, 1001.

https://doi.org/10.3390/biomedicines12051001

Abstract

La semaglutide una volta alla settimana è un agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA) ampiamente utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2 (T2D). Negli studi clinici, la semaglutide ha migliorato il controllo glicemico e l'obesità e ha ridotto gli eventi cardiovascolari maggiori. Tuttavia, i rapporti sono limitati sulla sua efficacia nel mondo reale in relazione a vari fattori metabolici come la dislipidemia o la malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) nei pazienti asiatici con T2D. Nel nostro studio retrospettivo longitudinale, abbiamo selezionato i pazienti con T2D a cui è stata somministrata la semaglutide una volta alla settimana e abbiamo confrontato i parametri metabolici prima e dopo l'inizio di semaglutide. Settantacinque pazienti erano idonei. L'HbA1c è diminuita significativamente, dello 0,7-0,9%, mentre il peso corporeo è diminuito di 1,4-1,7 kg durante il trattamento con semaglutide. Il colesterolo non-HDL è diminuito significativamente a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamen-

to con semaglutide; il colesterolo LDL è diminuito a 3 e 6 mesi e il colesterolo HDL è aumentato a 12 mesi. Gli effetti sul peso corporeo, sull'HbA1c e sul profilo lipidico sono stati pronunciati nei pazienti a cui è stata somministrata la semaglutide come primo GLP-1RA (GLP-1R naïve), mentre i miglioramenti dell'HbA1c sono stati osservati anche nei pazienti a cui è stata somministrata la semaglutide dopo essere passati da altri GLP-1RA. Durante un trattamento con semaglutide di 12 mesi, l'indice di steatosi epatica (HSI) tendeva a diminuire. Inoltre, è stata osservata una diminuzione significativa dell'indice del rapporto tra AST e piastrine (APRI) nei pazienti naïve al GLP-1RA. Il nostro studio sul mondo reale ha confermato gli effetti benefici di semaglutide una volta alla settimana, ossia il miglioramento del peso corporeo, del controllo glicemico e del profilo lipidico aterogenico. Sono stati suggeriti anche gli effetti benefici sulla MASLD.

6.1 INTRODUZIONE

Si stima che la prevalenza globale del diabete sia di 463 milioni di persone, in aumento a 578 milioni entro il 2030 [1], e più del 60% delle persone con diabete vive in Asia [2]. L'obesità è uno dei principali fattori dell'epidemia di diabete di tipo 2 (T2D) [3] e la presenza di T2D è associata a un rischio elevato di malattie cardiovascolari (CV) nella popolazione asiatica [4,5]. Gli interventi contro molteplici fattori di rischio CV, come il diabete, la dislipidemia, l'ipertensione e l'obesità, possono svolgere un ruolo chiave nella prevenzione delle malattie CV [6].

L'obesità e il T2D sono anche correlati allo sviluppo e alla progressione della malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), che comprende steatosi semplice, steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), fibrosi/cirrosi e carcinoma epatocellulare [7]. La progressione della MASLD non è solo un fattore di rischio per la morte legata al fegato, ma anche per le malattie CV e le comorbidità del T2D, come la malattia renale cronica [8,9]. La prevenzione della pro-

gressione della MASLD è considerata uno dei fattori importanti nel trattamento del diabete.

Il Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) è un ormone intestinale che stimola la secrezione di insulina e inibisce la secrezione di glucagone dalle isole pancreatiche. Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico e di ridurre il peso corporeo in diversi studi clinici [10,11]. Il nostro precedente studio su dulaglutide una volta a settimana ha mostrato gli effetti positivi dei GLP-1RA su vari fattori metabolici, come la dislipidemia, la pressione sanguigna e la disfunzione epatica [12]. La semaglutide una volta alla settimana è un GLP-1RA sottocutaneo, ampiamente utilizzato per il trattamento del T2D. In uno studio controllato randomizzato, l'uso di semaglutide una volta alla settimana è stato associato a una minore incidenza di eventi CV nei pazienti con T2D ad alto rischio CV [13]. Il confronto di studi clinici precedenti ha suggerito che la semaglutide una volta alla settimana potrebbe avere effetti più forti nel ridurre i livelli di glucosio o il peso corporeo [14]. Tuttavia, la maggior parte degli approfondimenti su semaglutide si basa su studi clinici condotti principalmente nelle regioni occidentali, e solo un numero limitato di rapporti ha studiato gli effetti reali di semaglutide una volta alla settimana su vari fattori metabolici nei pazienti asiatici con T2D, un gruppo caratterizzato da un indice di massa corporea (IMC) relativamente più basso e da un deficit di secrezione insulinica più grave [15]. Questo studio si proponeva di esaminare l'efficacia nel mondo reale di semaglutide una volta alla settimana su vari fattori di rischio CV e MASLD nei pazienti giapponesi con T2D.

6.2 MATERIALI E METODI

6.2.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio longitudinale retrospettivo basato sulle cartelle cliniche è stato condotto presso il National Center for Global

Health and Medicine, Kohnodai Hospital, Giappone. Abbiamo arruolato i pazienti con T2D a cui era stata prescritta la semaglutide una volta alla settimana per almeno 3 mesi o più tra il 1° giugno 2020 e il 30 giugno 2022. Abbiamo escluso i pazienti che non visitavano regolarmente il nostro ospedale. Anche i pazienti per i quali la prescrizione di semaglutide è stata sospesa entro tre mesi sono stati esclusi dall'analisi.

6.2.2 RACCOLTA DEI DATI

Abbiamo raccolto i dati rilevanti su vari fattori metabolici, compresi i risultati degli esami del sangue e delle urine e i parametri antropometrici, e abbiamo confrontato i dati prima e dopo l'inizio del trattamento con semaglutide. Le informazioni sui trattamenti concomitanti sono state raccolte anche dalle cartelle cliniche. Il peso corporeo, l'altezza, la circonferenza vita e la pressione sanguigna sono stati misurati secondo gli standard clinici. L'indice di massa corporea (IMC) è stato calcolato dividendo il peso corporeo in chilogrammi per l'altezza corporea al quadrato in metri. Le misurazioni dell'emoglobina A1c (HbA1c) nel siero, del colesterolo totale (TC), dei trigliceridi (TG), della creatinina e dell'acido urico sono state eseguite con saggi enzimatici. Il metodo dell'esochinasi è stato indicato per la valutazione del glucosio plasmatico. Per la misurazione del colesterolo sierico legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e dell'HDL-C è stato utilizzato un metodo diretto. Le transaminasi sieriche, tra cui l'aspartato aminotransferasi (AST), l'alanina aminotransferasi (ALT) e la γ-glutamil transferasi (GGTP), sono state misurate con il metodo trasferibile della Japan Society of Clinical Chemistry. Per la misurazione dell'albumina urinaria è stato utilizzato un immunodosaggio turbidimetrico ed è stato calcolato il rapporto albumina-creatinina (UACR). Lo stadio UACR (A1-A3) è stato determinato in base alle categorie di rischio Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [16]. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata in base all'età e alla creatinina sierica, secondo l'equazione di stima per

i pazienti giapponesi [17]. Il Non-HDL-C è stato calcolato sottraendo l'HD-C dal TC. L'indice di steatosi epatica (HSI) è stato calcolato con la seguente formula: 8 × (ALT/AST) + IMC + (2, se diabete mellito) + (2, se donna) [18]. L'indice del rapporto AST-piastrine (APRI) e l'indice di fibrosi -4 (FIB-4) sono marcatori della fibrosi epatica. L'APRI è stato calcolato come segue: AST (UI/L)/Limite superiore del range di normalità di AST:40 (UI/L)/conta delle piastrine (10^9/L) × 100 [19]. L'indice FIB-4 è stato calcolato come segue: (età × AST)/(conta piastrinica (×10^9 /L) × $(ALT)^{1/2}$ [20,21].

6.2.3 ANALISI STATISTICA

I dati ottenuti in questo studio sono stati testati per la normalità utilizzando il test di Shapiro-Wilk. I confronti tra le variabili con una distribuzione normale sono stati analizzati con i test t accoppiati. Le variabili senza distribuzione normale sono state confrontate con il test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman è stato utilizzato per determinare le correlazioni tra i parametri. I dati mancanti sono stati esclusi dalle analisi. Tutti i dati sono espressi come media ± SD, e $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Abbiamo utilizzato SPSS versione 29 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) per l'analisi statistica.

6.3 RISULTATI

6.3.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Durante il periodo di osservazione, a 83 pazienti è stata prescritta la semaglutide una volta alla settimana. In cinque pazienti, la prescrizione di semaglutide è stata sospesa, a causa del dolore nel sito di iniezione (n = 3), dei sintomi gastrointestinali (n = 1) o dell'indisponibilità per carenza di scorte (n = 1). Tre pazienti sono stati esclusi per mancanza di visite regolari al nostro ospedale. Pertanto, in questo studio abbiamo esaminato 75

pazienti. Tutti sono stati sottoposti a cure standard, comprese le raccomandazioni per la dieta e le attività fisiche secondo le linee guida della Japan Diabetes Society.

La Tabella 1 mostra le caratteristiche basali dei pazienti. L'età media dei pazienti era di 55,8 ± 13,3 anni e l'IMC medio era di 31,4 ± 5,2 kg/m^2. A un totale di 36 pazienti è stata prescritta la semaglutide come primo GLP-1RA (GLP-1RA naïve). A 39 pazienti è stata somministrata la semaglutide in sostituzione di altri GLP-1RA (trenta pazienti da dulaglutide 0,75 mg una volta alla settimana, cinque pazienti da liraglutide 0,9 mg una volta al giorno e un paziente da semaglutide 3 mg per via orale). In 16 pazienti, dagli inibitori DPP-4 si è passati alla semaglutide. Tra gli agenti ipoglicemizzanti, per la maggior parte sono stati usati gli inibitori SGLT2 (SGLT2is) (91%), seguiti dalla metformina (69%) e dai tiazolidinedioni (24%). L'insulina è stata utilizzata in 13 pazienti (17%). I bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) sono stati utilizzati in 38 pazienti (51%) e i calcio-antagonisti in 35 pazienti (47%). Le statine sono state somministrate a 44 pazienti (59%). I farmaci antiaggreganti sono stati prescritti a 14 pazienti (19%).

Età (anno)	55.8 ± 13.3
Genere (M/F)	41/34
Altezza del corpo (cm)	164.3 ± 7.4
Peso corporeo (kg)	84.3 ± 16.2
IMC (kg/m^2)	31.4 ± 5.2
Naïve al GLP-1RA; Passaggio da altri GLP-1RA; Passaggio da inibitori della DPP-4	36 (48%); 39 (52%); 16 (21%)
Farmaci al basale	
Insulina	13 (17%)
Metformina	52 (69%)
Sulfonilurea	8 (11%)
Glinidi	8 (11%)
Tiazolidinedione	18 (24%)
Inibitori delle alfa-glucosidasi	8 (11%)
Inibitori SGLT2	68 (91%)

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II	38 (51%)
Bloccanti del canale del calcio	35 (47%)
Diuretici	8 (11%)
Betabloccanti	8 (11%)
Statine	44 (59%)
Ezetimibe	15 (20%)
Inibitori della PCSK9	1 (1%)
Fibrati	17 (23%)
Farmaci antiaggreganti	14 (19%)

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti (n = 75). I valori indicano la media ± SD. IMC, indice di massa corporea; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; GLP-1 RA, agonista del recettore del glucagon-like peptide-1; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; SGLT2, proteina transport sodio-glucosio 2.

La dose iniziale di semaglutide una volta alla settimana era di 0,25 mg in 68 pazienti. In sette pazienti a cui è stata somministrata la semaglutide passando da altri GLP-1RA, la semaglutide è stata iniziata a 0,5 mg. A 3 mesi dall'inizio della somministrazione di semaglutide, le dosi di semaglutide erano 0,25 mg in sedici pazienti, 0,5 mg in cinquantasette pazienti e 1,0 mg in due pazienti. A 6 mesi, sette pazienti hanno ricevuto semaglutide a 0,25 mg, quarantuno pazienti a 0,5 mg e sei pazienti a 1,0 mg. A 12 mesi, la semaglutide è stata somministrata a 0,25 mg in tre pazienti, a 0,5 mg in ventisette pazienti e a 1,0 mg in dieci pazienti.

6.3.2 CAMBIAMENTI NEI PARAMETRI METABOLICI DURANTE IL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE

La Tabella 2 riporta i cambiamenti dei parametri metabolici durante i trattamenti con semaglutide. Nel complesso, l'HbA1c è diminuita in modo significativo, dello 0,7-0,9%, e il peso corporeo di 1,4-1,7 kg. Sono stati osservati miglioramenti anche nel profilo lipidico. Ci sono state diminuzioni significative del non-HDL-C a 3, 6 e 12 mesi, dell'LDL-C a 3 e 6 mesi e del TG a 12 mesi. L'HDL-C è aumentato a 12 mesi. AST e ALT sono diminuite a 3, 6 e 12 mesi e la GGTP è diminuita a 3 mesi. Non ci sono stati cambiamenti significativi nell'eGFR e nell'UACR. La pendenza media dell'eGFR è stata calcolata come 0,55 mL/min/1,73 m^2/anno.

(a) I cambiamenti nei parametri metabolici 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con semaglutide (n = 75)				
	n	**Linea di base**	**3 mesi**	**p**
Peso corporeo (kg)	64	84.6 ± 15.5	83.2 ± 15.1	0.004
IMC (kg/m^2)	64	31.5 ± 5.2	30.9 ± 5.0	<0.001
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	65	133 ± 14	130 ± 14	0.077
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	65	79 ± 11	79 ± 12	0.943
Glucosio plasmatico (mg/dL)	73	173 ± 56	163 ± 49	0.219
HbA1c (%)	73	8.2 ± 1.3	7.5 ± 1.1	<0.001
Albumina (g/dL)	68	4.10 ± 0.56	4.19 ± 0.44	0.091
AST (IU/L)	75	37 ± 30	29 ± 20	<0.001
ALT (IU/L)	75	48 ± 37	39 ± 30	<0.001
GGTP (IU/L)	72	61 ± 61	51 ± 61	<0.001
TC (mg/dL)	69	178 ± 39	166 ± 31	0.002
HDL-C (mg/dL)	71	46 ± 10	47 ± 11	0.921
LDL-C (mg/dL)	62	95 ± 27	88 ± 24	0.029
TG (mg/dL)	71	225 ± 149	204 ± 135	0.203
TG/HDL-C	71	5.4 ± 4.2	5.1 ±5.0	0.249
Non-HDL-C (mg/dL)	68	130 ± 38	120 ± 31	<0.001
Creatinina (mg/dL)	75	0.80 ± 0.32	0.84 ± 0.53	0.515
eGFR (mL/min/1,73 m^2)	75	79 ± 31	79 ± 29	0.680
Acido urico (mg/dL)	66	5.8 ± 1.6	5.6 ± 1.7	0.136
Emoglobina (g/dL)	75	14.5 ± 1.7	14.5 ± 1.6	0.980
Piastrine (×104/μL)	75	24.1 ± 7.2	24.7 ± 8.0	0.093
UACR (mg/g Cre)	38	163 ± 294	114 ± 221	0.099
(b) I cambiamenti nei parametri metabolici 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con semaglutide (n = 54)				
	n	**Linea di base**	**6 mesi**	**p**
Peso corporeo (kg)	50	84.3 ± 16.2	82.6 ± 15.8	0.012
IMC (kg/m^2)	50	31.4 ± 5.1	30.8 ± 5.3	0.010
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	51	132 ± 13	133 ± 17	0.720
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	51	78 ± 10	79 ± 10	0.321
Glucosio plasmatico (mg/dL)	54	177 ± 58	162 ± 48	0.149
HbA1c (%)	54	8.3 ± 1.4	7.4 ± 1.0	<0.001
Albumina (g/dL)	50	4.11 ± 0.52	4.17 ± 0.44	0.232
AST (IU/L)	54	38 ± 29	31 ± 22	0.009

ALT (IU/L)	54	50 ± 37	39 ± 28	0.007
GGTP (IU/L)	52	60 ± 60	51 ± 63	0.002
TC (mg/dL)	49	179 ± 42	168 ± 29	0.083
HDL-C (mg/dL)	53	46 ± 10	47 ± 12	0.329
LDL-C (mg/dL)	47	97 ± 30	89 ± 21	0.025
TG (mg/dL)	53	227 ± 137	213 ± 190	0.061
TG/HDL-C	53	5.5 ± 4.0	5.6 ± 6.9	0.065
Non-HDL-C (mg/dL)	50	133 ± 43	120 ± 31	0.040
Creatinina (mg/dL)	54	0.82 ± 0.35	0.81 ± 0.37	0.379
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	54	79 ± 33	81 ± 34	0.186
Acido urico (mg/dL)	48	5.9 ± 1.6	5.5 ± 1.9	0.036
Emoglobina (g/dL)	54	14.4± 1.6	14.5 ± 1.4	0.736
Piastrine (×10^4/μL)	54	23.5 ± 6.8	23.9 ± 6.7	0.213
UACR (mg/g Cre)	36	164 ± 344	119 ± 221	0.950
(c) I cambiamenti nei parametri metabolici 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con semaglutide (n = 40)				
	n	**Linea di base**	**12 mesi**	**p**
Peso corporeo (kg)	32	86.2 ± 18.3	84.5 ± 19.2	0.001
IMC (kg/m^2)	32	32.6 ± 5.5	31.9 ± 5.8	0.001
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	32	134 ± 15	134 ± 18	0.873
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	32	77 ± 10	76 ± 13	0.731
Glucosio plasmatico (mg/dL)	40	175 ± 55	166 ± 59	0.458
HbA1c (%)	40	8.2 ± 1.4	7.4 ± 1.2	<0.001
Albumina (g/dL)	37	4.06 ± 0.51	4.15 ± 0.42	0.110
AST (IU/L)	40	42 ± 32	32 ± 21	0.018
ALT (IU/L)	40	54 ± 40	41 ± 30	0.002
GGTP (IU/L)	38	67 ± 64	57 ± 55	0.071
TC (mg/dL)	37	179 ± 33	171 ± 26	0.113
HDL-C (mg/dL)	39	45 ± 10	48 ± 11	0.034
LDL-C (mg/dL)	36	99 ± 31	96 ± 25	0.539
TG (mg/dL)	39	6.1 ± 3.9	4.8 ± 3.5	0.034
TG/HDL-C	40	242 ± 115	198 ± 110	0.024
Non-HDL-C (mg/dL)	36	135 ± 31	124 ± 27	0.038
Creatinina (mg/dL)	40	0.79 ± 0.31	0.79 ± 0.32	0.835
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	40	81 ± 35	82 ± 36	0.803
Acido urico (mg/dL)	36	5.9 ± 1.6	5.7 ± 1.5	0.139

Emoglobina (g/dL)	40	14.3± 1.8	14.2 ± 1.6	0.610
Piastrine (×10⁴/μL)	40	24.0 ± 6.8	23.9 ± 7.2	0.814
UACR (mg/g Cre)	28	201 ± 381	138 ± 289	0.221

Tabella 2. I cambiamenti nei parametri metabolici durante il trattamento con semaglutide in tutti i pazienti. I valori indicano la media ± SD. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; IMC, indice di massa corporea; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GGTP, gamma-glutamil transferasi; HbA1c, emoglobina A1c; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; TC, colesterolo totale; TG, trigliceridi; UACR, rapporto albumina-creatinina.

La Figura 1 mostra le variazioni di peso corporeo, HbA1c, AST e non-HDL-C nei pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide in modo continuativo per 12 mesi. Il peso corporeo, l'HbA1c e l'AST sono diminuiti a 3 mesi dall'inizio della somministrazione di semaglutide e hanno mantenuto queste differenze significative fino al punto di 12 mesi.

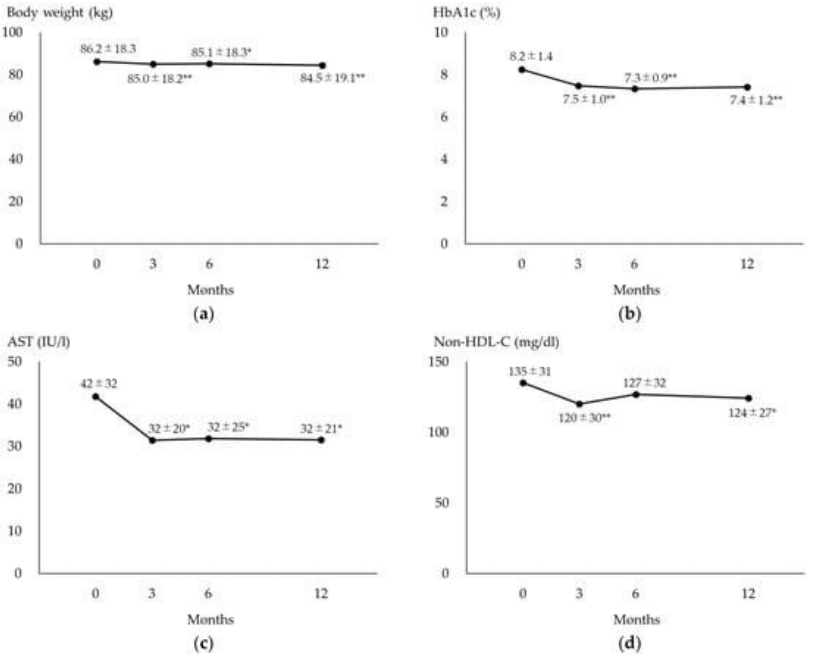


Figura 1. Cambiamenti nei valori misurati nei pazienti a cui è stata prescritta in modo continuativo la semaglutide per 12 mesi. (a) Le variazioni del peso corporeo durante i 12

*mesi di trattamento con semaglutide. (b) Le variazioni di HbA1c durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. (c) Le variazioni di AST durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. (d) Le variazioni di non-HDL-C durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. * p < 0,05 rispetto al basale, ** p < 0,01 rispetto al basale. I valori mostrano la media ± SD. AST, aspartato aminotransferasi; HbA1c, emoglobina A1c; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità.*

6.3.3 CAMBIAMENTI NEI PARAMETRI METABOLICI NEI PAZIENTI NAÏVE AL GLP-1 RA O NEI PAZIENTI A CUI È STATA SOMMINISTRATA LA SEMAGLUTIDE PASSATI DA ALTRI GLP-1RA

Abbiamo confrontato i pazienti a cui è stata somministrata la semaglutide come primo GLP-1RA (Gruppo A) con quelli passati da altri GLP-1RA (Gruppo B) a 12 mesi dall'inizio di semaglutide (Tabella 3). Nel gruppo B, si sono registrate diminuzioni significative dell'HbA1c, dello 0,5%. Anche il peso corporeo e l'IMC tendevano a diminuire. Tuttavia, non si sono verificati cambiamenti significativi nelle transaminasi epatiche e nei lipidi sierici, a eccezione dell'HDL-C. Nel gruppo A, è stata osservata una diminuzione significativa dell'HbA1c, dell'1,3%, e la stessa tendenza del peso corporeo, di 2,0 kg. Ci sono stati miglioramenti significativi nel non-HDL-C a 12 mesi. Inoltre, AST, ALT e GGTP sono diminuite in modo significativo. Nel complesso, i risultati a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con semaglutide erano simili a quelli a 12 mesi (Tabella S1).

	GLP-1RA Naïve (n = 19)				Passaggio da altri GLP-1RA (n = 21)			
	n	Basale	12 mesi	p	n	Basale	12 mesi	p
Peso corporeo (kg)	14	91.2 ± 23.2	89.2 ± 24.1	0.076	18	82.3 ± 11.8	80.9 ± 13.1	0.053
IMC (kg/m^2)	14	34.1 ± 6.4	33.3 ± 6.7	0.070	18	31.4 ± 4.3	30.9 ± 4.7	0.051
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	14	135 ± 14	132 ± 23	0.701	18	132 ± 15	136 ± 12	0.311
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	14	80 ± 11	79 ± 18	0.867	18	75 ± 8	74 ± 8	0.673
Glucosio plasmatico (mg/dL)	19	191 ± 59	153 ± 38	0.004	21	161 ± 47	178 ± 70	0.333
HbA1c (%)	19	8.4 ± 1.3	7.1 ± 0.9	<0.001	21	8.2 ± 1.4	7.7 ± 1.4	0.032
Albumina (g/dL)	19	4.16 ± 0.24	4.20 ± 0.48	0.482	18	3.95 ± 0.66	4.10 ± 0.53	0.157

AST (IU/L)	19	50 ± 30	33 ± 19	0.006	21	34 ± 33	30 ± 24	0.868
ALT (IU/L)	19	67 ± 44	43 ± 29	0.003	21	42 ± 31	38 ± 30	0.287
GGTP (IU/L)	18	88 ± 73	62 ± 49	0.008	20	48 ± 47	52 ± 60	0.762
TC (mg/dL)	18	192 ± 33	173 ± 28	0.021	19	166 ± 27	169 ± 24	0.614
HDL-C (mg/dL)	19	47 ± 9	49 ± 10	0.356	20	42 ± 9	46 ± 12	0.038
LDL-C (mg/dL)	16	106 ± 35	90 ± 25	0.067	20	93 ± 26	100 ± 25	0.218
TG (mg/dL)	19	244 ± 10	209 ± 112	0.212	21	241 ± 123	188 ± 107	0.085
TG/HDL-C	19	5.5 ± 3.2	4.5 ± 2.7	0.136	20	6.6 ± 4.6	5.1 ± 4.3	0.100
Non-HDL-C (mg/dL)	18	145 ± 33	125 ± 28	0.019	20	126 ± 26	124 ± 27	0.793
Creatinina (mg/dL)	19	0.76 ± 0.25	0.77 ± 0.26	0.716	21	0.82 ± 0.35	0.80 ± 0.37	0.266
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	19	78 ± 22	76 ± 23	0.798	21	84 ± 44	86 ± 44	0.346
Acido urico (mg/dL)	17	5.8 ± 1.4	5.3 ± 1.4	0.746	19	6.1 ± 1.7	6.0 ± 1.5	0.731
Emoglobina (g/dL)	19	14.6 ± 1.2	14.3 ± 0.8	0.393	21	14.0 ± 2.1	14.0 ± 2.1	0.961
Piastrine (×10^4 /µL)	19	24.5 ± 6.7	25.3 ± 7.1	0.573	21	23.6 ± 6.9	22.6 ± 7.1	0.263
UACR (mg/g Cre)	13	86 ± 104	53 ± 74	0.463	15	300 ± 491	212 ± 373	0.281

Tabella 3. Variazioni dei parametri metabolici durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide nei pazienti naïve al GLP-1RA o a cui è stata somministrata la semaglutide in sostituzione di altri GLP-1RA. I valori indicano la media ± SD. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; IMC, indice di massa corporea; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GGTP, gamma-glutamil transferasi; GLP-1RA, agonista del recettore del glucagon-like peptide 1; HbA1c, emoglobina A1c; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; TC, colesterolo totale; TG, trigliceridi; UACR, rapporto albumina-creatinina.

6.3.4 VARIAZIONI DEGLI INDICI MASLD DURANTE IL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE PER 12 MESI

La Tabella 4 fornisce i cambiamenti degli indici MASLD a 12 mesi dall'inizio del trattamento con semaglutide. C'è stata una tendenza alla diminuzione dell'HSI, mentre l'APRI e l'indice FIB4 non hanno mostrato cambiamenti significativi (Tabella 4a).

(a) I cambiamenti negli indici MASLD in tutti i pazienti (n = 40)				
	n	**Basale**	**12 mesi**	**p**
HSI	40	39.6 ± 14.7	38.6 ± 13.9	0.051
APRI	40	0.485 ± 0.421	0.374 ± 0.298	0.288
Indice FIB-4	36	1.50 ± 1.12	1.37 ± 0.80	0.765

(b) I cambiamenti negli indici MASLD nei pazienti naïve al GLP-1RA o (n = 19) o a cui è stata somministrata la semaglutide dopo il passaggio da altri GLP-1RA (n = 21)								
			Gruppo A GLP-1RA Naïve (n = 19)			**Gruppo B Passaggio da GLP-1RA (n = 21)**		
	n	Basale	12 mesi	*p*	n	Basale	12 mesi	*p*
HSI	19	38.8 ± 16.3	37.7 ± 15.7	0.145	21	40.4 ± 12.9	39.4 ± 12.0	0.205
APRI	19	0.591 ± 0.476	0.360 ± 0.207	0.016	21	0.390 ± 0.227	0.387 ± 0.261	0.217
Indice FIB-4	19	1.63 ± 1.42	1.29 ± 0.85	0.117	17	1.36 ± 0.58	1.46 ± 0.73	0.103
(c) I cambiamenti negli indici MASLD nei pazienti con o senza un alto grado di danno epatico al basale (ALT ≥ 30 (n = 20) o <30 (n = 20))								
			ALT basale ≥ 30 (n = 20)			**ALT basale < 30 (n = 20)**		
	n	Basale	12 mesi	*p*	n	Basale	12 mesi	*p*
HSI	20	40.6 ± 16.0	39.7 ± 13.7	0.314	20	38.7 ± 13.2	37.4 ± 12.0	0.108
APRI	20	0.738 ± 0.461	0.477 ± 0.202	0.010	20	0.233 ± 0.122	0.272 ± 0.182	0.005
Indice FIB-4	19	1.77 ± 1.37	1.34 ± 0.77	0.033	17	1.20 ± 0.62	1.40 ± 0.84	0.009
(d) Le variazioni degli indici MASLD nei pazienti divisi per i valori di LDL-C al basale (LDL-C ≥ 100 (n = 22) o <100 (n = 18))								
			LDL-C basale ≥ 100 (n = 22)			**LDL-C basale < 100 (n = 18)**		
	n	Basale	12 mesi	*p*	n	Basale	12 mesi	*p*
HSI	22	41.2 ± 14.3	39.2 ± 13.2	0.010	18	37.7 ± 15.7	37.8 ± 15.5	0.913
APRI	22	0.483 ± 0.395	0.384 ± 0.368	0.355	18	0.489 ± 0.473	0.362 ± 0.205	0.586
Indice FIB-4	21	1.28 ± 0.78	1.26 ± 0.88	0.794	15	1.81 ± 1.47	1.53 ± 0.71	0.820
(e) I cambiamenti negli indici MASLD nei pazienti trattati con o senza statine								
			Con statine (n = 21)			**Senza statine (n = 19)**		
	n	Basale	12 mesi	*p*	n	Basale	12 mesi	*p*
HSI	21	36.9 ± 16.2	35.4 ± 14.9	0.030	19	42.7 ± 13.0	42.1 ± 12.5	0.520
APRI	21	0.496 ± 0.447	0.409 ± 0.370	0.715	19	0.473 ± 0.414	0.336 ± 0.206	0.198
Indice FIB-4	18	1.72 ± 1.43	1.55 ± 0.93	0.879	18	1.29 ± 0.70	1.20 ± 0.66	0.744
(f) I cambiamenti negli indici MASLD nei pazienti trattati con o senza ARB								
			Con ARB (n = 23)			**Senza ARB (n = 17)**		
	n	Basale	12 mesi	*p*	n	Basale	12 mesi	*p*
HSI	23	36.0 ± 14.0	34.5 ± 13.1	0.033	17	44.6 ± 14.9	44.2 ± 13.7	0.653
APRI	23	0.470 ± 0.450	0.374 ± 0.355	0.831	17	0.506 ± 0.406	0.374 ± 0.221	0.227
Indice FIB-4	21	1.72 ± 1.40	1.54 ± 0.89	0.958	17	1.19 ± 0.50	1.13 ± 0.64	0.820

Tabella 4. Variazioni degli indici MASLD durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. I valori mostrano la media ± SD. APRI, indice di rapporto AST-piastrine; AST, aspartato aminotransferasi; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina II; AST,

aspartato aminotransferasi; indice FIB-4, indice di fibrosi-4; GLP-1RA, agonista del recettore del glucagon-like peptide 1; HbA1c, emoglobina A1c; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; HSI, indice di steatosi epatica; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; MASLD, malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica.

Nei pazienti a cui è stata somministrata la semaglutide, passati da altri GLP-1RA (Gruppo B), non ci sono state differenze nell'indice HSI, APRI o FIB-4 (Tabella 4 (b)). Nei pazienti naïve al GLP-1RA (Gruppo A), l'APRI è migliorato significativamente e anche l'HSI e l'indice FIB-4 tendevano a diminuire.

Per chiarire gli effetti di semaglutide nei pazienti in presenza di danno epatico, abbiamo diviso i pazienti in gruppi in base ai valori basali dei livelli di ALT. Nei pazienti con un grado più elevato di danno epatico (ALT al basale ≥ 30 UI/L), c'è stata una diminuzione significativa dell'APRI e dell'indice FIB-4, mentre l'APRI e l'indice FIB-4 sono aumentati in modo significativo nei pazienti con ALT al basale < 30 (Tabella 4c).

Abbiamo anche diviso i pazienti in gruppi in base ai livelli basali di LDL-C (Tabella 4d). L'HSI ha mostrato una diminuzione significativa solo nei pazienti con livelli di LDL-C più elevati (LDL-C basale ≥ 100 mg/dL). Inoltre, abbiamo esaminato i cambiamenti degli indici MASLD nei pazienti suddivisi in base all'uso concomitante di statine e ARB (Tabella 4e,f). L'HSI è diminuito in modo significativo nei pazienti con statine o ARB, mentre non ci sono stati cambiamenti significativi nell'indice APRI o FIB-4.

6.3.5 CORRELAZIONI TRA LA LINEA DI BASE E LE VARIAZIONI DEGLI INDICI MASLD

La Figura 2 mostra le correlazioni tra i valori basali e le variazioni degli indici MASLD durante il trattamento con semaglutide a 12 mesi. Sono state trovate correlazioni significative tra i valori basali e le variazioni di HSI (R = -0,332, p = 0,036), indice FIB-4 (R = -0,333, p = 0,047) e APRI (R = -0,417, p = 0,007).

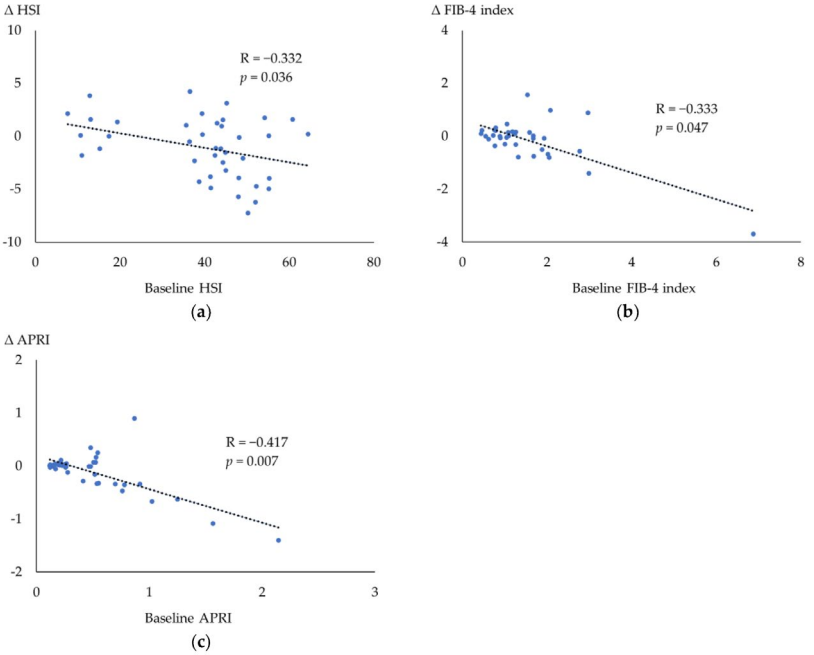


Figura 2. Coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman tra i parametri nei 12 mesi successivi all'inizio del trattamento con semaglutide. (a) La correlazione tra le variazioni dell'HSI e l'HSI basale. (b) La correlazione tra le variazioni dell'indice FIB-4 e l'indice FIB-4 al basale. (c) La correlazione tra le variazioni dell'APRI e il basale APRI. APRI, indice di rapporto AST-piastrine; AST, aspartato aminotransferasi; indice FIB-4, indice di fibrosi-4; HSI, indice di steatosi epatica.

6.3.6 CORRELAZIONI TRA I CAMBIAMENTI DEI PARAMETRI METABOLICI

La Tabella 5 fornisce le correlazioni tra i cambiamenti dei parametri metabolici durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. Le variazioni dell'HSI erano correlate alle variazioni dell'IMC (R = 0,536, p = 0,002), ma non alle variazioni dell'HbA1c (R = -0,002, p = 0,991). Ci sono state correlazioni significative tra le variazioni di HbA1c e le variazioni dell'indice FIB-4 (R = 0,511, p = 0,001) e dell'APRI (R = 0,494, p = 0,001), mentre le variazioni dell'IMC non erano correlate alle variazioni dell'indice FIB-4 e dell'APRI.

	Δ IMC	Δ HbA1c	Δ TG	Δ HDL-C	Δ LDL-C	ΔTG/ HDL-C	Δ Non-HDL-C	Δ HSI	Δ APRI
Δ IMC	1								
Δ HbA1c	0.146	1							
Δ TG	0.030	0.124	1						
Δ HDL-C	-0.084	-0.026	-0.356 *	1					
Δ LDL-C	0.497 **	0.109	0.064	0.035	1				
ΔTG/HDL-C	-0.169	0.409	0.988 **	-0.440	0.006	1			
Δ Non-HDL-C	0.245	0.284	0.467 **	-0.139	0.834 **	0.472	1		
Δ HSI	0.536 **	0.024	0.114	0.211	0.236	-0.254	0.154	1	
ΔAPRI	0.229	0.494 **	0.145	-0.097	0.160	0.412	0.327	-0.061	1
Indice FIB-4	0.018	0.511 **	0.196	-0.215	-0.016	0.534 *	0.140	-0.346 *	0.874 **

Tabella 5. Coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman tra i cambiamenti dei parametri metabolici durante i 12 mesi di trattamento con semaglutide. ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$). APRI, indice di rapporto AST-piastrine; AST, aspartato aminotransferasi; IMC, indice di massa corporea; indice FIB-4, indice di fibrosi-4; HbA1c, emoglobina A1c; HDL-C, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; TG, trigliceridi.*

6.3.7 VARIAZIONI DEGLI STADI UACR DURANTE IL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE PER 12 MESI

La Tabella 6 mostra i cambiamenti dello stadio UACR tra il basale e 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con semaglutide. La remissione dello stadio UACR è stata osservata in cinque pazienti (A2-A1: 3 pazienti, A3-A2: 2 pazienti), mentre il deterioramento è stato osservato in un paziente.

Stadio UACR al basale	n	Stadio UACR a 12 mesi	n
A1	13	A1 A2	12 1
A2	10	A1 A2	3 7
A3	5	A2 A3	2 3

Tabella 6. Variazioni dello stadio UACR nei pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide per 12 mesi. UACR, rapporto albumina-creatinina.

6.4 DISCUSSIONE

In questo studio realistico, il trattamento con semaglutide una volta alla settimana ha ridotto il peso corporeo e migliorato l'iperglicemia e la dislipidemia aterogena nei pazienti giapponesi con T2D. È stato anche suggerito che la semaglutide ha effetti benefici sulla prevenzione della progressione della MASLD nei pazienti ad alto rischio.

Gli studi clinici hanno già fornito prove consistenti degli effetti di semaglutide settimanale per quanto riguarda il miglioramento dell'obesità e del controllo glicemico. Nei pazienti giapponesi con T2D, il trattamento con semaglutide alla dose di 0,5 mg o 1,0 mg ha ridotto l'HbA1c dell'1,7-2,2% e il peso corporeo di 1,4-3,9 kg [10,11]. I nostri dati reali hanno confermato i miglioramenti del controllo glicemico e del peso corporeo associati a semaglutide una volta alla settimana. Tuttavia, i gradi dei cambiamenti nell'HbA1c e nel peso corporeo erano minori. Rispetto agli studi clinici, la maggior parte dei pazienti nel nostro studio era già stata trattata con altri agenti antidiabetici, come gli SGLT2 o la metformina. Inoltre, i nostri dati includevano i pazienti che avevano ricevuto altri GLP-1RA prima dell'inizio di semaglutide. Come mostrato nella Tabella 3, le variazioni di HbA1c e del peso corporeo erano maggiori nei pazienti naïve al GLP-1RA. Uno studio reale che ha esaminato gli effetti di semaglutide una volta alla settimana in pazienti giapponesi ha riportato cambiamenti nell'HbA1c e nel peso corporeo simili a quelli osservati nel presente studio [22]. Inoltre, il nostro studio ha dimostrato i benefici multifattoriali di semaglutide contro i fattori di rischio CV.

È già stato suggerito che la semaglutide una volta alla settimana ha effetti più forti sul miglioramento del controllo glicemico e dell'obesità, rispetto ad altri GLP-1RA, in un confronto di studi clinici [14]. Il confronto diretto tra semaglutide e dulaglutide una volta alla settimana ha rivelato i pronunciati effetti di riduzione di semaglutide del glucosio e dell'indice di massa corporea nei pazienti giapponesi con T2D [23,24]. Anche il passaggio da

liraglutide a semaglutide una volta alla settimana ha comportato miglioramenti significativi dell'HbA1c e del peso corporeo, nonostante non siano stati osservati cambiamenti significativi nei pazienti a cui era stata somministrata dulaglutide e che erano passati da liraglutide [25]. I nostri risultati hanno anche rivelato un miglioramento significativo dell'HbA1c e una tendenza alla diminuzione del peso corporeo, anche nei pazienti a cui erano stati somministrati altri GLP-1RA prima dell'inizio di semaglutide una volta alla settimana, il che ha confermato gli effetti più forti di semaglutide una volta alla settimana sulla glicemia e sul peso corporeo nel mondo reale. Rispetto all'IMC medio di circa 24 kg/m^2 [26], i pazienti del nostro studio avevano un IMC più elevato e disturbi metabolici coesistenti, tra cui la dislipidemia e l'ipertensione, il che suggerisce che nella pratica clinica la semaglutide una volta a settimana è stata prescritta preferibilmente ai pazienti obesi con un rischio più elevato di malattie CV.

L'insulino-resistenza è una caratteristica comune del T2D, della dislipidemia e della MASLD. La MASLD è caratterizzata dall'accumulo epatico di TG, che viene sintetizzato dal coenzima acilico grasso (CoA). La concentrazione di acil CoA grasso nel fegato dipende dall'equilibrio della formazione e dell'utilizzo di acidi grassi liberi. Quando la formazione di FFA dagli FFA circolanti, la lipogenesi de novo, l'assorbimento delle lipoproteine e la degradazione dei TG superano la sintesi e l'ossidazione dei lipidi, la concentrazione di acil CoA grasso aumenta, con conseguente accumulo di TG. L'insulino-resistenza nel tessuto adiposo attiva la lipasi ormonosensibile, che a sua volta promuove la lipolisi e il rilascio di FFA e di citochine proinfiammatorie che aggravano l'insulino-resistenza [7,27,28]. I livelli circolanti di FFA sono ulteriormente aumentati dai lipidi alimentari, con conseguente aumento dell'afflusso di FFA nel fegato, che a sua volta inibisce la degradazione dell'apolipoproteina B 100 e promuove la secrezione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ricche di TG, in quanto l'esportazione di TG è insufficiente a normalizzare il contenuto epatico di TG. La lipogenesi de novo nel fegato è elevata anche dall'iperinsulinemia derivante dall'in-

sulino-resistenza, che porta a un'ulteriore produzione di FFA e VLDL. Il sovraccarico di lipidi nel fegato aumenta la beta-ossidazione mitocondriale e l'attività del ciclo TCA, che può potenzialmente indurre stress ossidativo, promuovendo il danno epatico e la progressione della fibrosi. I GLP-1RA inducono la secrezione postprandiale di insulina e migliorano la resistenza all'insulina, inibendo la lipolisi e il rilascio di FFA nel tessuto adiposo. La riduzione del rilascio di FFA nel flusso sanguigno determina una diminuzione dell'afflusso di FFA nel fegato. I GLP-1RA possono anche inibire la lipogenesi de novo epatica e la secrezione di VLDL-TG [29]. Questi effetti dei GLP-1RA possono portare a una riduzione del contenuto epatico di TG e a un miglioramento dei profili lipidici aterogeni.

Abbiamo utilizzato l'indice HSI, APRI e FIB-4 per la valutazione della MASLD. Uno studio precedente ha rivelato l'utilità dell'HSI per il rilevamento della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) [18]. È stato anche riportato che l'indice APRI e FIB-4 erano associati al grado di fibrosi epatica e all'esito della NAFLD [30,31,32,33]. Sebbene l'indice del fegato grasso sia spesso utilizzato anche per la valutazione della steatosi epatica [34], non è stato possibile utilizzarlo per il nostro studio, poiché le misurazioni regolari della circonferenza vita non sono comuni nella pratica clinica in Giappone. Va inoltre notato che ci sono pochi rapporti che valutano l'associazione tra questi indici e la gravità o l'esito della MASLD di recente definizione.

Nel nostro studio, la semaglutide una volta a settimana ha ridotto l'indice di steatosi epatica. L'attenuazione dell'accumulo di grasso epatico da parte di semaglutide è stata riportata anche in uno studio che ha utilizzato la risonanza magnetica [35]. Nel nostro studio si è registrato anche un miglioramento significativo dell'APRI e la stessa tendenza è stata osservata nell'indice FIB-4 nei pazienti naïve al GLP-1RA, suggerendo i possibili effetti della semaglutide una volta alla settimana, non solo sulla steatosi epatica, ma anche sulla fibrosi epatica. Le associazioni tra i valori basali e le variazioni dell'indice APRI e FIB-4 hanno suggerito che la semaglutide può migliorare la fibrosi epatica nei pazienti

con fibrosi avanzata al basale. Uno studio controllato randomizzato ha riportato che 72 settimane di semaglutide hanno prodotto un maggior numero di pazienti con risoluzione della MASH rispetto al placebo; tuttavia, non vi è stata alcuna differenza nel miglioramento dello stadio di fibrosi [36]. È interessante notare che nel nostro studio sono state osservate associazioni significative tra le variazioni di HbA1c e le variazioni dell'indice APRI o FIB-4, suggerendo che l'azione insulinica potenziata può essere un meccanismo comune per migliorare il controllo glicemico e prevenire lo sviluppo della fibrosi epatica.

È stato riferito che SGLT2is, metformina, pioglitazone, statine e ARB hanno effetti benefici sulla progressione della MASLD [37,38,39,40,41,42,43]. Pertanto, i nostri risultati potrebbero essere influenzati da questi agenti concomitanti. Nella nostra sottoanalisi, l'HSI è diminuito significativamente solo nei pazienti con statine o ARB, ma non nei pazienti senza questi farmaci. Secondo un precedente rapporto, l'uso di una statina ha impedito la progressione della MASLD in MASH, ma non ha ridotto l'accumulo di grasso epatico [41]. È stato anche riportato che l'ARB ha contribuito a prevenire la progressione della MASLD verso la MASH [42,43]. Inoltre, uno studio su animali ha dimostrato che l'ARB può ridurre l'accumulo di grasso epatico [44]. Pertanto, i miglioramenti dell'HSI nel nostro studio potrebbero essere stati particolarmente influenzati dall'uso dell'ARB. Tuttavia, l'APRI tendeva a diminuire indipendentemente dall'uso concomitante di statine o ARB, il che suggeriva gli effetti di semaglutide sulla prevenzione della progressione della fibrosi nel fegato. D'altra parte, non abbiamo potuto confrontare i cambiamenti degli indici MASLD nei pazienti con o senza SGLT2is e metformina, poiché la maggior parte dei pazienti li assumeva. I nostri risultati dovrebbero essere ulteriormente esaminati nei pazienti senza questi farmaci.

L'insulino-resistenza riduce l'attività della lipoproteina lipasi (LPL), con conseguente aumento delle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e VLDL e diminuzione della concentrazione di HDL. La semaglutide può stimolare l'azione dell'insulina, ri-

durre l'afflusso di FFA al fegato e potenziare l'attività della LPL, portando a miglioramenti del profilo lipoproteico, come riduzioni di IDL e VLDL, osservabili come diminuzioni significative di non-HDL-C nel nostro studio. Anche studi precedenti hanno riportato miglioramenti significativi in non-HDL-C, LDL-C, HDL-C e TG [45,46], risultati coerenti con i nostri risultati. I miglioramenti del profilo lipidico aterogeno possono contribuire al ruolo protettivo svolto da semaglutide nei confronti delle malattie CV, come è stato dimostrato nello studio SUSTAIN 6 [14].

Sebbene non vi siano state differenze significative nell'UACR durante il trattamento con semaglutide, in diversi pazienti è stata osservata una remissione dello stadio UACR. Studi precedenti hanno anche riportato che semaglutide una volta a settimana ha ridotto l'UACR e hanno suggerito gli effetti renoprotettivi di semaglutide [47,48]. La disponibilità limitata di dati potrebbe aver influenzato i nostri risultati.

Nel nostro studio, il 91% dei pazienti assumeva anche inibitori SGLT2, che sono stati segnalati per migliorare la glicemia, il profilo lipidico e l'obesità, nonché la MASLD [37,49]. L'aggiunta di semaglutide una volta alla settimana agli inibitori SGLT2 ha determinato una maggiore riduzione del peso corporeo e dell'HbA1c ed è stata generalmente ben tollerata [50]. Una meta-analisi ha anche rivelato che una terapia combinata comprendente SGLT2i e GLP-1RA aveva effetti benefici sulla progressione della MASLD, e la semaglutide una volta alla settimana presentava un vantaggio maggiore rispetto ad altri GLP-1RA [51].

Il nostro studio presenta diverse limitazioni. In primo luogo, a causa del disegno retrospettivo con un numero limitato di pazienti, non ha potuto evitare le possibili influenze di vari fattori confondenti. In secondo luogo, sebbene a tutti i pazienti sia stato raccomandato di seguire una dieta e un'attività fisica adeguate, secondo gli standard clinici giapponesi, non abbiamo potuto prendere in considerazione la dieta e l'attività fisica, a causa della difficoltà di ottenere dati sufficienti. In terzo luogo, nel nostro

studio mancavano informazioni sulla durata del diabete e sullo stato delle complicanze diabetiche coesistenti. Infine, nel nostro studio mancavano le valutazioni istologiche del fegato. Saranno necessari ulteriori studi con un numero maggiore di pazienti e un gruppo di controllo.

Nonostante queste limitazioni, il nostro studio ha confermato i risultati di precedenti studi clinici che mostravano gli effetti della semaglutide una volta alla settimana sul peso corporeo, sull'HbA1c e sui profili lipidici aterogenici, che possono essere generalizzati ai pazienti con T2D del mondo reale.

6.5 CONCLUSIONI

Il nostro studio nel mondo reale ha dimostrato che la semaglutide una volta alla settimana ha migliorato il peso corporeo, il controllo glicemico e la lipidemia aterogena nei pazienti giapponesi con T2D. Inoltre, è stato suggerito che la semaglutide riduce il contenuto di grasso epatico e ha un ruolo preventivo contro la progressione della MASLD.

6.6 MATERIALI SUPPLEMENTARI

Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines12051001/s1, Tabella S1: I cambiamenti nei parametri metabolici durante il trattamento con semaglutide nei pazienti naïve al GLP-1RA o a cui è stata somministrata la semaglutide dopo essere passati da altri GLP-1RA.

7. RISPOSTA A SEMAGLUTIDE DEI SOGGETTI NON CONSUMATORI DI ALCOL CON DIABETE DI TIPO 2

Tratto e tradotto da

Petralli, G., Raggi, F., Zoppo, A.D. et al. *Response to semaglutide of non-drinker subjects with type 2 diabetes*. Diabetol Metab Syndr 16, 103 (2024).

https://doi.org/10.1186/s13098-024-01344-6

Background

La malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) presenta una prognosi peggiore nei soggetti con diabete di tipo 2 (T2D); i trattamenti efficaci sono finora scarsi. La semaglutide ha mostrato efficacia nel migliorare la steatoepatite. Abbiamo osservato longitudinalmente una coorte MASLD di soggetti T2D che hanno iniziato a usare la semaglutide, per rilevare un miglioramento dei surrogati non invasivi della steatosi e del coinvolgimento fibro-infiammatorio del fegato, valutando il ruolo del consumo lieve di alcol.

Pazienti e metodi

In 62 soggetti T2D sovrappeso/obesi con MASLD (36 non consumatori e 26 consumatori lievi di alcol), sono stati raccolti dati antropometrici, bioumorali e di elastografia transitoria (TE) prima (T0) e dopo un tempo medio di 6,4 mesi (T1) dalla prescrizione iniettiva di semaglutide. Sono stati misurati i livelli circolanti di ormoni (GIP, GLP-1, glucagone, insulina) e di marcatori infiammatori (TNFα, MCP-1, IL-18, IL-10). Il coinvolgimento epatico steatotico e necro-infiammatorio è stato valutato con il parametro di attenuazione controllata FibroScan (CAP) e la rigidità epatica (LS), rispettivamente.

Risultati

Sono state osservate riduzioni significative ($p < 0,006$) T0-T1 di IMC, circonferenza vita, glucosio a digiuno e HbA1c. Anche AST (-10 ± 3 UI/L), ALT (-18 ± 5 UI/L), GGT (-33 ± 15 UI/L), CAP (-25 ± 8 dB/m)

e LS (-0,8 ± 0,4 kPa) sono stati ridotti. Il GLP-1 è aumentato (+ 95,9 pM, p < 0,0001) e l'IL-18 è stato ridotto (-46,6 pg/ml, p = 0,0002). Dopo l'aggiustamento per i confondenti, il miglioramento del CAP era correlato solo all'aumento di GLP-1 (ß=-0,437, p = 0,0122). L'assunzione lieve di alcolici non ha influenzato queste relazioni.

Conclusione
L'uso di semaglutide nei soggetti con T2D e MASLD è associato a un calo significativo della steatosi epatica e dei proxy di necroinfiammazione; l'assunzione lieve di alcol non ha esercitato alcuna influenza. È stato osservato un effetto indipendente dell'aumento di GLP-1 sulla riduzione della steatosi, indipendentemente dal consumo di alcol.

7.1 INTRODUZIONE

La disfunzione metabolica associata alla malattia epatica steatosica (MASLD), precedentemente steatosi epatica non alcolica (NAFLD), causa principale di malattia epatica cronica nei Paesi ad alto reddito, è strettamente correlata alla sindrome metabolica, essendo prevalente nei soggetti con obesità, diabete di tipo 2 (T2D) e dislipidemia [1]. In effetti, la MASLD comprende un ampio spettro di condizioni, che vanno dalla semplice steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH), alla fibrosi avanzata, alla cirrosi epatica e al carcinoma epatocellulare; tale ampio campo di fenotipi richiede l'identificazione di predittori precoci di esiti clinici più gravi [2]. La biopsia epatica è unanimemente riconosciuta come il gold standard per il rilevamento e la quantificazione della fibrosi in qualsiasi paziente con malattia epatica cronica, indipendentemente dalla sua eziologia. Tuttavia, è una procedura costosa, a rischio di complicazioni significative, e non può essere utilizzata per monitorare l'evoluzione della fibrosi nel tempo. Tra i vari strumenti non invasivi sviluppati per rilevare e quantificare la fibrosi epatica, la rigidità epatica misurata dall'elastografia transitoria (FibroScan) e l'indice di fibrosi-4 (FIB-4) mostrano un'ottima performance diagnostica [3, 4].

La diagnosi differenziale tra la malattia del fegato grasso alcolica e non alcolica si basa schematicamente sulla valutazione di un'assunzione giornaliera di alcol di 30 g per gli uomini e di 20 g per le donne, partendo dal presupposto che un volume inferiore di consumo di alcol non influisca sulla comparsa di steatosi epatica [5, 6]; anche i fattori ereditari potrebbero svolgere un ruolo, e recentemente sono state riportate suggestive associazioni inverse tra il consumo geneticamente predisposto di alcol, caffè, caffeina e l'attività fisica vigorosa con il rischio di MASLD [7]. Tuttavia, non è ancora chiaro se l'assenza assoluta di consumo di alcol possa contribuire a ridurre l'effetto delle comorbidità metaboliche sulla MASLD [8]: alcuni studi hanno mostrato un effetto dannoso nei soggetti con MASLD [9, 10], mentre altri sembrano suggerire un possibile effetto protettivo del consumo leggero o moderato di alcol [11,12,13].

Nei soggetti T2D trattati con semaglutide, un analogo del GLP-1, prove solide sostengono un migliore controllo glicemico, una perdita di peso e un miglioramento degli esiti cardiovascolari [14,15,16]; inoltre, gli studi clinici dimostrano che la semaglutide potrebbe ridurre la steatosi epatica e l'infiammazione [17], mentre i dati sul down-staging della fibrosi sono meno conclusivi [18, 19]. A oggi, nessuno studio ha confrontato l'effetto di questa molecola in soggetti T2D non consumatori di alcol e in soggetti che consumano moderatamente alcol, in termini di profilo metabolico, funzione e morfologia epatica e marcatori dell'infiammazione subclinica e dello stress ossidativo; il presente studio è stato progettato per affrontare questi aspetti.

7.2 SOGGETTI E METODI

7.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

I soggetti caucasici con T2D e MAFLD che hanno frequentato consecutivamente la Clinica Metabolica di Medicina Interna dell'Università di Pisa tra gennaio e dicembre 2023 e merite-

voli di trattamento con semaglutide in base al giudizio clinico (HbA1c ≥ 7,0 < 9,0% e rischio cardiovascolare elevato per la presenza di comorbidità, o danno agli organi bersaglio, o qualsiasi evento cardiovascolare precedente) sono stati arruolati su base volontaria in questa osservazione. I criteri di esclusione erano: neoplasia attiva o recente (< 2 anni), malattie infiammatorie sistemiche, qualsiasi trattamento farmacologico in corso, esclusi i farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti o la metformina, rifiuto del consenso informato, assunzione rilevante di alcol (punteggio AUDIT > 7) [20], o assenza di rilevamento ultrasonografico di steatosi epatica in una valutazione ecografica preliminare.

Alla visita di base, sono state raccolte informazioni sull'anamnesi personale, sui farmaci e sull'anamnesi familiare, ed è stata registrata l'abitudine al fumo. In tutti i partecipanti è stato calcolato l'IMC e ed è stata misurata la circonferenza vita; sono state registrate misurazioni ripetute della pressione arteriosa da seduti secondo la procedura standard internazionale. Il consumo di alcol (in g/settimana, assumendo 10 g come contenuto alcolico di una bevanda standard) è stato stimato attraverso il punteggio AUDIT integrato con immagini per la dimensione delle bevande.

Un campione di sangue è stato prelevato dalla vena antecubitale e le aliquote di plasma e siero sono state raccolte e congelate a -20 °C fino a quando non sono state richieste per la quantificazione; anche i campioni di urina sono stati raccolti e congelati per ulteriori analisi. La semaglutide iniettiva settimanale è stata iniziata e titolata fino a 1 mg/settimana secondo le indicazioni internazionali (0,25 mg per il mese 1, 0,50 mg per il mese 2, 1 mg/settimana dal mese 3 alla visita di follow-up). Ai partecipanti è stato chiesto di astenersi dal modificare le loro abitudini alimentari e l'attività fisica abituale per tutto il periodo dello studio. Tutte le determinazioni sono state ripetute a sei mesi ± 2 settimane dalla visita di base.

7.2.2 ECOGRAFIA DEL FEGATO

Il giorno prima di iniziare l'assunzione di semaglutide, tutti i partecipanti sono stati sottoposti alla misurazione del contenu-

to di grasso epatico (Controlled Attenuation Parameter, CAP) e della rigidità (LS) mediante Fibroscan® (EchoSens, Parigi, Francia) in stato di digiuno. Tutte le misure sono state eseguite dallo stesso medico esperto (G.P.) sui lobi destri del fegato in pazienti sdraiati sulla schiena, con il braccio destro in massima abduzione. La guida ecografica (US) è stata utilizzata per identificare un'area epatica target (spessore ≥ 6 cm senza strutture vascolari principali). La procedura si è basata su almeno 10 misurazioni convalidate. La LS è stata registrata in kilopascal come valore mediano di tutte le misurazioni. Il CAP è stato registrato in dB/m con valori compresi tra 100 e 400 dB/m. Il valore LS è stato analizzato sia come variabile continua che come categorica, sulla base di cut-off di 8 kPa e 9,7 kPa; il CAP come sopra, con cut-off di 268 dB/m in grado di rilevare una steatosi significativa [21]. La stessa determinazione è stata ripetuta entro 3 giorni dalla visita di follow-up a 6 mesi.

Biochimica e profilo ormonale

Gli esami di laboratorio del sangue di routine (glucosio a digiuno, profilo lipidico, creatinina sierica) sono stati misurati con metodi standard nel laboratorio di biochimica dell'Ospedale Universitario di Pisa. Le concentrazioni plasmatiche e sieriche a digiuno di GLP-1, GIP, insulina e glucagone sono state misurate con un test immunoenzimatico (GLP-1: EZGLP1T-36 K; Millipore Corporation, Billerica, MA, USA; GIP: EZHGIP-54 K, Millipore Corporation; insulina: I10-1113-10, Mercodia AB, Uppsala, Svezia; glucagone: 10-1271-01, Mercodia, rispettivamente), secondo le istruzioni del produttore. Per stimare la sensibilità all'insulina, è stato calcolato l'indice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance).

7.2.4 MARCATORI INFIAMMATORI

TNF-a, MCP-1, IL-18 e IL-10 sono stati misurati con Luminex Human Discovery 4-Plex Assays (LXSAHM-04, Bio-Techne/R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) secondo la procedura

del produttore. I dati sono stati acquisiti su un analizzatore Luminex FlexMap 3D (Luminex Corp., Austin, TX, USA) e analizzati con il software xPONENT 4.0 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) con curve logistiche 5PL.

7.2.5 CALCOLO DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE

È stata calcolata una dimensione totale del campione di 48 pazienti (24 soggetti per gruppo) per fornire una potenza di almeno l'80% per rilevare una differenza di 5 mmol/mol nella riduzione di HbA1c dopo il trattamento con semaglutide, ritenuta clinicamente rilevante, in un confronto di gruppo non parametrico a due code ($\alpha = 0,05$), ipotizzando una SD di 6 mmol/mol.

7.2.6 STATISTICHE

I dati sono riportati come media ± SD o mediana (IQ range). Il test t-student accoppiato e il test di Wilcoxon sono stati eseguiti per confrontare i dati accoppiati T0-T1 quando la distribuzione delle variabili era normale o non normale, rispettivamente. Le differenze sono state analizzate con il test Kruskal-Wallis per le variabili continue e il test esatto di Fisher per le variabili categoriche, seguito da confronti post-hoc a coppie, come appropriato. Le variabili con una distribuzione asimmetrica sono state trasformate in logiche prima dell'analisi del modello misto. Le correlazioni bivariate sono state testate utilizzando la correlazione di Kendall. Per tenere conto delle potenziali differenze legate al sesso negli uomini e nelle donne, sono stati aggiunti ai modelli multivariabili anche il sesso e i fattori di interazione. È stata eseguita un'analisi logistica per verificare l'effetto dell'alcol sugli indici di steatosi e rigidità.

7.3 RISULTATI

La coorte dello studio comprendeva inizialmente 69 persone; 62 di loro hanno completato il follow-up e sono state analizzate qui. Un diagramma di flusso (Tabella A) mostra le cause di

abbandono. Trentasei di loro non erano consumatori di alcol e 26 hanno riferito un consumo lieve (punteggio AUDIT ≤ 7, e consumo di alcol < 140 e 210 g/settimana per donne e uomini, rispettivamente; il consumo medio settimanale di alcol era di 80 g/settimana negli uomini e 60 nelle donne). Le loro caratteristiche cliniche al basale sono riportate nella Tabella 1. I partecipanti avevano un'età media di 61 anni; un terzo erano donne. Erano obesi, con un controllo della pressione arteriosa non ottimale, HbA1c media di 56 mmol/mol e, come previsto, enzimi epatici leggermente aumentati; tuttavia, il fenotipo, il controllo del glucosio e il profilo lipidico non differivano tra i gruppi; l'unica differenza significativa è emersa nel sesso, essendo le femmine ampiamente prevalenti nel sottogruppo dei non consumatori di alcol. La GFR era del tutto conservata in entrambi i gruppi e la maggior parte dei partecipanti era normoalbuminurica. Il CAP, una misura abbastanza affidabile della steatosi epatica, era leggermente al di sopra dell'intervallo normale, anche se non diversa tra i soggetti con alcol- e quelli con alcol+. La rigidità epatica media era normale in entrambi i gruppi (6,2 vs. 6,8 kPa, p = ns).

Fenotipo	Intera coorte (n = 62)	Alcol- (n = 36)	Alcol +(n = 26)	p
Età (anni)	61.4 ± 11.3	60.2 ± 12.3	62.9 ± 9.6	0.357
Femmine (%)	20 (32)	16 (44)	4 (15)	**0.016**
Durata del T2D (anni)	4.0 (0.5-7.0)	5 (1-9)	4 (0-7)	0.503
Peso (kg)	90.8 ± 18.1	87.8 ± 15.3	95.0 ± 21.0	0.124
IMC (kg/m^2)	31.4 ± 5.0	31.1 ± 4.5	31.8 ± 5.7	0.563
Circonferenza vita (cm)	111 ± 12	110 ± 10	113 ± 14	0.378
SBP (mmHg)	150 ± 19	146 ± 15	155 ± 24	0.101
DBP (mmHg)	82 ± 11	81 ± 10	83 ± 12	0.524
Parametri del fegato				
AST (IU/L)	34 ± 25	33 ± 25	35 ± 26	0.627
ALT (IU/L)	46 ± 41	43 ± 38	50 ± 45	0.585
GGT (IU/L)	74 ± 113	47 ± 34	61 ± 58	0.960
APh (IU/L)	76 ± 29	79 ± 33	72 ± 24	0.637
PLT (10^3/µl)	244 ± 68	242 ± 78	245 ± 46	0.824

Albumina (g/dl)	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.4	0.625
Bilirubina totale (mg/dl)	0.62 ± 0.32	0.56 ± 0.32	0.76 ± 0.11	0.098
PT (%)	99 ± 12	102 ± 10	92 ± 13	0.063
Profilo metabolico				
Glucosio a digiuno (mg/dl)	151 ± 54	154 ± 61	148 ± 44	0.934
HbA1c (mmol/mol)	56 ± 14	55 ± 13	57 ± 16	0.640
Insulina (µU/ml)	12.5 ± 8.8	11.2 ± 8.1	13.9 ± 9.5	0.327
Homa-IR	5.8 ± 3.8	5.1 ± 3.3	7.0 ± 4.5	0.176
Colesterolo totale (mg/dl)	177 ± 43	177 ± 47	177 ± 38	0.968
Colesterolo HDL (mg/dl)	50 ± 14	52 ± 16	47 ± 11	0.235
Colesterolo LDL (mg/dl)	100 ± 38	101 ± 42	98 ± 32	0.767
Trigliceridi (mg/dl)	166 ± 71	155 ± 62	180 ± 82	0.214
Funzione renale				
Creatinina (mg/dl)	0.88 ± 0.27	0.87 ± 0.32	0.89 ± 0.18	0.745
eGFR (ml/min/1.73m^2)	91 ± 18	91 ± 19	90 ± 16	0.770
ACR (mg/g)	6 (4-20)	6 (2-55)	5 (4-20)	0.369
Acido urico (mg/dl)	5.2 ± 1.4	5.6 ± 1.4	4.6 ± 1.4	0.086
Indici epatici				
CAP (dB/m, rif. >268)	333 (283-369)	321 (276-367)	349 (315-374)	0.126
LS (kPa, rif. >8)	6.4 (5.2-9.8)	6.2 (5.0-10.1)	6.8 (5.2-9.5)	0.916

Tabella 1 Caratteristiche cliniche di base della coorte di studio.

Durante i sei mesi di trattamento con semaglutide, non si sono verificate variazioni nelle terapie croniche in corso (antipertensive o ipolipidemiche). I soggetti con alcol + non hanno riportato cambiamenti nella loro assunzione di alcol (punteggio AUDIT: 4 a T0 e T1). Al termine del follow-up, la semaglutide ha mostrato un impatto metabolico clinicamente rilevante in entrambi i gruppi, migliorando il controllo metabolico (riduzione media dell'HbA1c: -11 mmol/mol nei soggetti alcol- e -13 mmol/mol nei soggetti alcol+), determinando una significativa perdita di peso (una media di -2,8 Kg nei non consumatori e -4,8 Kg nei soggetti consumatori di alcol) e riducendo gli enzimi epatici. Il colesterolo LDL è migliorato significativamente (del 20%) solo nei soggetti alcol-. Il CAP era significativamente ridotto nei soggetti con alcol+ e LS nei soggetti con alcol- (Tabella 2). Un'analisi logistica ha confermato l'assenza di associazione significativa tra

l'assunzione di alcol e i delta di CAP (p = 0,51) e LS (p = 0,88).
La funzione renale non è variata.

	Alcol - (n = 36)			Alcol + (n = 26)		
	T0	T1	p	T0	T1	p
Fenotipo						
Peso (kg)	86.5 ± 16.9	83.7 ± 13.8	< 0.0001	95.0 ± 21.0	90.2 ± 20.1	< 0.0001
IMC (kg/m²)	31.1 ± 4.5	29.6 ± 4.3	< 0.0001	31.8 ± 5.7	30.0 ± 5.6	< 0.0001
Circonferenza vita (cm)	110 ± 10	105 ± 9	< 0.0001	113 ± 14	110 ± 13	0.003
PAS (mmHg)	146 ± 15	137 ± 15	0.005	155 ± 24	138 ± 15	0.0005
PAD (mmHg)	81 ± 10	78 ± 9	0.077	83 ± 12	76 ± 10	0.010
Parametri del fegato						
AST (IU/L)	33 ± 25	26 ± 11	0.126	35 ± 26	24 ± 12	0.0003
ALT (IU/L)	43 ± 38	26 ± 16	0.014	50 ± 45	30 ± 24	< 0.0001
GGT (IU/L)	83 ± 138	45 ± 61	0.019	61 ± 58	34 ± 27	0.002
APh (IU/L)	79 ± 32	84 ± 32	0.376	72 ± 24	70 ± 26	0.072
PLT (10^3/µl)	242 ± 78	244 ± 82	0.876	248 ± 46	215 ± 62	0.259
Albumina (g/dl)	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	0.752	4.6 ± 0.4	4.6 ± 0.2	0.514
Bilirubina totale (mg/dl)	0.56 ± 0.32	0.57 ± 0.27	0.523	0.76 ± 0.31	0.68 ± 0.49	0.228
PT (%)	102 ± 10	102 ± 7	0.352	92 ± 13	88 ± 21	0.731
Profilo metabolico						
Glucosio a digiuno (mg/dl)	154 ± 61	111 ± 19	< 0.0001	148 ± 44	114 ± 27	< 0.0001
HbA1c (mmol/mol)	55 ± 13	44 ± 7	< 0.0001	57 ± 16	44 ± 7	< 0.0001
Colesterolo totale (mg/dl)	177 ± 47	160 ± 41	0.013	177 ± 38	149 ± 39	0.005
Colesterolo HDL (mg/dl)	52 ± 16	50 ± 16	0.212	47 ± 11	45 ± 9	0.282
Colesterolo LDL (mg/dl)	101 ± 42	80 ± 33	0.014	98 ± 32	77 ± 38	0.051
Trigliceridi (mg/dl)	155 ± 62	150 ± 64	0.868	180 ± 82	132 ± 64	0.0007
Funzione renale						
Creatinina (mg/dl)	0.87 ± 0.32	0.89 ± 0.41	0.934	0.89 ± 0.18	0.88 ± 0.20	0.861
eGFR (ml/min/1.73m²)	91 ± 19	91 ± 22	0.687	90 ± 16	91 ± 17	0.710
ACR (mg/g)	6 (2-55)	8 (4-14)	0.311	5 (4-20)	12 (4-17)	0.459
Acido urico (mg/dl)	5.6 ± 1.4	5.7 ± 1.9	0.411	4.6 ± 1.4	5.1 ± 1.1	0.122
Indici epatici						
CAP (dB/m)	321 (276-367)	297 (255-345)	0.126	349 (315-374)	313 (284-344)	0.0005
LS (kPa)	6.2 (5.0-10.1)	5.6 (4.6-7.2)	0.006	6.8 (5.2-9.5)	6.0 (4.8-8.1)	0.144

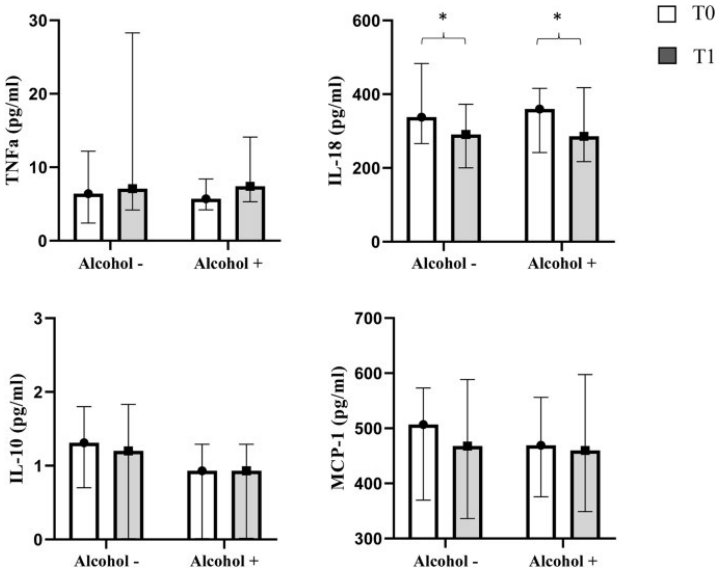
Tabella 2 Effetto di semaglutide nei due sottogruppi di studio.

I livelli ormonali circolanti al basale e al termine del trattamento sono riportati nella Tabella 3. Dopo sei mesi di semaglutide, come previsto, i livelli di GLP-1 sono aumentati in modo significativo - e simile - nei due gruppi. Il glucagone tendeva a ridursi leggermente e il GIP ad aumentare leggermente nei soggetti con alcol+.

Intera coorte (n = 62)	T0	T1	p
Insulina, µU/ml	12.5 ± 8.8	12.9 ± 7.6	0.296
Glucagone, pg/ml	40.6 ± 15.4	37.4 ± 22.3	0.403
GLP-1, pM	84.8 ± 48.5	187.2 ± 57.1	**< 0.0001**
GIP, pg/ml	200.4 ± 185.4	192.1 ± 104.3	0.960
Alcool- (n = 36)	**T0**	**T1**	**p**
Insulina, µU/ml	11.2 ± 8.1	11.7 ± 6.0	0.960
Glucagone, pg/ml	36.9 ± 16.3	38.2 ± 25.3	0.392
GLP-1, pM	76.4 ± 43.2	181.6 ± 55.6	**0.010**
GIP, pg/ml	241.1 ± 227.8	175.0 ± 120.4	0.190
Alcool+ (n = 26)	**T0**	**T1**	**p**
Insulina, µU/ml	13.9 ± 9.5	15.3 ± 10.2	0.151
Glucagone, pg/ml	45.3 ± 13.3	36.4 ± 18.5	0.779
GLP-1, pM	95.3 ± 54.5	193.9 ± 59.7	**0.002**
GIP, pg/ml	149.5 ± 100.4	212.8 ± 162.2	0.282

Tabella 3. Effetto di semaglutide sui livelli ormonali nell'intera coorte e nei due sottogruppi di studio.

Il modello delle citochine ha mostrato un comportamento simile nei due gruppi, con l'IL-18 significativamente ridotto dal trattamento con semaglutide nell'intera coorte di studio (da 353 [258-467] a 288 [212-381] pg/ml, p = 0,0002), e indipendentemente dal consumo di alcol (Fig. 1).



*Livelli circolanti di TNFα, MCP-1, IL-18 e IL-10 al basale e dopo il trattamento con semaglutide nei due sottogruppi di studio (Alcol - e Alcol +). I dati sono mostrati come mediana e intervallo IQ. * p < 0.001*

Al basale, come previsto, sono emerse correlazioni dirette significative tra il CAP e la LS e le misure di adiposità (IMC e circonferenza vita), nonché gli enzimi epatici; un'interessante relazione positiva collegava anche il glucagone al CAP (r = 0,4966, p = 0,0052). Al T1, la riduzione del CAP era correlata alla perdita di peso (r = 0,385, p = 0,0041) e alla riduzione dell'IMC (r = 0,388, p = 0,0037), ma non al glucosio o all'HbA1c. Il miglioramento del CAP era anche correlato all'aumento di GLP-1 (r=-0,415, p = 0,0251), senza alcuna differenza tra gli individui con Alcol+ e Alcol-. Non sono emerse relazioni tra le variazioni dei marcatori infiammatori e i parametri metabolici o epatici. In un modello multivariato che includeva l'IMC, l'HbA1c, l'ALT e le variazioni di GLP-1 dopo il trattamento, la riduzione del CAP è rimasta associata solo all'aumento di GLP-1 (ß=-0,437, p = 0,0122); il consumo lieve di alcol non ha modificato questo effetto.

7.4 DISCUSSIONE

Questo studio di vita reale mirava a verificare per la prima volta se la semaglutide mostrasse un'efficacia diversa nei soggetti T2D non consumatori e con un consumo lieve di alcol, prestando particolare attenzione agli effetti metabolici, all'influenza sul fegato e all'azione antinfiammatoria. I risultati principali sono: (*i*) l'effetto di semaglutide sul controllo del glucosio, sul peso corporeo e sui valori pressori non differisce nei due sottogruppi, ma i soggetti non consumatori di alcol riscontrano una riduzione significativa dei livelli di colesterolo LDL; (*ii*) gli effetti benefici sugli enzimi epatici sono simili, e gli indici di steatosi e rigidità epatica sono ridotti da semaglutide, LS più nei soggetti alcol- e CAP più nei soggetti alcol+; (*iii*) il profilo ormonale non varia in modo significativo, a eccezione dell'aumento previsto dei livelli di GLP-1; (iv) i livelli di IL-18 sono significativamente ridotti, indipendentemente dal consumo di alcol.

Il consumo di alcol è considerato il principale responsabile dello sviluppo di anomalie metaboliche epatiche nelle persone con [22] e senza T2D [23, 24]. I consumatori di alcol sono caratterizzati da un rischio cardiovascolare più elevato [25], con l'astinenza dall'alcol in grado di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare di queste persone [26]. Nel T2D, non è mai stata esplorata l'influenza di un lieve consumo di alcol sugli effetti terapeutici di semaglutide. I nostri dati mostrano che la semaglutide migliora in modo simile il profilo metabolico e riduce gli enzimi epatici nei soggetti con alcol+ e alcol-, suggerendo che una lieve assunzione di alcol non interferisce con l'azione di semaglutide. A differenza di quanto riportato in precedenza, i consumatori di alcol non hanno ridotto ulteriormente la loro assunzione di alcol durante i sei mesi di trattamento con semaglutide, suggerendo cautela nell'estrapolare nella pratica clinica i risultati ottenuti nei modelli preclinici [27, 28] o nei consumatori forti [29]. Recentemente è stata riportata una riduzione del colesterolo LDL a seguito di un trattamento a breve termine con semaglutide iniettivo nei soggetti con T2D [30]; il nostro risultato di una

riduzione significativa dei livelli di colesterolo LDL a seguito del trattamento con semaglutide solo nei non consumatori di alcol, in assenza di variazioni sulle terapie croniche durante i sei mesi di trattamento, merita di essere confermato in studi più ampi.

La sindrome metabolica aumenta il rischio di fibrosi epatica nei consumatori di alcol [31], ed è noto che le iniezioni di semaglutide a basso dosaggio migliorano le ALT e le caratteristiche radiologiche nella MAFLD [32]. La nostra osservazione di una riduzione significativa della rigidità epatica nei soggetti T2D non consumatori di alcol è nuova e probabilmente indica una protezione epatica rafforzata degli agonisti del recettore GLP-1 nei consumatori non alcolisti. Si conferma il ruolo chiave della perdita di peso nel migliorare il CAP [33, 34], un indicatore del contenuto di grasso epatico.

Nella nostra coorte di studio, le concentrazioni plasmatiche di insulina, glucagone e GIP non sono variate dopo semaglutide, rafforzando il concetto che l'efficacia metabolica di questo farmaco è mediata dagli effetti clinici, piuttosto che dai livelli circolanti di questi ormoni. Dobbiamo anche considerare con cautela l'aumento osservato nei livelli di GLP-1, probabilmente dovuto alla grande (94%) omologia strutturale esistente tra il GLP-1 umano nativo e semaglutide, che induce a pensare che ciò che abbiamo misurato sia in gran parte rappresentato dai livelli circolanti del farmaco, che mostra un'emivita molto lunga (> 160 h). A nostra conoscenza, finora non è stato sviluppato alcun kit ELISA in grado di distinguere tra GLP-1 e semaglutide. Tuttavia, tale parametro mostra un'efficacia clinica intrinseca rilevante, essendo il più forte determinante della riduzione del CAP nell'analisi multivariata e non essendo influenzato dalla presenza o dall'assenza di consumo di alcol.

La semaglutide ha dimostrato effetti antinfiammatori in modelli animali di obesità e anomalie metaboliche [35,36,37]; finora non sono disponibili informazioni sugli esseri umani, anche se recentemente è stato avviato uno studio randomizzato su questo tema [38]. Un altro aspetto innovativo del presente studio è quello di valutare per la prima volta l'effetto di semaglutide sulle

citochine e le chemochine pro-infiammatorie circolanti. La semaglutide non modifica i livelli plasmatici di TNFα, MCP-1 e IL-10, mentre è stata osservata una riduzione significativa di IL-18 sia nei soggetti T2D non consumatori che in quelli consumatori di alcol. Le malattie mediate dall'IL-18 coinvolgono più organi e sistemi, in particolare l'iperinfiammazione sistemica, che è coerente con l'amplificazione pleiotropica di diversi percorsi, tra cui l'INFγ; la segnalazione dell'IL-18 controlla l'omeostasi energetica, l'immunità delle isole pancreatiche e l'integrità del fegato durante lo stress nutrizionale [39]. Allo stesso tempo, le osservazioni cliniche implicano l'IL-18 in varie malattie metaboliche, tra cui obesità, T2D e MAFLD [40,41,42]. La riduzione significativa dei livelli sistemici di IL-18 è probabile che partecipi agli effetti antinfiammatori esercitati di semaglutide sul fegato.

7.5 CONCLUSIONE

Dimostriamo qui come, nei soggetti con T2D, la semaglutide eserciti i suoi benefici metabolici, tra cui una riduzione dell'accumulo di grasso epatico e della rigidità epatica, in modo simile nei soggetti non consumatori e consumatori in misura lieve di alcol; per la prima volta nell'uomo viene segnalata una chiara riduzione dell'IL-18.

Dobbiamo riconoscere alcune limitazioni del nostro studio, che risiedono principalmente nella dimensione relativamente piccola della coorte, nella prevalenza di femmine tra i soggetti non consumatori di alcol, nell'uso di marcatori surrogati di steatosi e fibrosi (CAP e LS) piuttosto che di approcci strumentali più sofisticati, come la risonanza magnetica, nel rilevare il miglioramento epatico indotto da semaglutide.

8. OBESITÀ, SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO E INFERTILITÀ: UNA NUOVA STRADA PER GLI AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1

Tratto e tradotto da

Hellas Cena, Luca Chiovato, Rossella E Nappi, *Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 8, August 2020, Pages e2695–e2709.

https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285

Contesto

L'obesità è responsabile di un aumento del rischio di subfecondità e infertilità. Le donne obese mostrano risultati riproduttivi peggiori, indipendentemente dalla modalità di concepimento, e un indice di massa corporea (IMC) più elevato è associato a una prognosi di fertilità peggiore. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una delle principali cause di infertilità e molte donne con PCOS sono anche sovrappeso o obese.

Acquisizione di prove

Lo scopo della presente revisione narrativa è quello di descrivere i meccanismi responsabili dello sviluppo dell'infertilità e della PCOS nelle donne con obesità/sovrappeso, con un'attenzione particolare al ruolo emergente degli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (GLP-1 RA) come opzione terapeutica per le donne obese con PCOS.

Sintesi delle prove

La riduzione del peso rappresenta il fattore più significativo che influenza la fertilità e gli esiti della gravidanza. Le attuali prove sperimentali e cliniche suggeriscono la presenza di un legame fisiopatologico sottostante tra obesità, alterazioni cinetiche del GLP-1 e patogenesi della PCOS. Sulla base dei risultati positivi nei pazienti affetti da obesità, con o senza

diabete, la somministrazione di GLP-1 RA (principalmente liraglutide) da solo o in combinazione con metformina è stata studiata nelle donne con obesità e PCOS. Diversi studi hanno dimostrato una significativa perdita di peso e una riduzione del testosterone, con risultati contrastanti rispetto ai miglioramenti dei parametri di insulino-resistenza e dei modelli mestruali.

Conclusioni

Gli effetti di perdita di peso del GLP-1 RA offrono un'opportunità unica di ampliare le opzioni di trattamento disponibili per le pazienti con PCOS. L'obesità rappresenta una pandemia globale, con profonde conseguenze cliniche, sociali ed economiche, sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. In tutto il mondo, la prevalenza dell'obesità è quasi triplicata dal 1975 e più di 1,9 miliardi di adulti erano in sovrappeso nel 2016, di cui oltre 650 milioni erano obesi (1). L'obesità è una delle principali cause di morte prematura e le sue conseguenze non sono limitate alla popolazione adulta; infatti, 41 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni e oltre 340 milioni di bambini e adolescenti di età compresa tra i 5 e i 19 anni erano in sovrappeso o obesi nel 2016 (1). Date queste tendenze, l'obesità di per sé accorcia l'aspettativa di vita e di salute dell'attuale generazione di bambini rispetto alle generazioni precedenti (2). Le donne in età riproduttiva non sono risparmiate da questa tendenza drammatica; negli Stati Uniti, il 34% delle donne in questa fascia di età è obeso (3). L'obesità è responsabile di un aumento del rischio di subfecondità e infertilità, principalmente in relazione all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO), alla scarsa qualità degli ovociti e all'alterata ricettività endometriale (4, 5). Le donne obese mostrano risultati riproduttivi peggiori, indipendentemente dalla modalità di concepimento, e un indice di massa corporea (IMC) più elevato è associato a una prognosi di fertilità peggiore (6). La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una delle principali cause di infertilità, essendo il disturbo endocrino più comune nelle donne in età riproduttiva. I criteri diagnostici includono l'iperandrogenismo, l'oligo-anovulazione e la morfologia dell'ovaio policistico (7), ma molte donne con PCOS sono anche sovrappeso o obese (8). L'adiposità ha una forte influenza sui diversi fenotipi di PCOS e influisce sulla gestione dei sintomi e sugli esiti

della fertilità (9). L'obiettivo della presente revisione narrativa è quello di descrivere i meccanismi responsabili dello sviluppo dell'infertilità e della PCOS nelle donne con obesità/sovrappeso, con un focus sul ruolo emergente degli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (GLP-1 RA) come opzione terapeutica per le donne obese con PCOS.

8.1 OBESITÀ E FERTILITÀ NELLE DONNE

L'obesità, una componente chiave della sindrome metabolica, esercita un impatto significativo sulla fertilità femminile, principalmente a causa dell'alterazione funzionale dell'asse HPO. L'obesità è spesso associata a livelli circolanti più elevati di insulina, con conseguente aumento della produzione ovarica di androgeni (10). L'eccesso di tessuto adiposo è responsabile dell'aromatizzazione di questi androgeni in estrogeni, portando a un feedback negativo sull'asse HPO e influenzando la produzione di gonadotropine (11). Queste alterazioni sono responsabili della disfunzione ovulatoria e delle anomalie mestruali.

L'iperinsulinemia gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della PCOS, caratterizzata da oligomenorrea e iperandrogenismo. La presenza concomitante di obesità aumenta ulteriormente la resistenza all'insulina e aggrava i sintomi della PCOS (12). D'altra parte, l'aumento della produzione di androgeni nella PCOS causa la deposizione di grasso viscerale, che a sua volta accentua la resistenza all'insulina e l'iperinsulinemia, alimentando ulteriormente questo circolo vizioso (13).

Diversi studi hanno dimostrato che l'obesità è associata a un aumento del tempo necessario per ottenere una gravidanza. Una relazione inversa tra l'aumento del IMC e i rapporti di fecondità è stata dimostrata in 2 grandi coorti di donne danesi che pianificavano gravidanze (4, 14). Da notare che la subfertilità nelle donne obese è presente anche in assenza di disfunzione ovulatoria. La riduzione della fecondità nelle donne obese eumenorroiche è stata documentata in un'ampia coorte statunitense

di oltre 7.000 donne (15). In una coorte olandese di oltre 3.000 donne con cicli normali, la probabilità di concepimento spontaneo diminuiva linearmente con un IMC superiore a 29 kg/m^2. Corretto per i possibili fattori correlati, le donne con un IMC elevato avevano un tasso di gravidanza inferiore del 4% per ogni aumento dell'unità di IMC (5).

Diverse linee di evidenza sostengono un impatto negativo dell'obesità anche sui risultati delle tecniche di riproduzione assistita (ART). Infatti, l'obesità può prolungare la durata dell'induzione dell'ovulazione, aumentare la dose di gonadotropina, diminuire il numero di follicoli maturi e di ovociti prelevati e aumentare il tasso di cancellazione del ciclo (16). Inoltre, l'obesità può avere un impatto negativo sulla qualità degli ovociti e degli embrioni. Pertanto, i tassi di fecondazione, trasferimento di embrioni, impianto e gravidanza sono stati spesso riportati come bassi in relazione alle categorie di IMC (6, 13). Inoltre, l'obesità può rendere più difficili le procedure di prelievo degli ovociti e di trasferimento degli embrioni (6). Infine, diversi studi hanno indicato un aumento del rischio di aborto spontaneo nelle donne obese durante i cicli ART. Una meta-analisi di questi studi ha mostrato che le donne con IMC ≥25 kg/m^2 avevano probabilità significativamente più elevate di aborto spontaneo, indipendentemente dal metodo di concepimento (OR 1,67; 95% CI, 1,25-2,25) (17).

L'idea che gli estremi dell'IMC materno possano ridurre i tassi di successo degli interventi di fertilità e aumentare la morbilità materno-fetale ha spinto molti fornitori a stabilire dei limiti di IMC per il trattamento della fertilità (18, 19).

8.1.1 SINDROME METABOLICA E INFERTILITÀ

L'obesità è spesso associata a intolleranza al glucosio, resistenza all'insulina, dislipidemia e ipertensione. Il raggruppamento di questi fattori di rischio viene solitamente definito sindrome metabolica (20). Molte delle anomalie della sindrome metabolica si sovrappongono a quelle della PCOS e si ipotizza che entrambe

le condizioni possano condividere la stessa patogenesi, ossia l'iperinsulinemia e l'intolleranza al glucosio (20). Un legame tra PCOS e sindrome metabolica è stato documentato in diversi studi (21-23), con una prevalenza di sindrome metabolica tra le donne con PCOS compresa tra il 33% e il 46%.

Oltre all'impatto negativo dell'obesità e della resistenza all'insulina sulla fertilità femminile, i disturbi metabolici possono influire direttamente o indirettamente sulla fertilità delle donne, influenzando la funzione ipofisaria-ipotalamica o la funzione ovarica. In particolare, sia il diabete mellito di tipo 1 che quello di tipo 2 sono stati associati a effetti indesiderati sull'asse riproduttivo femminile. Gli individui con DM e amenorrea primaria e secondaria presentano bassi livelli di estradiolo (24), ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo stimolante (FSH), che sono stati per lo più associati a una mancanza di secrezione residua di insulina (25) e a uno scarso controllo metabolico (26). Inoltre, l'effetto "glucotossico" dell'iperglicemia cronica sui neuroni dell'ipotalamo può essere responsabile della ridotta risposta dell'ormone LH agli stimoli dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) (27).

L'iperglicemia influisce anche sulla funzione ovarica nelle donne. Livelli elevati di glucosio nel sangue innescano la resistenza periferica all'insulina. Inoltre, l'iperglicemia può influire sulla funzione ovarica attraverso l'accumulo di prodotti di glicazione avanzata (27, 28). Nel complesso, i nutrienti, soprattutto la disponibilità di glucosio, sono regolatori metabolici cruciali della funzione riproduttiva (29, 30).

Il DM di tipo 1 è associato a un minor numero di gravidanze e di nati vivi (31). Tuttavia, gli studi che valutano i trattamenti di fertilità nelle donne con diabete mostrano che il raggiungimento di un controllo metabolico ottimale è il fattore chiave per garantire una gravidanza di successo (24). Inoltre, i trattamenti di fecondazione in vitro nelle donne con DM di tipo 1 e controllo metabolico ottimale producono risultati simili a quelli delle donne non diabetiche (26).

Oltre all'insulino-resistenza e all'iperglicemia, è stato suggerito che anche la dislipidemia, componente tipica della sindrome metabolica, abbia effetti negativi sulla fertilità e sulla gravidanza (32). Una recente metanalisi ha documentato che le donne infertili avevano un IMC statisticamente significativo più alto, un aumento del colesterolo totale, del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) e dei trigliceridi rispetto alle donne fertili (33). Un'analisi di sottogruppo ha rivelato che il colesterolo totale, il colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL), il glucosio a digiuno e l'insulina a digiuno erano aumentati solo nelle donne con PCOS rispetto alle donne fertili, mentre l'IMC, i trigliceridi e il colesterolo LDL erano significativamente aumentati nelle donne con qualsiasi causa di infertilità rispetto alle donne fertili. Tuttavia, la relazione causale tra la dislipidemia e l'infertilità resta da dimostrare.

8.1.2 LA RIDUZIONE DEL PESO COME OBIETTIVO DI TRATTAMENTO NELLE DONNE CON PCOS O INFERTILITÀ

Considerando l'impatto dell'obesità e dei disturbi metabolici sulla fertilità, sembra ragionevole supporre che la riduzione del peso possa apportare dei benefici. La letteratura esistente sull'effetto della perdita di peso nelle donne obese che desiderano il concepimento è mista. In uno studio su 67 donne sterili anovulatorie obese sottoposte a un programma di perdita di peso di 6 mesi, le partecipanti hanno perso in media 10 kg e la funzione ovulatoria è stata ripristinata in 60 donne (90%), di cui 52 (78%) hanno concepito con un tasso di aborto spontaneo del 18% (34).

In una coorte di 170 donne sottoposte a fecondazione in vitro (FIV), la perdita di peso a breve termine è stata associata a una maggiore percentuale di ovociti metafasici II recuperati (35). Questa associazione era più forte tra le donne con sovrappeso o obesità al basale. Tuttavia, la perdita di peso a breve termine non era correlata al test β-hCG positivo, alla gravidanza clinica o al tasso di nati vivi (LBR) (35). Un altro studio di coorte retrospettivo ha coinvolto 52 donne sovrappeso o obese con infertilità, che

sono state indirizzate alla consulenza per la perdita di peso. Le pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di una perdita di peso del 10% avevano tassi di concepimento e LBR significativamente più elevati (36).

In uno studio che ha coinvolto 49 donne con obesità che si stavano sottoponendo a un trattamento di fertilità, le partecipanti sono state randomizzate a un intervento intensivo di 12 settimane sullo stile di vita o a un gruppo di controllo. Le donne assegnate al gruppo di intervento hanno ottenuto una perdita di peso media di 6,6 kg e un LBR significativamente più alto rispetto al gruppo di controllo (44% vs 14%); hanno anche richiesto meno cicli di trattamento (2 vs 4) (37).

In un ampio studio randomizzato, 290 donne sono state assegnate a un programma di intervento sullo stile di vita di 6 mesi prima di 18 mesi di trattamento dell'infertilità (gruppo di intervento) e 287 sono state assegnate a un trattamento di infertilità immediato per 24 mesi (gruppo di controllo) (38). Nel gruppo di intervento è stato documentato un tasso di interruzione del 21,8%. La perdita media di peso nel gruppo di intervento è stata di 4,4 kg, con il 43% che ha raggiunto l'obiettivo di una perdita di peso del 5%. All'analisi intention-to-treat, l'esito primario, rappresentato dal parto vaginale di un figlio unico sano a termine entro 24 mesi dalla randomizzazione, si è verificato nel 27,1% delle donne del gruppo di intervento e nel 35,2% di quelle del gruppo di controllo.

Nonostante questi risultati contrastanti, va sottolineato che la perdita di peso prima del concepimento nelle donne con obesità può ridurre i rischi associati alla gravidanza (39).

In alcuni studi è stato valutato anche l'effetto della perdita di peso nelle donne obese con PCOS. In uno studio clinico, 149 donne con eccesso di peso e PCOS sono state randomizzate a 16 settimane di trattamento con pillole contraccettive orali (OCP), intervento sullo stile di vita con farmaci per la perdita di peso (sibutramina o orlistat), o a una combinazione di OCP e intervento sullo stile di vita (40). Dopo l'intervento preconcezionale, le donne sono state sottoposte a induzione dell'ovulazione stan-

dardizzata con clomifene citrato e rapporti sessuali temporizzati per 4 cicli. Una perdita di peso >6% è stata documentata sia nella coorte con lo stile di vita che in quella combinata, associata a tassi più elevati di ovulazione rispetto alla coorte con OCP. Sebbene lo studio non fosse alimentato per rilevare una differenza nell'LBR, è stata documentata una tendenza al beneficio con l'uso dell'intervento sullo stile di vita (40).

In un'analisi secondaria di 2 studi randomizzati su donne infertili con eccesso di peso e con PCOS, il trattamento immediato con induzione dell'ovulazione è stato confrontato con il trattamento ritardato dopo un intervento sullo stile di vita e la perdita di peso (41). L'analisi ha mostrato un miglioramento dell'ovulazione e dei nati vivi con una terapia di fertilità ritardata preceduta da una modifica dello stile di vita, rispetto alla terapia immediata con clomifene. Sebbene la terapia di prima linea per la PCOS sia la perdita di peso incentrata sulla dieta e sull'esercizio fisico regolare, è noto che le donne obese con PCOS spesso non riescono a seguire la dieta e rivelano una scarsa aderenza ai comportamenti alimentari. Pertanto, le modifiche dietetiche mirate alla perdita di peso, da sole, di solito non sono in grado di determinare una perdita di peso sostenibile, con risultati minimi sugli esiti metabolici e riproduttivi (42).

8.2 RUOLO DELL'ASSE INTESTINO-CERVELLO NELLA PCOS

L'intestino, il cervello e il metabolismo sono altamente interconnessi nell'obesità e nel DM, così come nella PCOS (43).

Il sistema nervoso centrale regola finemente l'assunzione di cibo; tuttavia, anche gli ormoni gastrointestinali e altre interazioni complesse influenzano il comportamento alimentare. Infatti, gli ormoni intestinali e l'asse intestino-cervello hanno diversi ruoli nella regolazione del metabolismo del carburante corporeo (44). I peptidi orexigenici e anoressigenici secreti principalmente nell'intestino producono segnali a breve termine sullo stato energetico del corpo, mentre le informazioni sulle riserve energetiche

a lungo termine sono fornite dai livelli sierici di leptina derivata dagli adipociti (45).

La presenza di obesità e resistenza all'insulina nelle donne con PCOS ha spinto a indagare sulle interazioni neuroendocrine sottostanti (46). In particolare, il livello di peptidi periferici nelle donne con PCOS è stato ampiamente studiato. I livelli sierici dei peptidi orexigenici aumentano prima dei pasti per promuovere l'attività alimentare e diminuiscono dopo l'assunzione di cibo (47). La grelina è il tipico peptide orexigenico periferico. Il consumo di cibo aumenta i livelli di peptidi anoressizzanti come la colecistochinina (CCK), per interrompere l'assunzione di cibo, e il GLP-1 e il peptide YY (PYY), per regolare i periodi tra i pasti (47).

I peptidi gastrointestinali e i segnali di adiposità regolano l'appetito attraverso effetti locali e centrali (47).

Resta da stabilire se le donne con PCOS soffrano di un'alterazione dell'appetito e della sazietà, così come il ruolo degli ormoni gastrointestinali nella gestione del peso.

Nei soggetti con obesità, i livelli sierici di grelina sono più bassi rispetto ai soggetti magri e si osserva un aumento dei livelli di grelina dopo la perdita di peso (48-50). Un aumento dei livelli di leptina e di insulina è stato ritenuto responsabile della diminuzione dei livelli di grelina nei soggetti con obesità; è stato anche suggerito che questa alterazione potrebbe rappresentare un adattamento fisiologico dell'organismo all'obesità, una volta raggiunto un bilancio energetico positivo (48, 49). Da notare che la soppressione della grelina, solitamente riscontrata nei soggetti magri dopo il consumo di un pasto, non si riscontra nei soggetti con obesità (48). L'incapacità dell'assunzione di cibo di sopprimere i livelli di grelina può contribuire alla patogenesi dell'obesità.

In letteratura sono disponibili risultati diversi sui livelli di grelina nelle donne con PCOS. Una metanalisi di diversi studi suggerisce che i livelli di grelina a digiuno sono più bassi nella PCOS; tuttavia, è stata documentata una significativa eterogeneità tra gli studi inclusi (51). I dati disponibili suggeriscono anche una soppressione attenuata o nessun cambiamento dei

livelli di grelina stimolata nella PCOS rispetto alle donne sane con IMC corrispondente. I livelli di grelina sono risultati inversamente correlati ai parametri di iperandrogenismo, ai livelli di insulina e all'insulino-resistenza (43).

Tra i peptidi gastrointestinali, grande attenzione è stata dedicata al GLP-1, un membro degli ormoni incretini insieme al peptide inibitore gastrico (GIP) (52). Gli ormoni incretinici sono secreti nell'intestino dopo l'assunzione di cibo ed esercitano effetti insulinotropici (52). Il GLP-1 è sintetizzato dalle cellule L nell'intestino tenue distale e viene secreto in risposta all'assunzione di cibo. Gli effetti anoressizzanti del GLP-1 sono mediati dal nervo vago, che fornisce la comunicazione tra il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (53, 54). In seguito alla distensione gastrica, la stimolazione dei meccanorecettori genera segnali di sazietà, che vengono condotti al cervello tramite i nervi vagali (55). Il GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale sia negli individui sani e magri che nei soggetti con obesità o DM di tipo 2 (55).

Le afferenze vagali, tuttavia, non sono l'unico ingresso del segnale GLP-1 al sistema nervoso centrale, in quanto tutte le aree del sistema nervoso centrale prive di barriera emato-encefalica mostrano alte densità di recettori GLP-1 (56). Quindi, l'attivazione dei percorsi centrali coinvolti nella regolazione dell'appetito da parte del GLP-1 periferico può avvenire attraverso il nervo vago, così come direttamente attraverso l'area postrema e l'eminenza mediana (57). Le prove di una relazione tra obesità e livelli di GLP-1 sono contrastanti, con alcuni studi che mostrano una diminuzione dei livelli di GLP-1 (58-61) e altri che mostrano un aumento del GLP-1 basale o nessun cambiamento significativo (62). Alcuni studi hanno anche mostrato che i livelli di GLP-1 stimolati dai pasti erano più bassi nei soggetti con obesità rispetto ai soggetti magri (63-65).

La secrezione di GLP-1 dopo il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) è stata valutata in un gruppo di donne PCOS magre e tolleranti al glucosio, rispetto a donne sane corrispondenti per età e IMC (66). Lo studio ha documentato che i livelli

di GLP-1 attivo avevano un modello significativamente diverso in funzione del tempo nella PCOS ($P < 0,002$ per l'interazione PCOS vs. tempo). Le concentrazioni di GLP-1 erano simili nella PCOS e nei controlli nella fase iniziale dell'OGTT e poi raggiungevano livelli significativamente più bassi nella PCOS rispetto ai controlli a 180 minuti ($P < 0,05$). Questi risultati suggeriscono che le basse concentrazioni di GLP-1 attivo nella fase finale durante l'OGTT potrebbero essere utilizzate come marcatore precoce di uno stato prediabetico nelle donne PCOS.

L'alta prevalenza di DM di tipo 2 nella PCOS ha fatto nascere l'ipotesi che la secrezione di GLP-1 possa essere alterata in questa condizione. Tuttavia, le donne con obesità e PCOS apparentemente non differiscono dai controlli con obesità in termini di livelli di GLP-1 basali e stimolati, anche se i risultati sono alquanto eterogenei e non conclusivi (43).

Per ciò che concerne il ruolo di altri peptidi gastrointestinali nelle donne con PCOS, i risultati sono contrastanti per quanto riguarda la secrezione di GIP, mentre i livelli basali e stimolati dal pasto di CCK sono risultati simili nelle donne con PCOS rispetto ai controlli con IMC corrispondente (67, 68). Anche i livelli di PYY basali e postprandiali simili nelle donne con PCOS rispetto alle donne sane con IMC corrispondente sono stati spesso riportati (67-70).

8.2.1 EFFETTI ENDOCRINI E METABOLICI DEI GLP-1 RA

È stato dimostrato che la riduzione del peso corporeo migliora l'iperandrogenismo, la funzione riproduttiva e i parametri metabolici come l'iperlipidemia e il controllo glicemico, nonché l'ipertensione, nelle donne con PCOS (71-73). La disponibilità di GLP-1 RA offre un'opportunità unica per affrontare contemporaneamente l'eccesso di peso corporeo e l'iperglicemia. I GLP-1 RA sono una classe di farmaci che abbassano il glucosio con attività incretino-mimetica, approvati per il trattamento del DM di tipo 2. Una descrizione completa dei meccanismi d'azione dei GLP-1 RA non rientra nell'ambito di questa revisione e può es-

sere trovata altrove (74). Nei soggetti con DM, l'uso di GLP-1 RA è associato a una riduzione significativa dell'emoglobina glicata, a una perdita di peso, a una modesta diminuzione della pressione sanguigna e a un miglioramento dell'iperlipidemia (75, 76). Recenti studi sugli esiti cardiovascolari hanno dimostrato che alcuni GLP-1 RA, come liraglutide e semaglutide, riducono il tasso di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con DM di tipo 2 (77, 78).

La liraglutide sottocutanea 3 mg una volta al giorno è indicata come coadiuvante di una dieta a ridotto contenuto energetico e di una maggiore attività fisica per la gestione cronica del peso corporeo negli adulti con un IMC ≥30 kg/m^2 o un IMC ≥27 kg/m^2 e almeno una comorbilità correlata al peso, tra cui ipertensione, dislipidemia, DM di tipo 2 o apnea ostruttiva del sonno.

L'efficacia dell'iniezione sottocutanea di liraglutide una volta al giorno per la gestione cronica del peso negli adulti è stata stabilita in 5 studi randomizzati multicentrici di fase 3 su larga scala (Tabella 1) (79-84). Quattro di questi studi facevano parte del programma Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals (SCALE).

Studio	Caratteristiche dei partecipanti	Numero randomizzato	Durata dello studio	Risultati per liraglutide 3,0 mg vs placebo	Effetti collaterali per liraglutide 3.0 mg vs placebo	Tasso di abbandono
Astrup A et al (79)	76% donne peso corporeo stabile, IMC ≥30 kg/m^2 e ≤40 kg/m^2	Liraglutide 1,2 mg (N = 95) Liraglutide 1,8 mg (N = 90) Liraglutide 2,4 mg (N = 93) Liraglutide 3,0 mg (N = 93) Orlistat (N = 95) Placebo (N = 98)	20 settimane	Peso corporeo: -4,4 kg (95% CI, da -6,0 a -2,9 kg, P <0,0001); ≥5% di perdita di peso corporeo: 76,1% vs placebo 29,6% (P <0,0001); ≥10% di perdita di peso corporeo: 28,3% vs placebo 2,0%.	Nausea (47,3% vs 5,1%) Diarrea (12,9% vs 7,1%) Vomito (11,8% vs 2,0%) Stanchezza (10,8% vs 2,0%) Gastroenterite (7,5% vs 3,1%)	16.3%

Astrup A et al (80) Estensione di 2 anni di (79)	76% donne peso corporeo stabile, IMC ≥30 kg/m^2 e ≤40 kg/m^2	Liraglutide 1,2 mg (N = 95) Liraglutide 1,8 mg (N = 90) Liraglutide 2,4 mg (N = 93) Liraglutide 3,0 mg (N = 93) Orlistat (N = 95) Placebo (N = 98)	2 anni	Peso corporeo: -5,8 kg (95% CI, da -8,0 a -3,7 kg, P ≤0,001); perdita di peso corporeo ≥5%: 73% vs placebo 28% (P ≤0,001); ≥10% di perdita di peso corporeo: 37% vs placebo 10% (P ≤0,001).	Nausea (48,4% vs 7,1%) Gastroenterite (23,7% vs 13,3%) Influenza (23,7% vs 10,2%) Costipazione (18,3% vs 12,2%) Diarrea (15,1% vs 10,2%) URI (14,0% vs 9,2%) Stanchezza (14,0% vs 8,2%) Vomito (12,9% vs 2,0%)	23.8%
Wadden et al (81) SCALE Maintenance	81% donne, peso corporeo stabile, IMC ≥30 kg/m2 o ≥27 kg/m2 con dislipidemia o ipertensione, perdita ≥5% del peso corporeo iniziale nel periodo run-in della dieta a basso contenuto calorico (4-12 settimane).	Liraglutide 3,0 mg (N = 212) Placebo (N = 210)	56 settimane	Peso corporeo: -5,9 kg (95% CI, da -7,3 a -4,4 kg, P <0,0001); Peso corporeo: -6,1% (95% CI, da -7,5 a -4,6%, P <0,0001); perdita di peso corporeo ≥5%: 50,5% vs placebo 21,8% (P <0,0001); perdita di peso corporeo ≥10%: 26,1% vs placebo 6,3% (P <0,0001); mantenimento della perdita di peso ≥5% in run-in: 81,4% vs placebo 48,9% (P <0,0001).	Nausea (47,6% vs 17,1%) Costipazione (26,9% vs 12,4%) Diarrea (17,9% vs 12,4%) Vomito (16,5% vs 2,4%) Diminuzione dell'appetito (9,9% vs 1,4%) Dispepsia (9,4% vs 1,9%) Affaticamento (8,0% vs 5,2%) Dolore addominale (6,6% vs 1,4%) Ipoglicemia (5,2% vs 2,4%)	27.7%
Pi-Sunyer et al (82) SCALE Obesity and prediabetes	78% donne, peso corporeo stabile, IMC ≥30 kg/m^2 o ≥27 kg/m^2 con dislipidemia o ipertensione	Liraglutide 3,0 mg (N = 2487) Placebo (N = 1244)	56 settimane	Peso corporeo: -5,6 kg (95% CI, da -6,0 a -5,1 kg, P <0,0001); Peso corporeo: -5,4% (95% CI, da -5,8 a -5,0%, P <0,001); perdita di peso corporeo ≥5%: 63,2% vs placebo 27,1% (P <0,001); ≥10% di perdita di peso corporeo: 33,1% vs placebo 10,6% (P <0,001).	Nausea (40,2% vs 14,7%) Diarrea (20,9% vs 9,3%) Costipazione (20,0% vs 8,7%) Vomito (16,3% vs 4,1%) Diminuzione dell'appetito (10,8% vs 3,1%) Dispepsia (9,5% vs 3,1%)	30.6%

Davies et al (83) SCALE Diabetes	50% donne, peso corporeo stabile, IMC ≥27 kg/m^2, diabete di tipo 2 (HbA1c 7,0%-10,0%) trattato con dieta ed esercizio fisico da solo o in combinazione con 1-3 agenti orali che abbassano il glucosio	Liraglutide 3,0 mg (N = 423) Liraglutide 1,8 mg (N = 211) Placebo (N = 212)	56 settimane	Peso corporeo: -4,2 kg; Peso corporeo: -4,0 % (95% CI, da -5,1 a -2,9%, P <0,001); ≥5% di perdita di peso corporeo: 54,3% contro placebo 21,4% (P <0,001); ≥10% di perdita di peso corporeo: 25,2% contro placebo 6,7% (P <0,001).	Ipoglicemia[a] (44,5% vs 27,4%) Nausea (32,7% vs 13,7%) Diarrea (25,6% vs 12,7%) Costipazione (16,1% vs 6,1%) Vomito (15,6% vs 5,7%) Dispepsia (11,1% vs 2,4%) Distensione addominale (6,2% vs 1,4%) Dolore addominale (6,2% vs 4,2%)	25.8%
Blackman et al (84) SCALE Sleep Apnea	28% donne, peso corporeo stabile, IMC ≥30 kg/m^2, OSA da moderata a grave, non vuole o non può usare la CPAP.	Liraglutide 3,0 mg (N = 180) Placebo (N = 179)	32 settimane	Peso corporeo: -4,9 kg (95% CI, da -6,2 a -3,7 kg, P <0,0001); Peso corporeo: -4,2% (95% CI, da -5,2 a -3,1%, P <0,0001); perdita di peso corporeo ≥5%: 46,4% vs placebo 18,1% (P <0,0001); ≥10% di perdita di peso corporeo: 22,4% vs placebo 1,5% (P <0,0001).	Nausea (26,7% vs 6,7%) Diarrea (16,5% vs 7,8%) Costipazione (11,9% vs 3,4%) Dispepsia (8,5% vs 0,1,1%) Vomito (7,4% vs 2,8%) GERD (5,7% vs 0,6%)	23.1%

Tabella 1. Caratteristiche degli RCT che esplorano il ruolo dell'iniezione sottocutanea di liraglutide per la gestione cronica del peso negli adulti. [a] Definizione dell'American Diabetes Association. Abbreviazioni: IMC, indice di massa corporea; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; OSA, apnea ostruttiva del sonno; RCT, studio randomizzato controllato; URI, infezione delle vie respiratorie superiori.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 20 settimane, con comparatore orlistat in aperto, 564 persone sono state assegnate in modo casuale a una delle 4 dosi di liraglutide (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg) o al placebo somministrato una volta al giorno per via sottocutanea, oppure a orlistat (120 mg) 3 volte al giorno per via orale (79). La perdita

media di peso con liraglutide da 1,2 a 3,0 mg è stata di 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg e 7,2 kg rispetto a 2,8 kg con placebo e 4,1 kg con orlistat. Un numero maggiore di individui (76%) ha perso più del 5% di peso con liraglutide 3,0 mg rispetto al placebo (30%) o all'orlistat (44%). La liraglutide ha ridotto la pressione sanguigna a tutte le dosi e ha ridotto la prevalenza del prediabete (riduzione dell'84%-96%) con 1,8-3,0 mg al giorno (79). I benefici di liraglutide sul peso corporeo e sui fattori di rischio cardiovascolare sono stati mantenuti per 2 anni (80).

In uno studio randomizzato di fase 3, i partecipanti con sovrappeso/obesità che avevano perso ≥ 5% del peso iniziale durante il run-in di dieta ipocalorica sono stati assegnati in modo casuale a liraglutide 3,0 mg al giorno o a placebo per 56 settimane (81). I partecipanti hanno perso una media del 6,0% del loro peso durante il run-in. Dalla randomizzazione alla settimana 56, il peso è diminuito di un ulteriore 6,2% medio con liraglutide e dello 0,2% con placebo. Più partecipanti che hanno ricevuto liraglutide (81,4%) hanno mantenuto la perdita di peso ≥5% durante il run-in, rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo (48,9%), e il 50,5% contro il 21,8% dei partecipanti ha perso ≥5% del peso di randomizzazione.

Un ampio studio di 56 settimane, in doppio cieco, ha coinvolto 3731 pazienti senza DM di tipo 2 e con un IMC ≥30 o ≥27 se presentavano dislipidemia o ipertensione trattata o non trattata (82). I pazienti sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 2:1, a ricevere iniezioni sottocutanee una volta al giorno di 3,0 mg di liraglutide o di placebo. Alla settimana 56, i pazienti del gruppo liraglutide avevano perso una media di 8,4 ± 7,3 kg di peso corporeo, mentre quelli del gruppo placebo avevano perso una media di 2,8 ± 6,5 kg. Il 63,2% dei pazienti del gruppo liraglutide, rispetto al 27,1% del gruppo placebo, ha perso almeno il 5% del peso corporeo, mentre il 33,1% e il 10,6%, rispettivamente, hanno perso più del 10% del peso corporeo.

In uno studio di 56 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, 846 pazienti con sovrappeso o obesità e DM di tipo 2 sono stati randomizzati in un rapporto 2:1:1 a liraglutide 3 mg,

liraglutide 1,8 mg o placebo, tutti come aggiunta all'assunzione di 500 kcal/giorno in meno rispetto a quanto richiesto per il mantenimento del peso e all'aumento dell'attività fisica (≥150 min/settimana) (83). La perdita di peso è stata del 6,0% (6,4 kg) con liraglutide (dose da 3,0 mg), del 4,7% (5,0 kg) con liraglutide (dose da 1,8 mg) e del 2,0% (2,2 kg) con placebo. Una perdita di peso ≥5% si è verificata nel 54,3% con liraglutide 3,0 mg e nel 40,4% con liraglutide 1,8 mg rispetto al 21,4% con placebo. La perdita di peso >10% si è verificata nel 25,2% con liraglutide 3,0 mg e nel 15,9% con liraglutide 1,8 mg rispetto al 6,7% con il placebo.

Infine, uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 32 settimane, ha esaminato se liraglutide 3,0 mg riducesse la gravità dell'apnea ostruttiva del sonno (OSA) rispetto al placebo in soggetti con obesità e senza diabete (84). Lo studio ha documentato una riduzione significativa della gravità dell'OSA, misurata con l'indice di apnea-ipopnea (AHI), nel gruppo liraglutide rispetto al placebo. La liraglutide ha prodotto una maggiore perdita di peso percentuale media rispetto al placebo (-5,7% vs -1,6%). È stata documentata anche un'associazione statisticamente significativa tra il grado di perdita di peso e il miglioramento degli endpoint dell'OSA.

Una recente metanalisi di questi studi ha mostrato che il trattamento con liraglutide ha prodotto una diminuzione media del peso corporeo di 5,25 kg (95% CI, da -6,17 a -4,32), rispetto al placebo (85).

Recentemente, l'uso dei GLP-1 RA è stato esteso ad altre condizioni, come la PCOS.

8.3 LIRAGLUTIDE NELLA PCOS

8.3.1 EFFETTI DEL GLP1-RA SUGLI ENDPOINT METABOLICI

Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento a breve termine con GLP-1 RA, sia come monoterapia che in combinazio-

ne con la metformina, produce una perdita di peso significativa e cambiamenti metabolici positivi nelle donne con sovrappeso o obesità e PCOS. Gli studi clinici sui GLP-1 RA nelle donne obese/sovrappeso con PCOS sono riassunti nella Tabella 2. La maggior parte delle prove si riferisce all'uso di GLP-1 RA nelle donne con sovrappeso o obesità e PCOS, nonché all'uso di liraglutide in pazienti precedentemente trattate con metformina. Oltre a un effetto rilevante sul peso, alcuni studi hanno documentato ulteriori effetti benefici sui livelli di androgeni e sui parametri metabolici (86, 87).

Studio	Caratteristiche dei partecipanti	Bracci di studio	Durata dello studio	Risultato primario	Altri risultati	Perdita di peso corporeo (kg)	Cambiamenti metabolici	Modello mestruale/ altro	Tasso di abbandono
Elkind-Hirsch et al (86)	Donne in sovrappeso (IMC >27), insulino-resistenti, oligovulatorie. Età 18-40 anni. PCOS diagnosticata secondo una modifica dei criteri di Rotterdam 2003.	1) MET:1000 mg bid (n = 14) 2) EXE (10 µg bid) (n = 14) 3) MET 1000 mg bid + EX 10 µg bid (n = 14)	24 settimane	Frequenza mestruale	Tasso di ovulazione Azione dell'insulina FAI Marcatori infiammatori	1) -1.6 ± 0.2 2) -3.2 ± 0.1 3) -6.0 ± 0.5	Il FAI si è ridotto e la sensibilità all'insulina è migliorata nel braccio di combinazione.	Terapia combinata superiore a EX o MET (mestruazioni e ovulazione)	30%
Rasmussen et al (87)	Donne sovrappeso o obese, pretrattate con MET per almeno 6 mesi. PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam.	Aggiunta di LIRA 1,2-1,8 mg (n = 84)	Media di 27,8 settimane	Perdita di peso	-	-9,0 (95% CI, 7,8-10,1)	Diminuzione media dell'IMC di 3,2 kg/ m2 Perdita di peso >5% e >10% nell'81,7% e 32,9% dei pazienti, rispettivamente.		20.0%

Kahal et al (88)	Donne obese (IMC 30-45) Età 18-45 anni Controlli sani. PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam.	LIRA:1,8 mg (19 donne obese con PCOS e 17 controlli)	6 mesi	Marcatori di rischio CV	Perdita di peso	PCOS: -3,0 ± 4,2 Controlli: -3.8 ± 3.0	HOMA-IR, hsCRP, marcatori di adesione endoteliale significativamente e ugualmente ridotti in entrambi i gruppi Nessun cambiamento nel cIMT.		30.6%
Jensterle et al (89)	Donne obese (IMC ≥30) Età ≥18 anni, premenopausa. PCOS diagnosticata secondo i criteri ASRM-ESHRE Rotterdam.	1) MET:1000 mg bid (n = 14) 2) LIRA 1,2 mg (n = 14) 3) ROF 500 mg qd (n = 14)	12 settimane	Perdita di peso	Cambiamenti ormonali e metabolici	1) -0.8 ± 1.0 2) -3.1 ± 3.5 3) -2.1 ± 2.0	Riduzione del FAI nel braccio ROF; diminuzione del grasso viscerale nel braccio LIRA. L'HOMA-IR è diminuito in tutti i bracci di trattamento. LIRA è superiore al MET nella riduzione del glucosio a 120 minuti di OGTT.	La frequenza mestruale è aumentata con tutti i trattamenti.	8.9%
Frøssing et al (90)	Donne con IMC >25 e/o resistenza all'insulina PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam	1) LIRA 1,8 mg OD s.c. (n = 48) 2) Placebo (n = 24)	26 settimane	Grasso epatico IVA Prevalenza di NAFLD	Variazione di peso OGTT, SHBG, testosterone	1) -5.2 ± 0.7 2) +0.2 ± 0.9	LIRA ha ridotto il contenuto di grasso epatico del 44%, l'IVA del 18% e la prevalenza della NAFLD di due terzi. Con LIRA, i livelli di SHBG sono aumentati del 19% e il testosterone libero è diminuito del 19%.		28%

Jensterle Sever et al (91)	Donne obese (IMC ≥30), non diabetiche, che avevano perso ≥5% di peso corporeo durante il pretrattamento con MET per almeno 6 mesi. Età >18 anni. PCOS diagnosticata secondo i criteri NICHD.	1) MET: 1000 mg BID (n = 14) 2) LIRA: 1,2 mg OD s.c. (n = 11) 3) MET 1000 mg BID + LIRA 1,2 mg QD s.c.(n = 11)	12 settimane	Perdita di peso	Composizione corporea IR	1) -1.2 ± 1.4 2) -3.8 ± 3.7 3) -6.5 ± 2.8	Non ci sono stati cambiamenti importanti nel glucosio a digiuno, nell'insulina e nell'insulina durante l'OGTT. Il valore del glucosio dopo 120 minuti durante l'OGTT si è ridotto significativamente nel braccio di combinazione rispetto al MET.	Nessun cambiamento significativo nel modello mestruale.	10%
Jensterle et al (92)	Donne obese (IMC ≥30) con PCOS di nuova diagnosi. Età ≥18 anni, premenopausa. PCOS diagnosticata secondo i criteri NICHD.	1) MET: 1000 mg bid/giorno (n = 14) 2) LIRA 1,2 mg (n = 14)	12 settimane	Perdita di peso	Composizione corporea IR	1) -2.3 2) -3,0 LIRA superiore nell'IR grave (riduzione dell'IMC 2,13 vs 0,62 kg/m)^2	Diminuzione del testosterone totale in MET Aumento dell'LH in LIRA		12.5%
Jensterle et al (94)	Donne obese (IMC ≥30) Età ≥18 anni, premenopausa PCOS diagnosticata secondo i criteri ASRM-ESHRE Rotterdam	1) MET 1000 mg BID + LIRA 1,3 mg OD s.c. (n = 15) 2) LIRA 3 mg OD s.c. (n = 15)	12 settimane	Perdita di peso	Cambiamenti metabolici e ormonali	1)-3.6 ± 2.5 2)-6.3 ± 3.7	Entrambi gli interventi hanno determinato una diminuzione significativa dei livelli di glucosio post-OGTT. La terapia combinata ha ridotto significativamente il testosterone totale		6.7%

Nylander et al (96).	Donne in sovrappeso (IMC ≥25) e/o con resistenza all'insulina Età ≥18 anni PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam	1) LIRA 1,8 mg (n = 44) 2) Placebo (n = 21)	26 settimane	Schema di sanguinamento	Livelli di AMH, ormoni sessuali e gonadotropine, morfologia ovarica	LIRA vs Placebo: -5,2 (95% CI, 3,0-7,5)	Nel gruppo LIRA, la SHBG è aumentata e il testosterone libero è diminuito. Il volume ovarico è diminuito con LIRA rispetto al placebo.	Il rapporto di sanguinamento è migliorato significativamente con LIRA rispetto al placebo.	9.7%
Salamun et al (97)	Donne infertili, obese (IMC ≥30) Età ≤38 anni, primo o secondo tentativo di FIVET PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam rivisti	1) MET 1000 mg bid (n = 14) 2) MET 1000 mg bid + LIRA 1,3 mg QD s.c. (n = 14)	12 settimane	Tasso di gravidanza FIVET	Variazione di peso	1) -7.0 ± 6.0 2) -7.5 ± 3.9		Il tasso di gravidanza per trasferimento di embrioni è significativamente più alto con la terapia combinata (85,7%) rispetto alla MET (28,6%).	18%
Liu et al (98).	Donne in sovrappeso o obese (IMC ≥24) Età 18-40 anni PCOS diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam	1) MET: 1000 mg bid (n = 88) 2) EXE: 10 µg BID (n = 88)	12 settimane; dopo 12 settimane tutti i pazienti sono stati trattati con la sola MET per altre 12 settimane.	Perdita di peso	Massa grassa, livelli ormonali, resistenza all'insulina, profilo lipidico, marker infiammatori, frequenza mestruale e tasso di gravidanza.	1) -2.28 ± 0.55 2) -4.29 ± 1.29	Diminuzione della massa grassa androide% e della massa grassa totale% con EXE, ma non con MET. Maggiore diminuzione dei livelli di HOMA-IR e di insulina con EXE rispetto a MET. I livelli di HsCRP sono diminuiti significativamente solo nel gruppo EXE.	La frequenza mestruale è aumentata in modo significativo in entrambi i gruppi. Tasso di gravidanza naturale significativamente più alto dopo il trattamento EXE rispetto al trattamento MET.	10.2%

Tabella 2. Studi clinici sui GLP-1 RA nelle donne obese/sovrappeso con PCOS. AMH, ormone anti-mülleriano; cIMT, spessore medio intimale carotideo; EXE, exenatide; FAI, indice di androgeni liberi; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; hsCRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; IR, insulino-resistenza; FIV, fecondazione in vitro; LIRA, liraglutide; MET, metformina; NAFLD, steatosi epatica non alcolica; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development; OGTT, test di tolleranza al glucosio orale; PIIINP, Peptide N-Terminale del Procollagene di Tipo III; SHBG, globulina legante gli ormoni sessuali; VAT, tessuto adiposo viscerale.

In uno studio controllato di 6 mesi, è stata valutata l'efficacia di liraglutide 1,8 mg al giorno sulla perdita di peso e sui marcatori di aterotrombosi in 19 donne con obesità e PCOS e 17 soggetti di controllo di età e peso simili. In entrambi i gruppi, il trattamento con liraglutide è stato associato a una perdita di peso dal 3% al 4% e a una riduzione significativa dei marcatori di aterotrombosi, tra cui infiammazione, funzione endoteliale e funzione piastrinica (88).

In uno studio randomizzato di 12 settimane, 45 donne con obesità e PCOS sono state assegnate a metformina 1000 mg due volte al giorno o a liraglutide 1,2 mg al giorno o roflumilast 500 µg al giorno (89). Sono state documentate riduzioni dell'IMC significativamente maggiori con liraglutide o roflumilast (1,1 ± 1,26 e 0,8 ± 0,99 kg/m^2, rispettivamente) rispetto alla metformina (0,1 ± 0,67 kg/m^2). L'uso di liraglutide è stato associato anche a miglioramenti nella composizione corporea, come valutato dalla doppia assorbimetria a raggi X (DXA), compresa una diminuzione significativa dell'area del tessuto adiposo viscerale.

L'effetto di liraglutide sul grasso ectopico è stato ulteriormente valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 72 donne con PCOS (90). Rispetto al placebo, 26 settimane di trattamento con liraglutide hanno ridotto significativamente il peso corporeo di 5,2 kg, il contenuto di grasso epatico del 44%, il deposito adiposo viscerale del 18% e la prevalenza della malattia del fegato grasso non alcolica di due terzi.

I risultati di 7 studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia di liraglutide nelle donne con PCOS (86-89, 91, 92) sono stati combinati in una metanalisi (93). Gli esiti valutati inclu-

devano l'IMC e la circonferenza vita, i livelli di insulina sierica a digiuno e la resistenza all'insulina valutata da HOMA-IR, e lo stato androgenico, comprese le concentrazioni di testosterone totale sierico e di globulina legante l'ormone sessuale (SHBG). Il trattamento con liraglutide ha ridotto l'IMC di 1,65 (0,72-2,58) kg/m^2 in 172 pazienti dopo 3 mesi. Inoltre, è stata osservata una diminuzione dei livelli di testosterone nel siero, mentre i livelli di insulina e la sensibilità all'insulina non sono stati ridotti, ma gli studi presentavano un'elevata eterogeneità.

Interventi a breve termine con metformina più liraglutide 1,2 mg (COMBO) o liraglutide 3,0 mg (LIRA 3 mg) da soli hanno portato a una significativa perdita di peso (-3,6 ± 2,5 kg, P = 0,002 in COMBO vs -6.3 ± 3,7 kg, P = 0,001 in LIRA3) nelle donne obese con PCOS; liraglutide 3,0 mg era superiore a liraglutide 1,2 mg più metformina nella riduzione dell'IMC e della circonferenza vita (WC) (IMC: LIRA 3 - 2,2 ± 1,3 vs COMBO - 1,3 ± 0,9 kg/m^2 , P = 0,05; WC: LIRA3 - 4,2 ± 3,4 vs COMBO - 2,2 ± 6,2 cm, P = 0,014) (94).

Più recentemente, una metanalisi di 8 studi randomizzati ha confrontato l'efficacia dei RA GLP-1 rispetto alla metformina nelle donne con PCOS (95). Un GLP-1 RA era superiore alla metformina nel migliorare la sensibilità all'insulina e nel ridurre l'IMC e la circonferenza addominale. I GLP-1 RA hanno avuto effetti simili sulla frequenza mestruale, sul testosterone totale sierico, sull'indice di androgeni liberi, sulla SHBG, sul deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), sui punteggi Ferriman-Gallwey, sull'androstenedione, sull'LH, sulla glicemia a digiuno, sull'insulina a digiuno, sui trigliceridi, sul colesterolo totale e sulla pressione arteriosa, rispetto alla metformina.

8.3.2 EFFETTI DEL GLP1-RA SUGLI ENDPOINT RIPRODUTTIVI

Gli effetti di liraglutide sulla disfunzione ovarica nella PCOS sono stati valutati in uno studio randomizzato in doppio cieco (96). In questo studio, 72 donne con PCOS sono state assegnate all'intervento con liraglutide o con placebo (1,8 mg/die), in un

rapporto 2:1. Sono stati valutati il modello di sanguinamento, i livelli di ormone anti-mülleriano (AMH), gli ormoni sessuali e le gonadotropine e la morfologia ovarica. Dopo 26 settimane, la liraglutide ha ridotto significativamente la perdita di peso di una media di 5,2 kg rispetto al placebo. L'uso di liraglutide era anche associato a un miglioramento del rapporto di sanguinamento, a un aumento della SHBG e a una diminuzione del testosterone libero e del volume ovarico rispetto al placebo. Contrariamente a questi risultati, altri studi con liraglutide nella PCOS hanno trovato una frequenza di sanguinamento invariata, nonostante una diminuzione del peso corporeo (89-96) e della resistenza all'insulina (88). Le dimensioni ridotte del campione, la breve durata del trattamento e la dose subottimale di liraglutide possono rappresentare spiegazioni probabili per questi risultati negativi.

L'impatto del trattamento con liraglutide sui tassi di gravidanza è stato raramente studiato. In uno studio pilota randomizzato, open-label su 28 donne con obesità e PCOS, un trattamento preconcezionale di 12 settimane con liraglutide a basso dosaggio (1,2 mg al giorno) in combinazione con la metformina è stato superiore alla sola metformina nell'aumentare i tassi di gravidanza da fecondazione in vitro (97). È stato documentato anche un aumento del tasso di gravidanza cumulativo, comprese le gravidanze spontanee dopo il trattamento in donne che in precedenza erano state resistenti alla modifica dello stile di vita e al trattamento riproduttivo di prima linea. Il tasso di gravidanza per trasferimento di embrioni è stato significativamente più alto nel gruppo liraglutide più metformina rispetto alla sola metformina (85,7% vs 28,6%, rispettivamente). Il tasso di gravidanza cumulativo in un arco di tempo di 12 mesi è stato del 69% con la terapia combinata rispetto al 36% del gruppo metformina.

Il tasso di gravidanza naturale è stato studiato in uno studio clinico che ha coinvolto 176 donne sovrappeso o obese con PCOS, che sono state randomizzate a ricevere exenatide 10 µg due volte al giorno o metformina 1000 mg due volte al giorno per le prime 12 settimane. Poi tutte le pazienti sono state trattate con la sola metformina durante le seconde 12 settimane (98).

Durante le seconde 12 settimane, il tasso di gravidanza naturale delle pazienti trattate con exenatide era significativamente più alto di quello delle pazienti trattate con metformina (43,60% vs 18,70%; P < 0,05).

8.4 CONCLUSIONI

Il drammatico aumento della prevalenza dell'obesità e del sovrappeso e le sue sequele sanitarie a lungo termine sono associati a un calo dei tassi di fertilità in tutto il mondo sviluppato. L'associazione tra l'eccesso di peso e gli esiti negativi della fertilità è indiscutibile e la riduzione del peso rappresenta il fattore più significativo che influenza la fertilità e gli esiti della gravidanza.

Le attuali prove sperimentali e cliniche suggeriscono la presenza di un legame fisiopatologico sottostante tra obesità, alterazioni cinetiche del GLP-1 e patogenesi della PCOS.

Sulla base dei risultati positivi nei pazienti affetti da obesità, con o senza diabete, la somministrazione di GLP-1 RA (principalmente liraglutide) da sola o in combinazione con metformina è stata studiata nelle donne con obesità e PCOS. Diversi studi hanno dimostrato una significativa perdita di peso e una riduzione del testosterone, con risultati contrastanti rispetto ai miglioramenti dei parametri di insulino-resistenza e dei modelli mestruali. Stando così le cose, gli effetti di perdita di peso del GLP-1 RA offrono un'opportunità unica di ampliare le opzioni di trattamento disponibili per le pazienti con PCOS. Questo può essere estremamente utile in alcune circostanze, come ad esempio nei contesti di riproduzione assistita, quando le donne che cercano aiuto per l'infertilità hanno un'età avanzata e/o una scarsa riserva ovarica. Inoltre, queste donne, essendo in sovrappeso/obese, corrono rischi maggiori durante la stimolazione ovarica controllata e durante la gravidanza, che possono essere minimizzati da un pretrattamento con l'obiettivo specifico di ridurre significativamente il peso corporeo.

In conclusione, gli effetti di perdita di peso del GLP-1 RA offrono un'opportunità unica per ampliare le opzioni di trattamento disponibili per le pazienti con PCOS. I trattamenti dovrebbero far parte di un approccio completo e multidisciplinare per la gestione del peso nelle donne con sovrappeso/obesità e PCOS, e soprattutto in quelle che stanno pianificando un concepimento con la tecnologia riproduttiva assistita. Attualmente, la strategia migliore inizia con una gestione completa dello stile di vita e può includere l'uso di farmaci per la perdita di peso approvati per migliorare le comorbidità e ottenere risultati clinici significativi.

ABBREVIAZIONI

- IMC
  Indice di massa corporea
- CCK
  colecistochinina
- DM
  diabete mellito
- GLP-1
  Glucagon-like peptide 1
- GLP-1 RA
  agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1
- HPO
  ipotalamo-ipofisi-ovaio
- FIVET
  fecondazione in vitro
- LBR
  Tasso di nascite vive
- LH
  Ormone luteinizzante
- OCP
  Pillole contraccettive orali
- OSA
  apnea ostruttiva del sonno

- PCOS
  sindrome dell'ovaio policistico
- PYY
  peptide YY
- SHBG
  Globulina legante gli ormoni sessuali

9. L'USO DI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 NON AUMENTA IL RISCHIO DI CANCRO AL PANCREAS: UNO STUDIO DI COORTE CON BASE NEGLI STATI UNITI

Tratto e tradotto da

Ayoub, M.; Faris, C.; Juranovic, T.; Chela, H.; Daglilar, E. *The Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Does Not Increase the Risk of Pancreatic Cancer: A U.S.-Based Cohort Study*. Cancers 2024, 16, 1625.

https://doi.org/10.3390/cancers16091625

Riassunto semplificato

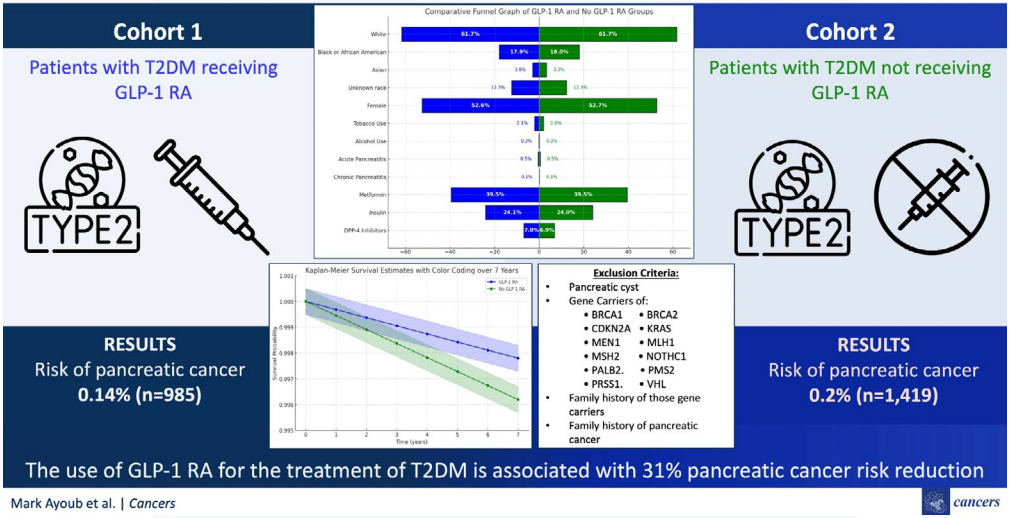
Questo è uno studio di coorte nazionale retrospettivo che mira a valutare il rischio di sviluppare un tumore al pancreas nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) in trattamento con agonisti del recettore Glucagon-like Peptide-1. Escludiamo dal nostro studio i pazienti con fattori di rischio multipli per il cancro al pancreas. Seguiamo retrospettivamente i pazienti per 7 anni dopo l'inizio del trattamento. Le prove attuali sono controverse circa il loro uso e il possibile rischio di malattia pancreatica. Il nostro obiettivo è quello di smentire l'associazione del cancro al pancreas con il loro uso, a sostegno del loro continuo utilizzo grazie ai loro effetti benefici a livello cardiovascolare e renale.

Abstract

Premessa: i GLP-1 RA sono ampiamente utilizzati per il trattamento del T2DM, grazie ai loro benefici cardiorenali e metabolici. Questo studio esamina il rischio di cancro al pancreas con l'uso di GLP-1 RA nei pazienti con T2DM. Metodi: abbiamo analizzato il database di ricerca deidentificato di TriNetX, utilizzando la U.S. Collaborative Network che comprende 62 organizzazioni sanitarie negli Stati Uniti. I pazienti con T2DM sono stati suddivisi in due coorti: una che riceveva GLP-1 RA e

una che non riceveva GLP-1 RA. Abbiamo escluso i pazienti con fattori di rischio noti per il cancro al pancreas, tra cui cisti pancreatiche, storia personale o familiare di BRCA1, BRCA2, CDKN2A, KRAS, MEN1, MLH1, MSH2, NOTCH1, PALB2, PMS2 e PRSS1S, storia familiare di cancro al pancreas e sindrome VHL. Utilizzando un modello di corrispondenza del punteggio di propensione 1:1 basato sulle caratteristiche di base e sulle comorbidità, abbiamo creato coorti comparabili. Abbiamo poi confrontato il tasso di cancro al pancreas tra le due coorti a un intervallo di 7 anni. Risultati: su 7.146.015 pazienti identificati con T2DM, il 10,3% stava assumendo un GLP-1 RA e l'89,7% no. Post-PSM, 721.110 pazienti facevano parte di ciascun gruppo. I pazienti in terapia con GLP-1 RA presentavano un rischio dello 0,1% rispetto allo 0,2% di cancro al pancreas nell'arco di 7 anni. Conclusioni: l'uso di GLP-1 RA nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) non sembra aumentare in modo sostanziale il rischio di cancro al pancreas; anzi, può potenzialmente esercitare un effetto protettivo.

Abstract grafico



9.1 INTRODUZIONE

Il cancro al pancreas rappresenta una preoccupazione sanitaria significativa a livello globale, a causa della sua natura aggressiva e della prognosi sfavorevole. In particolare, i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) hanno attirato l'attenzione come gruppo potenzialmente ad alto rischio di sviluppare questo cancro. Gli agonisti del recettore del Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1 RA) sono emersi come una pietra miliare nella gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), offrendo un controllo glicemico con esiti cardiovascolari favorevoli. Tuttavia, recenti osservazioni e studi clinici hanno sollevato preoccupazioni in merito alla potenziale associazione tra l'uso di GLP-1 RA e il rischio di cancro al pancreas [1,2]. Questa associazione ha spinto a indagare a fondo sul profilo di sicurezza di questi farmaci, con l'obiettivo di chiarire i meccanismi sottostanti e valutare la reale entità del rischio. Comprendere le implicazioni della terapia GLP-1 RA sulla salute del pancreas è fondamentale sia per i medici che per i pazienti, per guidare un processo decisionale informato nella gestione del diabete. Pertanto, il nostro studio mira a valutare il rischio di cancro al pancreas nei pazienti con T2DM in trattamento con GLP-1 RA.

9.2 MATERIALI E METODI

9.2.1 CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

L'Institution Board Review Committee del Charleston Area Medical Center ha approvato questo studio (numero IRB: 23-956). Si è rinunciato al consenso informato scritto dei pazienti a causa della natura deidentificata del database clinico TriNetX. Il database TriNetX (Cambridge, MA, USA) è una rete di ricerca federale globale che combina dati in tempo reale con cartelle cliniche elettroniche. Questo studio è stato condotto utilizzando il database TriNetX attraverso la US Collaborative Network, che comprende 63 organizzazioni sanitarie (HCO) degli Stati Uniti

d'America [3]. I pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono stati identificati e suddivisi in pazienti che ricevono GLP-1 RA e quelli che non lo ricevono. Abbiamo escluso i pazienti con cisti pancreatiche, geni specifici associati al cancro del pancreas, che includono BRCA1, BRCA2, CDKN2A, KRAS, MEN1, MLH1 MSH2, NOTCH1, PALB2, PMS2 e PRSS1S, un'anamnesi familiare dei geni precedentemente menzionati, un'anamnesi familiare di cancro del pancreas e la sindrome di Von Hippel-Lindau. Abbiamo anche escluso i pazienti di età superiore ai 90 anni. I criteri di esclusione precedenti sono stati identificati con codici ICD-10 e genetici specifici. Un elenco di tutti i codici utilizzati nel nostro studio è evidenziato nel Materiale supplementare. Abbiamo confrontato il tasso di cancro al pancreas tra le due coorti nell'arco di 7 anni.

9.2.2 ANALISI STATISTICA

Sono stati identificati i pazienti adulti di età ≥18 anni con diabete mellito di tipo 2 nei dati in tempo reale. I pazienti con diabete mellito di tipo 2 inclusi nel nostro studio sono stati divisi in due coorti: la prima coorte comprendeva i pazienti in trattamento con un GLP-1 RA, mentre la seconda i pazienti non in trattamento con un GLP-1 RA. In seguito, è stato completato il propensity score matching (PSM) di entrambe le coorti per garantire un bilanciamento efficace e di successo. TriNetX conduce un'analisi di regressione logistica per ottenere i punteggi di propensione per ogni coorte. Il PSM è stato eseguito utilizzando i dati demografici basali dei pazienti, le comorbidità, i valori di laboratorio e i farmaci ricevuti. I dati demografici inclusi nel PSM comprendevano l'età al momento dell'indice, la razza, il sesso e l'indice di massa corporea (IMC). Le comorbidità incluse erano l'uso di tabacco, la storia di pancreatite cronica, una precedente pancreatite acuta e il disturbo da uso di alcol. I valori di laboratorio inclusi erano i livelli di emoglobina A1C. I farmaci utilizzati nel PSM erano metformina, insulina e inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Un diagramma di flusso dello studio è mostrato nella Figura 1.

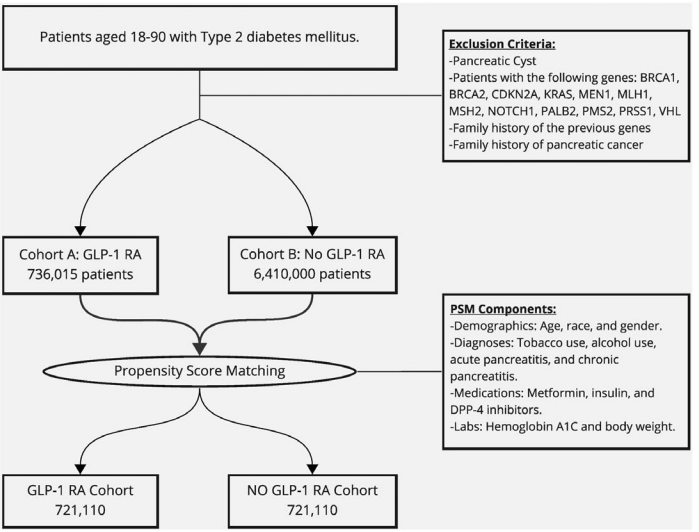


Figura 1. Grafico di flusso del disegno dello studio che mostra i nostri criteri di inclusione e il numero di pazienti, i criteri di esclusione, i componenti del propensity score-matching (PSM) e il conteggio finale dei pazienti di entrambe le coorti dopo il PSM.

Dopo la corrispondenza del punteggio di propensione, è stata condotta un'analisi degli esiti. Sono state utilizzate le curve di incidenza cumulativa e i test log-rank per indagare la correlazione tra l'uso di GLP-1 RA e il rischio di cancro al pancreas tra i gruppi. Sono stati calcolati i rapporti di rischio (RR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (CI) per gli esiti. La significatività statistica è stata determinata da un valore di p inferiore a 0,05. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando la piattaforma TriNetX.

9.3 RISULTATI

9.3.1 CARATTERISTICHE DI BASE

Abbiamo identificato 7.146.016 pazienti con diabete mellito di tipo 2. Di questi, il 10,3% (n = 736.015) era in trattamento

con un GLP-1 RA. Il restante 89,7% (n = 6.410.000) non era in trattamento con un GLP-1 RA. L'età media nel gruppo GLP-1 RA era di 54,4 anni con una deviazione standard (SD) di 12,8 anni, rispetto a 60,9 anni con una SD di 15,3 anni nei riceventi non GLP-1 RA. Più della metà dei pazienti che ricevevano RA GLP-1 era di sesso femminile, il 52,6% rispetto al 47,3% dell'altro gruppo. In totale, il 61,7% dei pazienti che ricevevano GLP-1 RA erano bianchi rispetto al 57,8% dei non riceventi. Il rapporto medio dell'indice di massa corporea (IMC) nel gruppo GLP-1 RA era di 35,3 (con una SD di 6,8) con un peso corporeo medio di 228,5 (con una SD di 59,6); nel gruppo non trattato con GLP-1 RA l'IMC era di 30,8 (con una SD di 7,2) e un peso corporeo di 200 (con una SD di 55,4). Nel gruppo GLP-1 RA lo 0,5% aveva una storia di pancreatite acuta e lo 0,1% di pancreatite cronica, rispetto allo 0,9% e allo 0,4%, rispettivamente, dell'altro gruppo. In totale, il 2,1% del gruppo GLP-1 RA era fumatore e lo 0,2% faceva uso di alcol, rispetto all'1,9% e allo 0,5%, rispettivamente. L'emoglobina A1C media nel gruppo GLP-1 RA era di 7,9 (con una SD di 2,2) rispetto a 7,3 (con una SD di 2,1) nell'altro gruppo. Del gruppo GLP-1 RA, il 39,5% era in trattamento con metformina, il 24,1% con insulina e il 7% con inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). D'altra parte, del gruppo che non ha ricevuto GLP-1 RA, il 19,8% era in trattamento con metformina, il 24,1% con insulina e il 3,1% con inibitori della DPP-4.

9.3.2 RISULTATI

Dopo il propensity score matching (PSM), la nostra coorte era composta da 1.442.220 pazienti. È stata divisa equamente in due gruppi: quelli che hanno ricevuto GLP-1 RA e quelli che non l'hanno ricevuto. Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nelle variabili sopra citate. Nel gruppo GLP-1 RA, l'età media era di 54,4 anni con una SD di 12,8 anni. Più della metà della coorte era di sesso femminile (52,6%) e più della metà della coorte era di razza bianca (61,7%). L'IMC medio era di 35,3 con una SD di 6,8, e il peso medio era

di 228,5 con una SD di 59,6. In totale, lo 0,5% aveva una storia di pancreatite acuta e lo 0,1% di pancreatite cronica. Nel gruppo GLP-1 RA, il 2,1% era fumatore e lo 0,2% faceva uso di alcol. Il livello medio di emoglobina A1C era di 7,9 con una SD di 2,2. In termini di farmaci, il 39,5% era in trattamento con metformina, il 24,1% con insulina e il 7% con inibitori della DPP-4. L'elenco completo dei componenti del PSM prima e dopo l'abbinamento è riportato nella Tabella 1.

	Prima del PSM			Dopo il PSM		
Caratteristica	**GLP-1 RA**	**Nessun GLP-1 RA**	**Valore p**	**GLP-1 RA**	**Nessun GLP-1 RA**	**Valore p**
Dati demografici						
Età	54.4 ± 12.8	60.9 ± 15.3	<0.001	54.4 ± 12.8	54.4 ± 12.9	0.46
Bianco	61.7%	57.8%	<0.001	61.7%	61.7%	0.44
Nero o afroamericano	17.9%	16.5%	<0.001	17.9%	18%	0.28
Asiatico	3%	4.4%	<0.001	3%	3.3%	0.41
Etnia sconosciuta	12.3%	16%	<0.001	12.3%	12.3%	0.88
Donna	52.6%	47.3%	<0.001	52.6%	52.7%	0.75
Diagnosi						
Uso di tabacco	2.1%	1.9%	<0.001	2.1%	2%	0.12
Uso di alcol	0.2%	0.5%	<0.001	0.2%	0.2%	0.09
Pancreatite acuta	0.5%	0.9%	<0.001	0.5%	0.5%	0.06
Pancreatite cronica	0.1%	0.4%	<0.001	0.1	0.1	0.08
Farmaci						
Metformina	39.5%	19.8%	<0.001	39.5%	39.5%	0.85
Insulina	24.1%	20.3%	<0.001	24.1%	24%	0.39
Inibitori della DPP-4	7%	3.1%	<0.001	7%	6.9%	0.32
Risultati di laboratorio						
Emoglobina A1c	7.9 ± 2.2	7.3 ± 2.1	<0.001	7.9 ± 2.2	7.5 ± 2.2	0.062
Peso corporeo	228.5 ± 59.6	200 ± 55.4	<0.001	228.1 ± 59.6	210 ± 58.2	0.078

Tabella 1. Dati demografici, diagnosi, farmaci e valori di laboratorio dei pazienti prima e dopo il PSM.

Dopo il PSM, abbiamo confrontato il tasso di cancro al pancreas tra i due gruppi dopo 7 anni di terapia. Dopo tale periodo,

il rischio di cancro tra i due gruppi è stato notato essere più basso nel gruppo GLP-1 RA. Nel gruppo GLP-1 RA, era dello 0,14% rispetto allo 0,2% (valore p < 0,0001). Il rapporto di rischio di sviluppare un tumore al pancreas nel gruppo GLP-1 RA era di 0,69 con un intervallo di confidenza del 95% di (0,639, 0,752). Di conseguenza, i pazienti che hanno ricevuto GLP-1 RA hanno avuto una riduzione calcolata del rischio di cancro al pancreas del 31%, evidenziando un possibile effetto pancreatico-protettivo di GLP-1 RA. Un riepilogo dei risultati, dei test dei ranghi logaritmici e dei rapporti di rischio è evidenziato di seguito nella Tabella 2, con la curva cumulativa degli eventi nella Figura 2 che mostra la differenza.

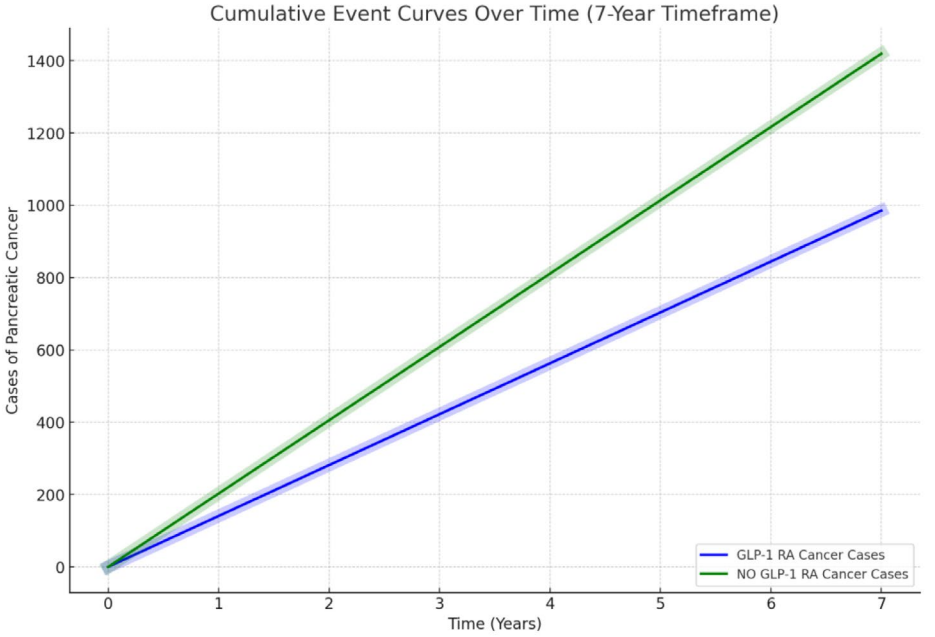


Figura 2. Confronto lineare tra gli eventi cumulativi di rischio di cancro al pancreas in 7 anni tra i pazienti con T2DM in trattamento con GLP-1 RA (blu) e i pazienti con T2DM non in trattamento con GLP-1 RA (verde).

	GLP-1 RA (n = 720,678)		NO GLP-1 RA (n = 720,678)		p -Valore
Risultato Cancro al pancreas	0.14% (n = 985)		0.2% (n = 1419)		<0.0001
Test dei ranghi logaritmici	X^2		df		p
	250.681		1		0.000
Rapporto di rischio e proporzionalità	HR	95% CI	X^2	df	p
	0.524	(0.483-0.568)	41.010	1	0.000

Tabella 2. Riepilogo dei risultati, dei test dei ranghi logaritmici e dei rapporti di rischio.

9.4 DISCUSSIONE

9.4.1 INCIDENZA E PREVALENZA DEL CANCRO PANCREATICO

Negli Stati Uniti d'America (U.S.A.), il numero stimato di nuovi casi di cancro al pancreas nel 2024 era di oltre 65.000 [4]. L'incidenza continua ad aumentare a un tasso fino all'1% all'anno e si prevede che sarà la seconda causa di morte per cancro negli Stati Uniti entro il 2030 [5,6]. Purtroppo, non esiste un metodo di screening efficace per il tumore al pancreas, per cui il suo tasso di sopravvivenza a 5 anni nel 2020 sarà del 10%, comunque superiore a quello precedentemente riportato nel 2000, pari a circa il 5% [6]. Il cancro al pancreas viene solitamente diagnosticato all'età di 71 anni negli Stati Uniti, con un'incidenza leggermente superiore nelle donne rispetto agli uomini [7]. Al momento della presentazione, la metà dei pazienti ha già una malattia metastatica, mentre solo il 10-15% ha una malattia modificabile chirurgicamente [6]. Nel 2019, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ha continuato a raccomandare di non sottoporsi allo screening per il tumore al pancreas, in quanto non vi sono prove che lo screening migliori la morbilità o la mortalità correlate alla malattia e che i rischi dello screening superino i benefici [8].

9.4.2 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per il cancro al pancreas possono essere suddivisi in modificabili ed ereditari [9]. Alcuni dei fattori di rischio modificabili più forti includono il fumo, l'uso di alcol e la pancreatite cronica. Fino al 9,7% di questi casi presentava varianti genetiche germinali patogene associate al cancro al pancreas [10,11,12].

9.4.2.1 Uso del tabacco

Il fumo è il fattore di rischio modificabile più comune, identificato fino al 35% di questi pazienti con cancro al pancreas. Il meccanismo patogenetico coinvolge mutazioni nei geni KRAS e p53. Inoltre, il fumo provoca uno stato di infiammazione cronica. Successivamente, si verifica un rilascio di citochine e fattori di crescita che inducono la proliferazione cellulare, portando allo sviluppo del cancro al pancreas [13].

9.4.2.2 Uso dell'alcol

Alcuni studi hanno dimostrato che il consumo di più di tre bicchieri al giorno aumenta il rischio relativo di sviluppare il cancro al pancreas fino a 1,36 [14]. L'alcol e i suoi metaboliti agiscono come pro-carcinogeni attraverso l'infiammazione cronica e l'instabilità genica [14]. Inoltre, il consumo di alcol porta allo sviluppo della pancreatite cronica, che di per sé è un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro al pancreas.

9.4.2.3 Pancreatite cronica

I cambiamenti nella pancreatite cronica sono simili a quelli del cancro al pancreas a livello morfologico, funzionale e molecolare. Citochine come il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) alfa, l'interleuchina-6, l'interleuchina-8, il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il Fattore di Crescita Trasformante (TGF) beta inducono la proliferazione cellulare non tumorale [15]. Il rischio di cancro al pancreas è elevato nella pancreatite

cronica, indipendentemente dal sesso o dal Paese, con un rischio relativo riportato di 13,3 in una metanalisi di Raimondi S. et al. [16,17].

9.4.2.4 Obesità

Un altro fattore di rischio crescente di cancro al pancreas è l'obesità. Una metanalisi condotta nel 2007 ha mostrato un aumento del rischio relativo di 1,12 per ogni 5 kg/m^2 di indice di massa corporea (IMC) [18]. Una relazione temporale tra l'IMC e il rischio di sviluppo del cancro al pancreas è stata osservata in uno studio del 2009 [19]. Il meccanismo patogeno dell'obesità è la produzione cronica di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi, che porta a una proliferazione cellulare anomala [20]. Inoltre, l'obesità provoca una disregolazione ormonale che si manifesta con alti livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina, entrambi associati a un rischio maggiore di cancro al pancreas [20]. Inoltre, una meta-analisi condotta nel 2012 ha rivelato un potenziale effetto patogeno di una dieta grassa nello sviluppo del cancro al pancreas [21].

9.4.2.5 Diabete mellito

La maggior parte dei pazienti con cancro al pancreas è stata trovata a sviluppare il diabete poco prima della diagnosi, il che suggerirebbe che il diabete è una conseguenza del cancro [22]. Tuttavia, una meta-analisi più recente ha mostrato un rapporto di probabilità di 1,8 di sviluppare il cancro al pancreas nei pazienti con diabete di tipo 2 [23]. Il meccanismo di patogenesi nel diabete di tipo 2 comprende l'iperinsulinemia insieme ad alti livelli di Insulin-like Growth Factor (IGF) 1, che portano alla proliferazione delle cellule pancreatiche [24]. Inoltre, portano a una disregolazione delle cellule stellate pancreatiche e dei macrofagi associati al tumore, che successivamente conduce alla fibrosi, alla proliferazione cellulare, all'inibizione dell'apoptosi e all'iperplasia che si osserva nel cancro del pancreas [24,25].

9.4.2.6 Fattori ereditari

La sindrome del cancro ereditario al seno e alle ovaie è una delle sindromi associate al cancro al pancreas. Le mutazioni BRCA1 e BRCA2 portano a tumori maligni nel seno, nell'ovaio e nel pancreas. Questa associazione è stata riscontrata fino al 19% dei tumori pancreatici ereditari [26].

La sindrome del melanoma multiplo atipico familiare è un'altra sindrome associata al cancro al pancreas. La patologia di questa sindrome è secondaria a una mutazione del gene CDKN2A, che porta alla disregolazione del normale ciclo cellulare. È stato riferito che i pazienti con questa mutazione presentano un rischio fino a 22 volte maggiore di cancro al pancreas [27].

Le mutazioni del gene KRAS si sono verificate in quasi l'86% dei campioni di tumore in quattro studi su larga scala [28,29,30,31]. Le mutazioni in KRAS sono un evento oncogenico precoce nel tumore del pancreas e si pensa che siano un evento iniziale [32]. Le mutazioni di KRAS influenzano la sopravvivenza e il metabolismo del ciclo cellulare, il citoscheletro e la motilità cellulare e i programmi trascrizionali, che svolgono tutti un ruolo nei cambiamenti precoci del cancro al pancreas e nella sua progressione [32].

La sindrome da neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1 è un'altra malattia genetica che colpisce più ghiandole endocrine, compreso il pancreas [33]. Questa sindrome è causata da una mutazione germinale nel gene soppressore del tumore MEN1 e ha una prevalenza di 2-3 su 100.000 [34,35]. Circa il 40% dei pazienti con MEN1 sviluppa un tumore nel tratto digestivo [33]. I tumori neuroendocrini maligni causati da mutazioni del gene MEN1 sono associati a una prognosi peggiore e sono la causa più comune di morte nei pazienti con MEN1 [36,37,38].

I pazienti con cancro colorettale ereditario non poliposico o sindrome di Lynch sono anche predisposti al cancro al pancreas con un rischio relativo di 8,6 [39]. Ciò è dovuto all'instabilità microsatellitare causata da mutazioni nei geni MSH2, MLH1 e PMS2 [9].

Il gene NOTCH1 è un altro gene che svolge un ruolo oncogeno nel cancro del pancreas. Alcuni studi hanno dimostrato che può promuovere la neoplasia intraepiteliale pancreatica [40,41]. NOTCH1 stimola l'invasione cellulare e la metastasi nelle cellule tumorali pancreatiche [41]. Ciò è stato evidenziato da molteplici studi che hanno mostrato un aumento dell'espressione di NOTCH1 nelle cellule tumorali pancreatiche [42,43,44,45,46,47,48].

Le mutazioni nei geni PALB2 aumentano il rischio di adenocarcinoma del dotto pancreatico [49]. Uno studio molto recente di Principe D. ha mostrato che il tasso di mutazione composito per la mutazione PALB2 nei pazienti con carcinoma del dotto pancreatico era dello 0,54% [50]. Sebbene le mutazioni nei geni PALB2 siano note per essere oncogeniche, l'impatto sull'hazard ratio per il cancro al pancreas rimane sconosciuto [50].

Nell'80% delle pancreatiti ereditarie, di solito si può identificare una mutazione genetica nel PRSS1 [9]. La pancreatite ereditaria è caratterizzata da pancreatiti acute ricorrenti che si verificano nell'infanzia. Il meccanismo patogenetico di questa condizione si verifica a causa dell'infiammazione cronica del pancreas [51,52]. Uno studio del 2010 ha rilevato un aumento del rischio relativo di 69 per lo sviluppo del cancro al pancreas nei pazienti con pancreatite ereditaria rispetto alla popolazione generale [17].

9.4.2.7 Cisti pancreatiche

Le cisti pancreatiche sono lesioni precancerose note per l'adenocarcinoma pancreatico [53]. Le cisti pancreatiche non sono sempre premaligne; tuttavia, esiste un rischio del 5-8% di trasformazione maligna nell'arco di 5-10 anni [54]. Questo rischio è stato riscontrato nei pazienti indipendentemente dalla loro storia di pancreatite acuta o cronica. Un elenco dei fattori di rischio menzionati per i tumori del pancreas è riportato nella Figura 3.

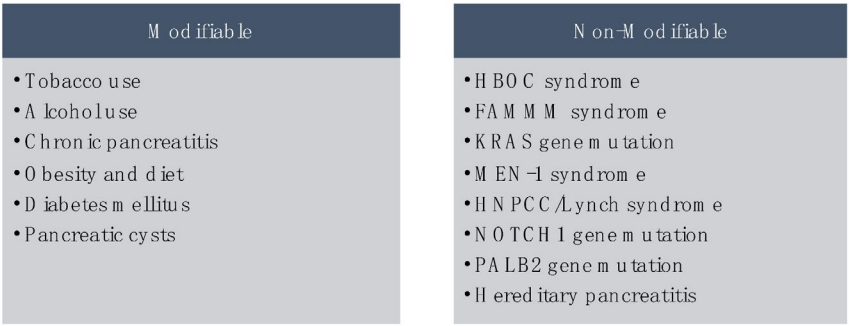


Figura 3. Fattori di rischio modificabili e non modificabili per il cancro al pancreas.

9.4.3 MECCANISMO D'AZIONE DEL GLP-1 RA

Il GLP-1 è un ormone incretino che viene inattivato dalla dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), che stimola la secrezione di insulina dopo l'ingestione di un pasto. Viene rilasciato dalle cellule L dell'intestino tenue e si lega a specifici recettori GLP-1 che sono espressi in vari tessuti, tra cui le cellule beta pancreatiche e i dotti pancreatici [55,56]. Il GLP-1 esercita il suo effetto principale stimolando il rilascio di insulina glucosio-dipendente dalle cellule dell'isoletta pancreatica [55]. Successivamente, determina un rallentamento dello svuotamento gastrico, inibisce il rilascio inappropriato di glucagone e aumenta la sazietà [57,58,59].

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno un'alterata risposta insulinica al GLP-1, che si ritiene sia secondaria a una ridotta secrezione postprandiale di GLP-1 [60]. Analogamente al GLP-1 nativo, i GLP-1 RA sintetici si legano ai recettori GLP-1 e stimolano il rilascio di insulina glucosio-dipendente dalle cellule dell'isoletta pancreatica come principale ruolo ipoglicemizzante. Inoltre, i GLP-1 RA sintetici sono resistenti alla degradazione da parte della DPP-4; pertanto, hanno un'emivita più lunga, che contribuisce alla facilità di somministrazione clinica. I GLP-1 RA sintetici possono essere somministrati una volta al giorno o una volta alla settimana. Un elenco di tutti i farmaci GLP-1 RA disponibili in commercio è riportato nella Tabella 3.

Nome generico	Nome del marchio	Schema di dosaggio
Esenatide	Byetta, Bydureon	Byetta: due volte al giorno; Bydureon: una volta alla settimana
Liraglutide	Victoza, Saxenda	Una volta al giorno
Dulaglutide	Trulicity	Una volta alla settimana
Semaglutide	Ozempic, Rybelsus, Wegovy	Ozempic: una volta alla settimana; Rybelsus: una volta al giorno; Wegovy: una volta alla settimana
Albiglutide	Tanzeum	Una volta alla settimana
Lixisenatide	Adlyxin, Lyxumia	Una volta al giorno

Tabella 3. Elenco dei GLP-1 RA disponibili in commercio.

9.4.4 PROFILO DI SICUREZZA DEL GLP-1 RA; BENEFICI ED EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali più comuni dei GLP-1 RA si manifestano solitamente nel tratto digestivo [61]. I sintomi più comuni sono nausea, diarrea, vomito, costipazione, dolore addominale e dispepsia. In genere, i sintomi non si manifestano all'inizio del trattamento; tuttavia, la frequenza aumenta con il proseguimento della terapia. La nausea è l'effetto collaterale più comune riportato con i GLP-1 RA, fino al 50% dei pazienti [61,62].

I dati attualmente disponibili non indicano un aumento di eventi cardiovascolari avversi significativi con l'uso di GLP-1 RA [63,64]. Una metanalisi di 22 studi ha mostrato un piccolo aumento della frequenza cardiaca con l'uso di GLP-1 RA [65]. Tuttavia, le prove e le linee guida attuali mostrano un beneficio cardiovascolare dal loro uso.

Poiché i GLP-1 RA sono peptidi sintetici che vengono tipicamente iniettati per via sottocutanea, possono portare alla formazione di anticorpi, che possono potenzialmente portare a reazioni allergiche e di ipersensibilità. La formazione di anticorpi è stata notata con diversi GLP-1 RA; tuttavia, non sembra aumentare gli effetti avversi legati al sistema immunitario o influenzare il loro profilo di sicurezza [66].

Le reazioni nel sito di iniezione, come rash, eritema o prurito, sono comuni con l'uso di GLP-1 RA. Questo è stato riportato negli studi clinici di exenatide, lixisenatide e albiglutide [61]. Le reazioni nel sito di iniezione sono state segnalate più frequentemente con i GLP-1 RA a lunga durata d'azione rispetto a quelli a breve durata d'azione [67]. Queste reazioni erano transitorie e non hanno causato l'interruzione del trattamento [61].

Il rischio di eventi ipoglicemici con l'uso di GLP-1 RA è stato notato soprattutto in combinazione con una sulfonilurea e l'insulina [61,68]. Questo effetto non è stato osservato quando è stato combinato con la metformina [61].

Le infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto urinario sono state segnalate con l'uso di GLP-1 RA, con l'influenza, la cistite, la rinofaringite e le infezioni virali più comuni nei loro studi individuali. Tuttavia, non è stata trovata alcuna associazione causa-effetto [61].

Anche i mal di testa sono stati spesso segnalati negli studi; tuttavia, non hanno portato all'interruzione della terapia [61].

Il danno renale acuto è stato segnalato negli studi GLP-1 RA ed è stato ritenuto secondario alla contrazione del volume dovuta ai sintomi gastrointestinali o all'uso concomitante di farmaci che agiscono sulla via renina-angiotensina [69]. Pertanto, dobbiamo essere cauti quando si sviluppano segni di deplezione del volume. Prove più recenti, però, mostrano un'evidenza renoprotettiva e un rallentamento della progressione della malattia renale cronica, come si evince da una meta-analisi pubblicata nel 2023 [70]. Inoltre, riducono la progressione dell'albuminuria [71].

I dati sui benefici cardiovascolari dei GLP-1 RA sono ampiamente disponibili [72]. Ciò si è tradotto nella forte raccomandazione della Società Europea di Cardiologia sull'uso dei GLP-1 RA nei pazienti con T2DM e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) nel 2019 [73]. Inoltre, nel 2020, l'American College of Cardiology (ACC) ne ha raccomandato l'utilizzo nei pazienti con T2DM che sono a rischio di ASCVD, insufficienza cardiaca o malattia renale [74]. Più recentemente, l'American Diabetes Association (ADA), nelle sue linee guida del 2022, ha

aggiunto GLP-1 RA alla cura medica standard del diabete e ne ha raccomandato l'uso nei pazienti con T2DM con ASCVD o con un rischio elevato di ASCVD [75].

9.4.5 ASSOCIAZIONE DI GLP-1 RA CON DIVERSI TIPI DI CANCRO

L'associazione dei GLP-1 RA con il cancro alla tiroide è un argomento sempre più studiato. Studi sui roditori hanno dimostrato che la stimolazione dei recettori GLP-1 sulle cellule parafollicolari C della tiroide stimola la sintesi e la secrezione cAMP-dipendente di calcitonina e, in caso di esposizione a lungo termine, provoca la proliferazione delle cellule C e la formazione di adenomi e carcinomi delle cellule C [76,77]. I dati precedenti hanno mostrato prove insufficienti che i GLP-1 RA causano la stessa cosa negli esseri umani, probabilmente a causa della minore distribuzione dei recettori GLP-1 sulle cellule tiroidee nell'uomo. Tuttavia, Bezin J. et al. hanno recentemente pubblicato uno studio su 2562 soggetti che ha mostrato un aumento del rischio di tutti i tumori della tiroide (HR aggiustato 1,58, 95% CI 1,27-1,95) e del cancro midollare della tiroide (HR aggiustato 1,78, 95% CI 1,04-3,5) dopo 1-3 anni di utilizzo di GLP-1 RA [78]. Nell'analisi di questi dati, occorre considerare il fatto che il diabete di tipo 2 e l'obesità sono di per sé fattori di rischio per il cancro alla tiroide e che il frequente monitoraggio ecografico prima e dopo la prescrizione di questa classe di farmaci può influenzare i numeri. Molti autori concordano sul fatto che i potenziali rischi e benefici devono essere soppesati prima di prescrivere questi farmaci, e sono necessari ulteriori studi.

L'associazione dell'obesità con i tumori e gli effetti noti dei GLP-1 RA sulla perdita di peso e sulle funzioni immunitarie hanno dato il via a molteplici progetti di ricerca sugli effetti positivi di questi farmaci in relazione alla diagnosi del cancro. Un nuovo studio retrospettivo ha mostrato che i GLP-1 RA erano associati a un rischio ridotto di cancro del colon-retto con e senza obesità, suggerendo potenziali effetti protettivi mediati dalla perdita di peso e altri effetti non correlati alla perdita di peso [79]. Alcu-

ni studi preclinici hanno dimostrato che i GLP-1 RA possono inibire la proliferazione, aumentare l'apoptosi delle cellule del cancro alla prostata e diminuire l'infiammazione nel cancro alla prostata [80]. Un effetto simile è stato osservato nella NASH e nel cancro epatocellulare. La NASH è una forma progressiva di NAFLD che può portare alla cirrosi e alla formazione di carcinoma epatocellulare (HCC) e sta rapidamente diventando una delle principali cause di malattia epatica allo stadio terminale e di trapianto di fegato. Gli studi hanno dimostrato che i GLP-1 RA non solo riducono il tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, ma anche il tessuto adiposo intraepatico. Inoltre, riducono l'infiammazione e il danno epatico nella NASH avanzata. In termini di HCC, hanno mostrato un potenziale beneficio inibendo la crescita delle cellule tumorali, potenziando l'apoptosi attraverso l'asse cAMP-PKA-EGFR-STAT 3. Allo stesso modo, agendo su diversi percorsi molecolari, possono svolgere un ruolo in altri tipi di cancro, come quello dell'endometrio e del seno [81].

9.4.6 ASSOCIAZIONE DI GLP-1 RA CON IL CANCRO AL PANCREAS E TEORIE

Le preoccupazioni per l'incidenza del cancro al pancreas nei pazienti che ricevono GLP-1 RA sono state sollevate in seguito a diverse pubblicazioni nel 2011 e nel 2013 [2,82]. Ciò ha portato la Food and Drug Administration (FDA) a emettere un'avvertenza sulla sicurezza del pancreas nel 2016 [1]. Questa è rimasta la loro posizione nei loro più recenti comunicati ufficiali del 2019 e del 2024, nella sezione delle avvertenze [83,84].

Si ritiene che la fisiopatologia dello sviluppo del cancro al pancreas con l'uso di GLP-1 RA sia secondaria all'infiammazione cronica di basso grado e ai cambiamenti proliferativi che portano alle mutazioni dei geni KRAS e p53 [85]. Senza il trattamento con GLP-1 RA, i pazienti con T2DM hanno un rischio maggiore di pancreatite e di cancro al pancreas. Qualsiasi mutazione, oltre all'infiammazione cronica preesistente causata dal T2DM di lunga data, può far pendere l'ago della bilancia verso la progressione

della neoplasia, come si è visto nei primi studi sugli animali [85]. Oltre all'infiammazione, i GLP-1 RA inducono la proliferazione delle cellule dell'isoletta pancreatica. Le cellule acinari e le cellule duttali proliferano in risposta ai GLP-1 RA [86]. Questa proliferazione può essere sufficiente per avviare la carcinogenesi e l'eventuale cancro al pancreas [85].

9.4.7 IL NOSTRO STUDIO E LE PROVE ATTUALI

Le prove attuali della letteratura sull'effetto dei GLP-1 RA sul cancro al pancreas rimangono controverse. Con i risultati del nostro studio, intendiamo aggiungere ai dati preesistenti che supportano l'uso di GLP-1 RA e smentire l'associazione del cancro al pancreas con il loro uso. Infatti, il nostro studio ha rilevato un possibile effetto protettivo dei GLP-1 RA contro il cancro al pancreas, con una riduzione del rischio del 30% nel corso di 7 anni.

Dankner et al. hanno dimostrato in un recente studio retrospettivo che l'uso di GLP-1 RA non era associato a un aumento del rischio di cancro al pancreas [87]. I loro risultati erano molto simili al nostro studio. Non sono riusciti a trovare un aumento del rischio di cancro al pancreas nei 7 anni successivi all'inizio dell'assunzione di GLP-1 RA. Inoltre, una recente meta-analisi pubblicata in Italia nel luglio 2023 non ha mostrato un'associazione del cancro al pancreas con l'uso di GLP-1 RA [88]. Il nostro studio si aggiunge a questi studi recenti, che dimostrano la sicurezza del GLP-1 RA.

9.4.8 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Il nostro studio ha diversi punti di forza. In primo luogo, le dimensioni della nostra coorte di pazienti, provenienti da un database multi-istituzionale nazionale, aumentano la potenza statistica della nostra analisi e permettono la generalizzabilità dei nostri risultati. In secondo luogo, la natura selettiva dei nostri criteri di esclusione minimizza il pregiudizio di confondimento di qualsiasi potenziale fattore di rischio per il cancro al pancreas. Inoltre, l'uso del PSM attenua ulteriori bias di selezione, garan-

tendo la comparabilità di entrambe le coorti. In terzo luogo, la capacità di riprodurre risultati coerenti con studi pubblicati di recente conferma l'accuratezza dei risultati.

Il nostro studio non è privo di limitazioni. In primo luogo, il nostro database è basato sugli Stati Uniti, il che può influenzare l'interpretazione e l'applicabilità al di fuori degli Stati Uniti, poiché non tiene conto dei dati demografici internazionali. In secondo luogo, a causa della natura del database e della debolezza intrinseca del disegno di studio della cartella clinica elettronica, non siamo stati in grado di tenere conto della durata della terapia o della compliance al trattamento. Pertanto, sono necessari futuri studi prospettici per convalidare i nostri risultati.

9.5 CONCLUSIONI

L'uso di GLP-1 RA nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) non aumenta il rischio di cancro al pancreas; infatti, sembra esercitare un effetto protettivo nel corso di 7 anni. Questa scoperta supporta l'uso continuo dei GLP-1 RA come opzione terapeutica nella gestione del T2DM, in contrasto con l'attuale avvertimento dell'FDA. Il nostro studio suggerisce un effetto pancreatico-protettivo dei GLP-1 RA, oltre alle loro proprietà cardioprotettive e renoprotettive. Questo dovrebbe supportare ulteriormente il loro utilizzo per ridurre le complicanze a lungo termine nei pazienti con T2DM.

9.6 MATERIALI SUPPLEMENTARI

Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers16091625/s1, Materiale supplementare: ICD-10 e codici di identificazione utilizzati nella metodologia.

10. ESPLORARE IL POTENZIALE IMPATTO DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1 SULL'USO DI SOSTANZE, SUL COMPORTAMENTO COMPULSIVO E SULLA LIBIDO: APPROFONDIMENTI DAI SOCIAL MEDIA CON UN APPROCCIO A METODI MISTI

Tratto e tradotto da

Arillotta, D.; Floresta, G.; Papanti Pelletier, G.D.; Guirguis, A.; Corkery, J.M.; Martinotti, G.; Schifano, F. *Exploring the Potential Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Substance Use, Compulsive Behavior, and Libido: Insights from Social Media Using a Mixed-Methods Approach.* Brain Sci. 2024, 14, 617.

https://doi.org/10.3390/brainsci14060617

Abstract

Il Glucagon like-peptide 1 (GLP-1) è coinvolto in una serie di percorsi centrali e periferici legati al comportamento appetitivo. Pertanto, questo studio ha esplorato gli effetti degli agonisti del recettore del Glucagon like-peptide 1 (GLP-1 RA) sulle dipendenze da sostanze e comportamenti, tra cui alcol, caffeina, nicotina, cannabis, psicostimolanti, shopping compulsivo e desiderio sessuale/libido. I dati sono stati raccolti da varie piattaforme social. Le parole chiave relative ai GLP-1 RA e alla dipendenza da sostanze/comportamenti sono state utilizzate per estrarre i commenti pertinenti. Lo studio ha utilizzato un approccio di tipo misto per analizzare le discussioni online pubblicate da dicembre 2019 a giugno 2023 e raccolte utilizzando un'applicazione web specializzata. Le voci su Reddit sono state il fulcro di questo studio, a causa dei dati limitati provenienti da altre piattaforme, come TikTok e YouTube. Un totale di 5859 discussioni e commenti correlati è stato estratto da sei subreddit, che includevano discussioni sui farmaci GLP-1 RA e sui nomi di marca associati. Sono state selezionate parole chiave relative all'uso di sostanze e al comportamento compulsivo per identificare post rilevan-

ti. L'ulteriore analisi ha comportato due fasi principali: (1) codificare manualmente i post in base ai riferimenti degli utenti al potenziale impatto dei GLP-1 RA sull'uso di sostanze e sulle abitudini non legate alle sostanze, escludendo i commenti irrilevanti o poco chiari; (2) eseguire un'analisi tematica sul set di parole chiave, utilizzando tecniche assistite dall'AI, seguite dalla revisione manuale dei temi generati. In secondo luogo, è stata eseguita un'analisi tematica sul set di dati relativi alle parole chiave, utilizzando tecniche assistite dall'AI seguite dalla revisione manuale dei temi generati. In totale, il 29,75% dei commenti relativi all'alcol; il 22,22% dei commenti relativi alla caffeina e il 23,08% dei commenti relativi alla nicotina hanno chiaramente indicato la cessazione dell'assunzione di queste sostanze dopo l'inizio della prescrizione di GLP-1 RA. Al contrario, sono stati trovati risultati contrastanti per l'assunzione di cannabis e sono stati resi disponibili solo dati limitati e aneddotici per l'abuso di cocaina, entactogeni e droghe dissociative. Per quanto riguarda le dipendenze comportamentali, il 21,35% dei commenti ha riportato un'interruzione dello shopping compulsivo, mentre altri utenti riferiscono un aumento di elementi di pulsione sessuale/libido. L'attuale approccio a metodi misti è sembrato utile per approfondire argomenti complessi come gli effetti dei GLP-1 RA sui disturbi legati alle dipendenze da sostanze e non da sostanze; da qui si potrebbero dedurre anche alcuni benefici per la salute mentale legati al GLP-1 RA. Nel complesso, è emerso che i GLP-1 RA mostrerebbero il potenziale di colpire sia il desiderio di sostanze che i comportamenti disadattivi/dipendenti, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche empiriche.

10.1 INTRODUZIONE

Il Glucagon like-peptide 1 (GLP-1) è un ormone incretino multiforme che svolge un ruolo cruciale nell'omeostasi del glucosio e nella regolazione metabolica. La sua funzione principale è quella di stimolare la secrezione di insulina in modo dipendente dal glucosio, contribuendo a ridurre i livelli di glucosio nel sangue. Questa azione si ottiene attraverso l'attivazione dei

recettori del GLP-1 (GLP-1 Rs) sulle cellule beta pancreatiche, con conseguente aumento della sintesi e della secrezione di insulina. Questa attività incretinica ha portato all'approvazione degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) per la gestione del diabete di tipo II [1]. In particolare, il GLP-1 è coinvolto anche in diversi percorsi centrali e periferici indipendenti legati alla regolazione dell'appetito, grazie alle sue proprietà anoressizzanti. A oggi, data la loro comprovata efficacia nel produrre perdita di peso, due GLP-1 RA (ad esempio, liraglutide e semaglutide) vengono prescritti anche a questo scopo [1,2] I GLP-1 RA, come semaglutide, hanno dimostrato un'influenza potenziale e significativa nel rimodellare i corpi, con conseguente impatto sulla pratica medica, sull'economia alimentare e sulla cultura [3,4,5]. Oltre al loro impatto sociale ed economico, l'uso dei GLP-1 RA va oltre la loro applicazione convenzionale nel trattamento del diabete e dell'obesità, coinvolgendo potenzialmente comportamenti di dipendenza e compulsivi [6]. Prove precliniche sostanziali nei roditori e nei primati non umani hanno dimostrato che i GLP-1 RA possono modulare i comportamenti compulsivi e legati alla ricompensa, per quanto riguarda sia la ricerca che il consumo di varie sostanze di uso comune (ad esempio, alcol, nicotina, oppioidi e cocaina) [6,7]. I GLP-1 RA, a livello del sistema nervoso centrale, possono avere un impatto sul rilascio di dopamina nel nucleo accumbens [6], modulando così gli effetti gratificanti dell'abuso di sostanze, influenzando il comportamento di ricerca di droga, diminuendo la reattività agli stimoli della droga e probabilmente alleviando l'esperienza dei sintomi di astinenza [8].

Gli effetti biologici del GLP-1, imitati dai GLP-1 RA (ad esempio, lixisenatide, liraglutide, exenatide, dulaglutide e semaglutide), dipendono in larga misura dall'attivazione dei GLP-1 Rs. I GLP-1 Rs sono espressi in molteplici organi e tessuti, come pancreas, reni, polmoni, sistema immunitario, stomaco, intestino, sistema cardiovascolare e neuroni del sistema nervoso enterico, centrale e periferico [9]. L'attivazione acuta e cronica di GLP-1 Rs innesca una complessa rete di vie di segnalazione intracellulare

(che coinvolgono, ad esempio, l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP), la protein-chinasi A (PKA), la protein-chinasi C (PKC) e il calcio). Questi schemi di segnalazione specifici dipendono dall'indice GLP-1 RA, dal tessuto bersaglio e dal contesto cellulare [9,10]. Nel sistema nervoso centrale (SNC), i GLP-1 R sono espressi nella corteccia cerebrale, nell'ipotalamo, nell'ippocampo, nel talamo, nella substantia nigra, nell'organo circumventricolare, nel cervelletto e nel nucleo del tronco encefalico, con un modello di espressione genica dei GLP-1 R evidente nei roditori, nei primati non umani e nell'uomo [10]. Agendo in queste strutture del SNC, i GLP-1 RA esercitano un'ampia gamma di effetti, compresi quelli sulla sazietà, sull'omeostasi energetica e sulla neurogenesi [10]. Sulla base della loro capacità di modulare il sistema di ricompensa mesolimbico [11] e l'assunzione di cibo, diversi autori hanno ipotizzato che i GLP-1 RA possano regolare i comportamenti motivati dalla droga e i meccanismi di ricompensa della droga [7,12]. Inoltre, secondo studi recenti [10,13], alcuni GLP-1 RA, grazie alla loro lunga emivita, hanno mostrato la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e di esercitare effetti nel cervello che potrebbero essere diversi da quelli del GLP-1 endogeno. I GLP-1 RA possono potenzialmente essere coinvolti in ulteriori attività dei neurotrasmettitori (ad esempio, serotonina; dopamina) [14]. È stato suggerito che l'assunzione di cibo e il disturbo da uso di sostanze condividono meccanismi neurobiologici comuni [15]. Il sistema di ricompensa è una rete complessa, che presenta interazioni tra i sistemi degli oppioidi, della dopamina, degli endocannabinoidi e della serotonina; infatti, il cibo può fungere da stimolo a nutrirsi grazie alla sua natura gratificante [16].

In base ai potenziali meccanismi di azione centrale e di segnalazione della dopamina dei GLP-1 RA, la probabilità che i GLP-1 RA vengano utilizzati clinicamente per le dipendenze è promettente [6,8]. Tuttavia, è possibile identificare una serie di problemi che limitano l'uso dei GLP-1RA nei pazienti con disturbi da dipendenza, tra cui le possibili variazioni individuali associate, ad esempio, alle differenze genetiche e di genere; l'efficacia e la

sicurezza non dimostrate; i meccanismi d'azione non chiari; il rischio di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali; la presenza di comorbilità psichiatriche nei soggetti con disturbo da uso di sostanze.

Sono in corso studi clinici e analisi del mondo reale [17,18] per valutare la traducibilità all'uomo di questi incoraggianti risultati preclinici. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere l'impatto reale dei GLP-1 RA sulle dipendenze; identificare i sottogruppi di pazienti che possono trarne beneficio; e valutare la loro efficacia e sicurezza a lungo termine, anche in confronto ai trattamenti tradizionali contro le dipendenze. L'attuale ricerca sull'uomo si concentra principalmente sull'abuso di alcol e nicotina con una malattia metabolica concomitante; al contrario, esistono solo conoscenze limitate/controverse relative a scenari preclinici e reali riguardanti altre sostanze d'abuso come la cocaina [11], gli oppioidi [19], gli entactogeni, gli psichedelici, le droghe dissociative e le dipendenze non da sostanze/comportamentali.

Comprendere l'impatto dei GLP-1 RA sugli esiti della salute mentale è complesso, sia per le differenze individuali dei soggetti che per i potenziali pregiudizi nell'analisi dei dati [20,21,22]. Inoltre, sia l'obesità che il diabete di tipo 2 sono malattie multifattoriali e complesse, e le loro esatte interrelazioni con la salute mentale e la dipendenza non sono del tutto comprese, inclusi i problemi psicopatologici legati agli aspetti emotivi e comportamentali legati al cibo [1,21]. Altri aspetti poco chiari possono riguardare l'interconnessione tra i recettori GLP-1 e una serie di problemi cognitivi, immunologici e legati all'infiammazione [23,24,25].

Il repurposing dei farmaci è una strategia utile per identificare nuovi usi per i farmaci approvati o in fase di sperimentazione ed estendere la loro gamma di utilizzo terapeutico [26]. La sorveglianza post-marketing delle reazioni avverse ai farmaci, utilizzando sia l'ascolto dei social media che i database di farmacovigilanza delle agenzie internazionali, è un altro approccio utile per evidenziare potenziali criticità legate all'uso dei farma-

ci [27,28]. Nonostante i suoi limiti, anche l'analisi delle piattaforme sociali/forum è un approccio fattibile per esplorare gli aspetti sfaccettati dei modelli di utilizzo/abuso dei farmaci [29]. Questi metodi, inizialmente utilizzati soprattutto nel marketing e nelle scienze sociali, hanno recentemente suscitato un crescente interesse nella comunità scientifica, date le ovvie difficoltà/limitazioni nella realizzazione di studi clinici e la parziale inadeguatezza dei dati che possono essere raccolti nelle cliniche. Quindi, la "netnografia", se combinata con l'analisi del contenuto e l'analisi qualitativa e quantitativa [21,30], può offrire intriganti opportunità per comprendere meglio i modelli di consumo di sostanze. Se utilizzata con estrema attenzione e con un controllo umano costante, la grande quantità di dati web apre anche le porte all'uso dell'apprendimento automatico e dell'intelligenza artificiale generativa (AI) come strumenti di supporto interpretativo e analitico [31,32].

Prendendo spunto dal nostro lavoro precedente [21] e applicando i metodi qualitativi e quantitativi basati sul web, abbiamo cercato di esplorare i potenziali effetti dei GLP-1 RA sulle possibili modifiche relative sia all'assunzione di droghe/alcol che alle dipendenze comportamentali [18,33].

10.2 MATERIALI E METODI

Utilizzando un approccio non intrusivo, di metodo misto, qualitativo, quantitativo e netnografico [34,35,36], i dati sono stati raccolti da Reddit, TikTok e YouTube [14,37,38]; i relativi contenuti erano liberamente disponibili sul web. Queste piattaforme sono state scelte per la loro portata globale, l'ampia base di utenti e l'impatto significativo sulle interazioni online e la condivisione di contenuti. La raccolta dei dati è stata effettuata in due fasi: la prima il 28 maggio 2023, mentre un aggiornamento è stato ottenuto il 13 giugno 2023. Entrambe le fasi sono state realizzate con l'aiuto di un'applicazione web specializzata [39]. Da sei subreddit sono stati estratti circa 5859 thread e 12.136

commenti correlati. L'applicazione web ha raccolto retrospettivamente tutti i contenuti inseriti dall'inizio dei diversi subreddit qui esaminati, che sono stati creati in un arco di tempo che va da dicembre 2019 a novembre 2022. La maggior parte dei commenti degli utenti dei social media, tuttavia, è stata fatta durante la primavera del 2023. A causa della scarsità di dati relativi a TikTok e YouTube, qui sono stati analizzati solo i post raccolti su Reddit. Reddit è una piattaforma web che organizza gli argomenti in forum distinti (subreddit), dove ogni discussione è considerata un thread. Questa piattaforma popolare ospita una grande varietà di argomenti, che sono tipicamente discussi da una grande comunità di utenti (redditor) [40,41]. Le iscrizioni a Reddit, essendo anonime e volontarie, sono diventate una fonte popolare per gli studi di social listening [42,43].

Le informazioni di interesse sono state ricercate concentrandosi su una serie di farmaci, tra cui Ozempic, semaglutide, tirzepatide, Mounjaro, Wegovy e Rybelsus. In associazione a ciò, sono stati analizzati i seguenti subreddit: r/Ozempic, r/OzempicForWeightLoss, r/Semaglutide, r/Tirzepatide, r/WegovyWeightLoss e r/Mounjaro. Nella ricerca sono state incluse anche altre parole chiave (ad esempio, dulaglutide, liraglutide, albiglutide, exenatide, lixisenatide, Trulicity, Victoza e Saxenda), ma sono stati identificati solo pochi commenti correlati e quindi sono stati considerati irrilevanti per l'analisi in oggetto. I dati grezzi raccolti sono stati importati in fogli di calcolo Word e Microsoft Excel (Microsoft Office Professional 2021, Versione 2308 Build 16731.20170). Una serie di parole chiave selezionate di interesse (ad esempio, alcol; caffeina; nicotina; cannabis; cocaina; shopping compulsivo; libido; vedere la Tabella 1 e la Tabella 2 per l'elenco completo) è stata poi ricercata all'interno dell'intera serie di commenti archiviati. I commenti risultanti che contenevano le stesse parole chiave sono stati poi raggruppati e analizzati sia manualmente che con un software specializzato (Numerous.ai). È stata quindi adottata una strategia a più fasi, come segue:

Dipendenze da sostanze/desiderio di consumo delle droghe di uso comune (legali e non legali)						
Alcol, alcolismo						
Parole chiave	sospeso	ridotto	lo stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
alcool	123	60	31	2	169	385
alcolismo	0	0	0	0	17	17
alcolico	7	3	0	0	25	35
	130 (29.75%)	63 (14.42%)	31 (7.09%)	2 (0.46%)	211 (48.28%)	437
Altre abitudini di consumo: bevande al caffè						
Parole chiave	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
caffeina	10	3	4	0	16	33
caffè	38	26	72	0	47	183
	48 (22.22%)	29 (13.43%)	76 (35.19%)	0 (0.00%)	63 (29.17%)	216
Tabacco						
Parole chiave	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
nicotina	1	0	0	0	0	1
sigaretta	2	1	0	0	9	12
	3 (23.08%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	9 (69.23%)	13
Prodotti derivati dalla cannabis (per inalazione e per consumo)						
Parole chiave	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
cannabis	2	1	2	0	4	9
erba	0	1	1	0	15	17
prodotti commestibili	9	9	9	9	9	45
fame chimica	1	2	6	0	10	19
	12 (13.33%)	13 (14.44%)	18 (20.00%)	9 (10.00%)	38 (42.22%)	90
Vaping e abitudini di fumo/inalazione (esclusi gli psicostimolanti come la cocaina e le anfetamine): tabacco e prodotti derivati dalla cannabis						
Parole chiave	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
vaping	1	2	1	0	2	6
fumo	3	4	11	0	22	40
fumare	18	1	6	1	44	70
	22 (18.97%)	7 (6.03%)	18 (15.52%)	1 (0.86%)	68 (58.62%)	116
Stimolo sessuale e libido						
Parole chiave	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
sesso	0	1	0	5	27	33
libido	0	1	0	1	2	4
	0 (0.00%)	2 (5.41%)	0 (0.00%)	6 (16.22%)	29 (78.38%)	37

Dipendenze comportamentali (escluso il cibo)						
Shopping						
Parole chiave	sospeso	ridotto	lo stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
shopping compulsivo	2	0	0	0	1	3
shopping	19	6	14	2	45	86
	21 (23.60%)	6 (6.74%)	14 (15.73%)	2 (2.25%)	46 (51.69%)	89

*Tabella 1. Analisi quantitativa. Modelli di dipendenza da sostanze e non da sostanze. *: in questo caso, sono stati inclusi i post con le parole chiave selezionate ma che non rientravano in una chiara descrizione di come il consumo fosse cambiato (ad esempio, commenti banali, domande generiche, ricerca di rassicurazioni link ecc.). È stato adottato un approccio più conservativo e la frase "ha smesso/ha ridotto/ha mantenuto/ha aumentato" è stata codificata solo se chiaramente indicata.*

Psicostimolanti: cocaina e anfetamine						
Parole chiave	sospeso	ridotto	lo stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
cocaina	0	0	0	0	10	10
anfetamina	0	0	0	0	8	8
	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	18 (100%)	18
Altre sostanze (ad esempio, oppioidi come fentanil, eroina; antidolorifici; benzodiazepine; ketamina; empatici come MDMA; psichedelici come funghi allucinogeni e psilocibina): nessuna/non rilevante						
	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
/	0	0	0	0	0	0
	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0
Dipendenza da gioco e internet						
Parole chiave	sospeso	ridotto	lo stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
gioco	0	0	0	0	4	4
dipendenza da internet	0	0	0	0	0	0
	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (100%)	4
Altre dipendenze comportamentali (ad esempio, gioco d'azzardo): nessuna/non rilevante						
	sospeso	ridotto	stesso	aumentato	altri argomenti *	totale
/	0	0	0	0	0	0
	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0

*Tabella 2. Analisi quantitativa nulla; modelli correlati all'abuso di sostanze e non. *: in questo caso, sono stati inclusi i post con le parole chiave selezionate ma che non rientravano in una chiara descrizione di come il consumo fosse cambiato (ad esempio, commenti banali, domande generiche, ricerca di rassicurazioni, link ecc.). È stato adottato un approccio più conservativo e la frase "ha smesso/ha ridotto/ha mantenuto/ha aumentato" è stata codificata solo se chiaramente indicata.*

(A) Analisi quali-quantitativa. Dopo essere stato classificato in base all'impatto dei GLP1-RA sul consumo di sostanze (ad esempio, aumento, riduzione, interruzione), ogni commento è stato codificato manualmente. I commenti banali/non pertinenti sono stati esclusi e il numero totale di commenti codificati è riportato nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

(B) Analisi tematica. I commenti sono stati campionati in gruppi (vedere Tabella 1 e Tabella 2). I gruppi risultanti, contenenti le stesse parole chiave, sono stati poi analizzati con un software specializzato (Numerous.ai). L'intera serie di temi e pregiudizi relativi a ciascuna parola chiave generata da Numerous. ai è stata poi rivista manualmente. Per analizzare ogni gruppo di commenti è stato utilizzato il seguente prompt [= ai("Voglio che lei agisca come un esperto di analisi qualitativa dei contenuti e analizzi questi post per me. Identifichi tutti i temi e poi li presenti in punti elenco. Consideri anche qualsiasi potenziale pregiudizio o fattore contestuale che possa influenzare la sua analisi")]. Ciascuna serie di temi è stata ulteriormente analizzata con ChatGPT 3.5, attraverso la seguente richiesta: "Potrebbe identificare i 5 temi/bias più frequenti tra questi?". Per la valutazione e l'interpretazione dei dati, ci si è serviti anche di un'analisi qualitativa fenomenologica dei media [44]. In linea con studi simili [45,46], per ogni parola chiave selezionata, qui, i temi più comuni risultanti sono stati analizzati manualmente. In questo modo, si è ottenuto un elenco di temi principali (Tabella 3; Materiale supplementare Tabella S1). Due ricercatori indipendenti (DA e GF), con diversi background nella ricerca qualitativa, a volte con la supervisione di un ricercatore/autore senior (FS), hanno analizzato in modo indipendente tutti i post e i relativi commenti. Dopo un'adeguata discussione e contestualizzazione dei commenti risultanti, le questioni relative ai disaccordi sulla codifica hanno trovato una soluzione. I commenti sono stati analizzati nella loro interezza, senza pulirli e indipendentemente dalla loro lunghezza, mantenendo così la loro originalità. Non sono state messe in atto strategie di formazione del chatbot/pre-elaborazione dei dati [47,48,49]. Secondo i metodi non intrusivi e naturali-

stici di conduzione degli studi netnografici [34,35,36], non sono stati pubblicati post o altri contributi a discussioni di forum privati/pubblici. In linea con gli studi precedenti [36,50,51], è stato garantito il pieno anonimato e non sono stati raccolti, utilizzati o analizzati nomi utente o riferimenti ai redditor.

Temi
Effetti dei farmaci ed effetti collaterali: questo tema include discussioni sugli effetti dei GLP-1 RA sulle abitudini, sull'appetito, sul desiderio e sulla perdita di peso. Vengono discussi anche i potenziali effetti collaterali e i rischi per la salute associati a questi farmaci, come i problemi digestivi e gli impatti a lungo termine sulla salute.
Modifiche dello stile di vita e gestione del peso: gli utenti discutono dell'importanza di apportare modifiche allo stile di vita, oltre all'assunzione di farmaci, per una gestione efficace del peso (ad esempio, incorporare abitudini alimentari più sane, impegnarsi nell'attività fisica e altre modifiche dello stile di vita per sostenere gli sforzi di perdita di peso).
Uso di sostanze e riduzione del desiderio: gli utenti si concentrano sulla riduzione del desiderio di sostanze come l'alcol, le sigarette e i dolci durante l'assunzione di GLP-1 RA. Gli utenti condividono anche le loro esperienze nella gestione o nell'abbandono del consumo di sostanze.
Esperienze e risposte individuali ai GLP-1 RA: questo tema comprende una serie di esperienze individuali con i farmaci (ad esempio, esiti positivi e negativi). Gli utenti condividono storie personali di progressi nella perdita di peso, effetti collaterali e risposte complessive al trattamento, fornendo approfondimenti sulle diverse esperienze con questi farmaci.
Rischi per la salute, normative e percezioni della società: le discussioni evidenziano le preoccupazioni degli utenti sui rischi per la salute associati ai farmaci e all'uso di sostanze, nonché le percezioni della società e le incoerenze normative (ad esempio, nel contesto della pubblicità per la perdita di peso e dell'industria farmaceutica).

Tabella 3. I cinque temi più comuni in generale.

10.3 RISULTATI

Il set di dati in oggetto consisteva in un'ampia gamma di commenti estratti da varie piattaforme (Reddit, TikTok e YouTube). Le parole chiave "Ozempic", "semaglutide", "tirzepatide", "Mounjaro", "Wegovy" e "Rybelsus" hanno attirato la maggiore

attenzione e sono state analizzate qui, coerentemente con i dati precedenti del nostro gruppo [21]. I post di Reddit (ad esempio, i singoli elementi all'interno di una discussione) hanno prodotto 12.136 commenti, i video di YouTube hanno prodotto 14.515 commenti e i video di TikTok hanno prodotto 17.059 commenti. Sono stati identificati anche altri 5859 thread di Reddit come fonte potenziale per identificare ulteriori commenti. Le discussioni su Reddit sono state estratte dai seguenti subreddit: r/Ozempic; r/OzempicForWeightLoss; r/Semaglutide; r/Tirzepatide; r/WegovyWeightLoss e r/Mounjaro. La Tabella 1 e la Tabella 2 riportano il numero di corrispondenze da tutti i commenti Reddit (n = 1020) per le parole chiave ricercate (ad esempio, alcol; caffeina; nicotina; cannabis; cocaina; shopping compulsivo; libido). Le parole chiave sono state ulteriormente categorizzate in argomenti. È stata poi eseguita un'analisi qualitativa utilizzando una metodologia AI assistita (vedi sopra), che ha portato all'identificazione dei cinque temi più comuni per l'intero set di dati relativi alle parole chiave (Tabella 3) e per ogni parola chiave (Tabella S1 del Materiale Supplementare). La Tabella S1 del Materiale Supplementare mostra un'analisi qualitativa dei modelli correlati all'abuso di sostanze e non correlati ai trattamenti di perdita di peso/GLP-1 RA ed esempi di post rilevanti.

Come si può vedere nella Tabella S1 del Materiale Supplementare, è stata trattata un'ampia gamma di argomenti, evidenziando la relazione sfaccettata e interconnessa tra dipendenza, craving e gestione del peso. Se esaminati separatamente, questi argomenti hanno mostrato una tendenza alla sovrapposizione dei risultati. Di conseguenza, alcune aree sono state esaminate più da vicino e i post pertinenti ed esemplificativi sono stati presentati nella Tabella S1 del Materiale Supplementare per chiarire ulteriormente queste connessioni.

10.3.1 LA COMPLESSA INTERRELAZIONE TRA I FARMACI PER LA PERDITA DI PESO E L'USO/IL DESIDERIO DI SOSTANZE.

Alcol. Gli utenti hanno genericamente mostrato livelli di ottimismo riguardo ai potenziali benefici dei GLP-1 RA per i

problemi legati all'alcol (ad esempio, riduzione del desiderio e cambiamenti nella tolleranza all'alcol); hanno anche evidenziato gli effetti benefici di queste molecole nel migliorare il benessere generale, che li ha portati per esempio a mangiare più proteine, frutta e verdura ad alto contenuto di fibre; evitare alcuni alimenti come i cibi fritti e le salse a base di panna grassa; e dare la preferenza alle birre senza alcol. Questo cambiamento nelle abitudini di consumo è stato talvolta correlato a modifiche nelle preferenze di gusto. D'altra parte, altri si lamentavano della loro frustrazione associata all'impossibilità di godere persino di dosi ridotte di bevande alcoliche. Il consumo di diversi tipi di alcolici (ad esempio, vino vs. birra) non ha mostrato chiare differenze, anche se la loro diversa composizione e i modelli di consumo potrebbero spiegare le piccole differenze evidenziate. La maggior parte dei segnalanti sembrava preoccupata per l'accesso ai farmaci GLP-1 RA (ad esempio, barriere finanziarie, fornitura di farmaci) e si lamentava delle limitazioni della copertura assicurativa. Al contrario, alcuni utenti segnalavano un aumento del consumo di alcol. Sebbene la veridicità di questi contributi, che erano in numero ridotto, non possa essere confermata in questa sede, è possibile che tali utenti abbiano mostrato un atteggiamento provocatorio dovuto a questioni personologiche. Complessivamente, circa il 29,75% dei commenti relativi all'alcol ha dichiarato chiaramente la cessazione dell'assunzione di queste sostanze dopo l'inizio della prescrizione di GLP-1 RA.

Caffeina. Alcuni utenti hanno riconosciuto il ruolo della caffeina come efficace soppressore dell'appetito, concordando sulla sua integrazione nelle strategie di perdita di peso per aumentare il metabolismo e controllare il desiderio di cibo. Altri hanno sottolineato che la caffeina può interferire con l'assorbimento dei carboidrati e la modulazione del rilascio di glucosio, e l'ingestione di dosaggi limitati è risultata ampiamente accettata. Sono stati riportati anche risultati positivi derivanti dal mantenimento del consumo di caffeina (ad esempio, miglioramento della vigilanza e della produttività). Inoltre, alcuni utenti hanno notato miglioramenti nella qualità del sonno, riduzione dei livelli di an-

sia e diminuzione del desiderio di bevande contenenti caffeina, probabilmente influenzati dalla modulazione del meccanismo ricompensa/sazietà/piacevolezza estrema associata all'assunzione di GLP-1 RA. Sono risultati oggetto di dibattito i ben noti potenziali sintomi di astinenza e la natura di dipendenza della caffeina, oltre alla variabilità individuale della tolleranza alla caffeina. È stato discusso qui l'impatto del caffè sulla farmacocinetica dei GLP-1 RA, insieme a fattori come l'acidità, la motilità gastrointestinale, le differenze individuali e le abitudini di consumo; le differenze nelle risposte sono state collegate a intervalli di tempo inadeguati tra l'assunzione di caffeina e di farmaci. Complessivamente, circa il 22,22% dei commenti relativi alla caffeina ha segnalato la cessazione dell'assunzione di bevande a base di caffè in associazione ai GLP-1 RA.

Nicotina. Le esperienze degli utenti con la cessazione del fumo variavano dal consumo occasionale di sigarette allo smettere del tutto; alcuni hanno notato una riduzione significativa del desiderio e altri hanno parlato di cambiamenti generali nel piacere durante l'uso di GLP-1 RA. Alcuni utenti hanno sperimentato effetti immediati, mentre altri hanno notato un cambiamento graduale nel loro comportamento di fumatori. La consapevolezza dei fattori psicosociali, dello stress, della salute mentale e dei meccanismi di coping che influenzano la cessazione del fumo era evidente tra gli utenti, con post che sottolineavano queste influenze interconnesse sulle scelte individuali. Complessivamente, circa il 23,08% dei commenti relativi alla nicotina ha segnalato una cessazione dell'assunzione di questo alcaloide in associazione con GLP-1 RA.

Prodotti derivati dalla cannabis. Le discussioni relative alla cannabis si sono concentrate sul suo impatto sulla modifica dell'appetito, con gli utenti che hanno notato cambiamenti nei livelli di fame, compreso l'aumento dell'appetito, attribuito principalmente alla "fame chimica" della cannabis. È stato discusso anche il sollievo dalla nausea attraverso l'uso di cannabis, in particolare per alleviare la nausea causata da farmaci come Ozempic. È interessante notare che gli utenti hanno considerato il contra-

sto tra il sollievo dalla nausea associata a Ozempic e l'aumento dei livelli di appetito associato al THC.

Cocaina e altri stimolanti. La cocaina e i farmaci simili alle anfetamine sono stati spesso citati come potenti soppressori dell'appetito; gli utenti hanno commentato la loro capacità di eliminare la fame e di influire sulle abitudini alimentari e sul peso corporeo. Le discussioni sugli stimolanti hanno mostrato toni sarcastici e provocatori; una serie di commenti relativi a Ozempic ha rivelato un livello di cinismo nei confronti dell'industria medica.

10.3.2 ASSUNZIONE DI FARMACI PER LA PERDITA DI PESO E DESIDERIO SESSUALE/LIBIDO

Il desiderio sessuale. Le esperienze variano, con alcuni che riferiscono un aumento della libido e altri che sono curiosi dei possibili legami tra i farmaci e i cambiamenti del desiderio sessuale. Alcuni utenti hanno riferito un aumento della libido dopo aver perso peso e un miglioramento generale dell'eccitazione sessuale. Nei casi in cui sono stati segnalati miglioramenti sessuali, sono stati coinvolti diversi fattori, tra cui un effetto positivo legato alla perdita di peso sull'immagine corporea percepita; il ruolo del controllo dell'insulina nell'influenzare gli ormoni sessuali; i livelli; e l'impatto complessivo sulla salute mentale. Alcuni hanno proposto possibili componenti dei cambiamenti della libido legati alla malattia e all'età per spiegare la modifica del desiderio sessuale.

10.3.3 FARMACI PER LA PERDITA DI PESO E DIPENDENZE COMPORTAMENTALI (NON CORRELATE ALL'ALIMENTAZIONE)

Dopo l'assunzione di GLP-1 RA, un certo numero di utenti ha riferito una diminuzione dei comportamenti di acquisto sia impulsivi che compulsivi, passando ad abitudini di acquisto più controllate e pianificate. Sono stati notati cambiamenti nella frequenza degli acquisti e nei modelli di spesa, con utenti che sono diventati più consapevoli delle conseguenze degli acquisti

impulsivi e che hanno dato priorità alle responsabilità finanziarie. Al contrario, altri non hanno sperimentato gli stessi risultati positivi. Complessivamente, il 21,35% dei commenti ha riportato un'interruzione dello shopping compulsivo correlata a GLP-1 RA, mentre gli elementi di desiderio sessuale/libido sono aumentati in diversi utenti.

10.4 DISCUSSIONE

Per quanto ne sappiamo, questo è il primo lavoro che mira a esplorare, con un approccio di tipo misto, il potenziale impatto dei GLP-1 RA sulle dipendenze comportamentali e legate alle sostanze. L'attenzione si è concentrata sulle droghe legali (alcol, caffeina, nicotina) e ricreative (cannabinoidi, psicostimolanti e altre sostanze). Sono stati forniti anche dati relativi a possibili cambiamenti nelle attività di shopping compulsivo e nel desiderio sessuale.

L'analisi dei social media ha il potenziale di fornire dati preziosi in tempo reale per i ricercatori, i medici e le parti interessate in vari campi [36]. L'usabilità, l'accessibilità e l'immediatezza delle piattaforme dei social media creano un'opportunità unica per gli individui di condividere esperienze, connettersi con gli altri e accedere alle risorse. Se applicata all'abuso di droghe e alla ricerca comportamentale, l'analisi dei social media potrebbe potenzialmente contribuire ad ampliare le conoscenze dei medici nella diagnosi e nel trattamento di potenziali problemi di dipendenza. Ad esempio, l'analisi dei post sui social media e delle attività online può aiutare a identificare potenziali fattori scatenanti e modelli di abuso di sostanze e comportamenti di dipendenza [52]. Inoltre, nel contesto della medicina di precisione, l'esame del comportamento sui social media può aiutare a personalizzare gli approcci terapeutici, consentendo agli operatori sanitari di comprendere meglio le esigenze individuali e di sviluppare strategie mirate all'interno di contesti sanitari formali. Ancora, l'approccio netnografico in medicina può essere

considerato conveniente grazie alla raccolta rapida ed efficiente dei dati, all'accesso a un'ampia gamma di partecipanti, all'analisi approfondita delle interazioni online e al potenziale di analisi dei dati in tempo reale.

Alcol. Coerentemente con i dati precedenti, è stato osservato un impatto significativo dei GLP-1 RA sul desiderio e sui livelli di assunzione di alcol [18,53]. Analogamente a quanto osservato con le altre sostanze qui commentate, questa riduzione dei livelli di assunzione di alcol potrebbe essere meglio compresa considerando tre fattori: (a) le persone a cui è stato prescritto il GLP-1 RA hanno smesso/ridotto il consumo come parte di un cambiamento dello stile di vita; (b) i soggetti che hanno fatto lo stesso come possibile conseguenza diretta del GLP-1 RA; (c) le persone che non amavano più bere alcolici perché sperimentavano effetti collaterali pronunciati (ad esempio, malessere; nausea) in associazione all'assunzione del GLP-1 RA.

In effetti, i cambiamenti dello stile di vita possono essere associati a livelli ridotti di consumo di sostanze psicotrope [54]. Inoltre, sia l'effetto benefico dei GLP-1 RA sugli aspetti psicopatologici (ad esempio, il miglioramento dell'umore) [21,55] che il significativo miglioramento dell'aspetto estetico legato alla perdita di peso [22,56,57,58] potrebbero essere ipotizzati come fattori significativi che contribuiscono alla riduzione dei livelli di consumo di droga. Ricerche precedenti hanno anche suggerito effetti diretti e indiretti dei GLP-1 RA sul craving, sui circuiti del piacere e su reti estese di meccanismi recettoriali legati all'abuso di sostanze [6,59]. Infine, è probabile che gli effetti negativi diretti dei GLP-1 RA nel contesto dell'abuso di alcol siano principalmente di rilevanza gastroenterologica [60], agendo quindi come stimoli anti-dipendenza/avversione. Inoltre, anche se i GLP-1 RA potrebbero temporaneamente aiutare a prevenire il verificarsi di incidenti legati all'alcol durante le prime fasi della terapia [60], potrebbero non essere adatti a tutti i soggetti con disturbo da uso di alcol a causa dei potenziali effetti avversi di queste molecole (ad esempio, malessere e rischio di pancreatite),

in particolare nei soggetti con un basso peso corporeo o condizioni pancreatiche preesistenti [6].

Caffeina. Si sa poco degli effetti reali della caffeina sui farmaci GLP-1 RA. Le bevande a base di caffè dovrebbero avere un leggero effetto sulla farmacocinetica sia del GLP-1 R che del GLP-1 RA, a causa di vari fattori, come la presenza di acidi e altri composti (ad esempio, acido clorogenico e polifenoli) [61,62]; i loro effetti sulla motilità gastrointestinale; le potenziali differenze individuali; e i diversi stili di consumo degli individui (ad esempio, sessioni di bevande abbondanti, di lunga durata e ripetute; un'aggiunta di ingredienti zuccherini/grassi nella bevanda). L'assunzione di caffeina è anche correlata al mantenimento della perdita di peso [63]. D'altra parte, il caffè contiene elementi nutrizionali benefici per l'assorbimento dei carboidrati e la modulazione del rilascio di glucosio, e il suo consumo, in quantità limitate, è ampiamente accettato.

Nicotina e prodotti derivati dalla cannabis. Studi preliminari suggeriscono che i GLP-1 RA hanno il potenziale di ridurre la ricompensa della nicotina, diminuire l'assunzione di nicotina e potenzialmente aumentare i tassi di astinenza dal fumo [64,65]. È interessante notare che molecole come dulaglutide hanno dimostrato benefici nel prevenire l'aumento di peso dopo la cessazione, suggerendo che questi farmaci potrebbero aiutare a gestire i problemi metabolici che spesso accompagnano lo smettere di fumare [66].

In relazione alla cannabis, recenti risultati hanno mostrato prove preliminari del potenziale beneficio di semaglutide nel disturbo da uso di cannabis in popolazioni distinte con obesità e diabete di tipo 2 [67]. I dati qui potrebbero confermare la presenza di una riduzione dei livelli di assunzione di cannabis in associazione a semaglutide.

Cocaina e altri stimolanti. I risultati preclinici hanno mostrato risultati promettenti a sostegno dei GLP-1 RA come potenziali farmaci per il disturbo da uso di cocaina [6,68]. Tra i meccanismi sottostanti, alcuni autori hanno ipotizzato che i GLP-1 RA possano attenuare la ricompensa da cocaina sia regolando il rilascio

di alcuni neurotrasmettitori (ad esempio, dopamina, GABA, glutammato) sia riducendo l'infiammazione [68]. A oggi, tuttavia, non ci sono prove evidenti che i GLP-1 RA abbiano un effetto sui cambiamenti dei livelli di abuso di stimolanti in un contesto clinico. In effetti, alcuni autori hanno evidenziato le relazioni tra binge eating e abuso di stimolanti [69], mentre altri hanno cercato di chiarire il ruolo della dopamina nel contesto del binge eating [70]. Negli esseri umani, i GLP-1 RA potrebbero non avere un effetto significativo sulla sensibilizzazione comportamentale pervasiva e tipica degli stimolanti [71]. Piuttosto che influenzare in modo sostanziale la ricaptazione della dopamina, si potrebbe quindi sostenere che queste molecole siano in grado di modularla solo parzialmente o indirettamente, e questo è coerente con i risultati attuali. Considerazioni simili potrebbero essere fatte per le sostanze di tipo anfetaminico, che sono state effettivamente discusse come agenti popolari per la perdita di peso.

Assunzione di entactogeni, psichedelici, droghe dissociative e altre droghe d'abuso. Non sono stati identificati post che commentavano l'abuso di oppioidi, nonostante alcuni risultati preclinici abbiano riportato la possibile influenza dei GLP-1 RA sull'assunzione di oppioidi [1]. Al contrario, alcuni commenti hanno riportato effetti leggermente potenziati/estesi, con un'insorgenza ritardata, dell'MDMA, probabilmente a causa del ritardato svuotamento gastrico associato al GLP1-RA. Risultati simili sono stati riportati in relazione sia ai funghi allucinogeni che alla ketamina [6,8,15,16]. È interessante notare che livelli massicci di intossicazione acuta da MDMA sono stati associati a stati ipoglicemici [72].

Pulsione sessuale. Si sa poco dei potenziali effetti dei GLP-1 RA sulla libido e sul comportamento sessuale [73]. Mentre l'attivazione del recettore GLP-1 può ridurre i livelli di interazioni sessuali nei topi [74], sono stati osservati miglioramenti della libido e della funzione sessuale nei maschi che utilizzano i GLP-1 RA [75]. In effetti, i GLP-1 RA a lunga durata d'azione possono potenziare la funzione erettile nei maschi con diabete mellito di tipo 2 [76]. Le prove cliniche attuali mostrano risulta-

ti promettenti nei livelli di fertilità sia femminile che maschile, grazie alla perdita di peso e/o alle azioni dirette sul sistema riproduttivo [77].

Considerazioni generali sui comportamenti legati alla ricompensa/compulsivi (ad esempio, consumo di cibo, shopping, gioco, dipendenza da internet). Gli effetti dei GLP-1 RA sembrano estendersi non solo alla sazietà alimentare, ma anche al desiderio di droga e a vari altri disturbi comportamentali (ad esempio, lo shopping compulsivo), coinvolgendo in modo trasversale il piacere percepito dell'uso di sostanze e l'avversione per i modelli eccessivi. Sorgono quindi le seguenti domande: (a) quanti/quali meccanismi di impulsività/compulsività sono coinvolti; (b) se esiste un'influenza dei GLP-1 RA sugli aspetti emotivi/stress; e (c) qual è il ruolo specifico dei diversi GLP1-RA nel modificare comportamenti, abitudini e dipendenze chimiche. Mentre ci riferiamo a una doppia diagnosi (disturbo da uso di sostanze più un disturbo psichiatrico), potrebbe emergere anche un cluster clinico a tripla diagnosi (malattia metabolica più disturbo da uso di sostanze più disturbo psichiatrico). In effetti, gli individui dovrebbero essere considerati come un'unità composita ed è più appropriato stratificare per diversi fattori di rischio, sottopopolazioni e biotipi [78].

Spostando la ricerca dalla dipendenza in sé e ampliando l'attenzione sui problemi psicopatologici sottostanti, dovremmo mirare a capire perché le stesse condizioni sottostanti si manifestano in modi diversi in individui diversi. Una prospettiva più integrata dovrebbe includere i contributi degli studi sui disturbi alimentari, sull'infiammazione [79,80], sulla dipendenza da cibo e sull'impulsività [81,82]. Tutti questi aspetti possono gettare luce sull'interpretazione di alcuni dei risultati in oggetto. In questo contesto, mentre la capacità degli agonisti GLP-1 RA di attraversare la barriera emato-encefalica è ancora controversa [12,83,84], la potenziale importanza della sua integrità, ad esempio in termini di crosstalk dell'asse intestino-microbioma-cervello, di disbiosi nell'obesità, nell'alcolismo, nei disturbi da uso di

sostanze e nelle infiammazioni sistemiche [85,86,87], può essere di particolare interesse.

I dati in oggetto suggeriscono che i benefici dei GLP-1 RA possono essere evidenti fin dalla loro prima ingestione e sembrano durare finché i GLP-1 RA vengono somministrati. Tuttavia, abbiamo trovato solo informazioni limitate sugli effetti della riduzione/interruzione del GLP-1 RA. Si potrebbe sostenere, tuttavia, che la durata degli effetti dei GLP-1 RA possa essere transitoria [88,89], anche se questo richiede chiaramente ulteriori indagini.

Per quanto riguarda l'alcol, si tratta di una sostanza il cui consumo, anche se a dosaggi moderati, è piuttosto diffuso nella popolazione generale; pertanto, i cambiamenti correlati al GLP-1 RA possono riguardare una riduzione dei suoi livelli di assunzione. Allo stesso modo, è probabile che i restanti comportamenti analizzati in questa sede siano semplicemente modulati, principalmente verso una riduzione dei comportamenti legati alla ricompensa/compulsivi, come dimostrato dai risultati preclinici [9,12]. Nel complesso, gli utilizzatori hanno preferito continuare ad assumere GLP-1 RA come prescritto per mantenere gli effetti metabolici; in generale, non sembrano preoccuparsi di eventuali cambiamenti comportamentali compulsivi e legati alla ricompensa [90,91].

Sono emerse alcune preoccupazioni in relazione all'assunzione non prescritta di altri farmaci in combinazione con i GLP1-RA, ad esempio con la tesofensina, soppressore dell'appetito, o con altre molecole assunte con l'intento di gestire gli effetti collaterali/conseguenze dei GLP-1 RA, come la perdita di pelle. Occorre prestare particolare attenzione ad alcune popolazioni a rischio di abuso di GLP1-RA, come le donne in gravidanza/allattamento [92,93]; i soggetti sottopeso che assumono psicostimolanti [69]; i soggetti con disturbi alimentari [94]; gli anziani [95]; e le persone con livelli ridotti di massa muscolare [96].

Infine, in linea con i risultati precedenti [21,97], i GLP-1 RA hanno probabilmente contribuito a ridurre i pensieri intrusivi sul cibo (ad esempio, le ruminazioni cerebrali legate al cibo) speri-

mentati dai soggetti. È interessante notare che il trattamento con semaglutide è anche correlato alla riduzione dell'uso di sostanze o di comportamenti compulsivi diversi dall'alimentazione [97]. Le alterazioni delle vie dopaminergiche nel modello preclinico e nel cervello umano contribuiscono all'abuso di sostanze e svolgono un ruolo nei comportamenti compulsivi [98,99], portando all'ipotesi che i GLP-1 RA possano agire su diversi fattori che influenzano diversi comportamenti disadattivi, manifestando effetti trasversali sulle dipendenze comportamentali e non comportamentali [59]. La sovrapposizione tra il desiderio di cibo e di sostanze a livello neurale mostra l'intricata connessione tra le vie di ricompensa del cervello. I GLP-1 RA potrebbero offrire un nuovo modo di affrontare questa sovrapposizione modulando questi percorsi, riducendo potenzialmente gli effetti di rinforzo del cibo e delle sostanze. Mirando ai recettori GLP-1 nel cervello, questi farmaci possono influenzare il sistema di ricompensa e le aree legate al controllo degli impulsi e al processo decisionale, suggerendo una "doppia azione" sulla regolazione dell'appetito e sui comportamenti di dipendenza. Nel complesso, colpire il pensiero intrusivo associato al desiderio di cibo e di sostanze con i GLP-1 RA potrebbe offrire nuove strade per gestire i comportamenti di dipendenza e promuovere abitudini più sane.

Limitazioni. I limiti di questo studio includono i pregiudizi tipicamente legati agli studi basati sui social media, come l'uso di dati auto-riportati, associabili a possibili imprecisioni e omissioni. I dati in oggetto si riferivano solo a quanto riportato in modo aneddotico dagli utenti dei social media, i cui attributi sociali, economici e demografici potrebbero non riflettere accuratamente l'intera società. Inoltre, come evidenziato in precedenza [100], è anche possibile che l'impatto degli account falsi abbia in qualche modo influenzato i nostri dati. Ancora, i pregiudizi legati agli utenti dei social media possono sottolineare l'importanza di un'interpretazione prudente e dell'integrazione di metodologie alternative negli studi sui social media [101]. Anche i pregiudizi dei ricercatori, l'eterogeneità linguistica e le tendenze all'autopresentazione possono influenzare il

rigore dei dati. L'uso dell'inglese come unica lingua per l'analisi e la scelta delle parole chiave possono aver introdotto anche un pregiudizio di selezione, escludendo potenzialmente le discussioni rilevanti. Le differenze demografiche tra le piattaforme e le caratteristiche dei diversi utenti possono influenzare la generalizzabilità dello studio. L'analisi corrente non ha esaminato le differenze tra le vie di somministrazione dei GLP-1 RA né ha confrontato le singole molecole, ad esempio la tirzepatide aveva meno probabilità di essere discussa dagli utenti rispetto a semaglutide. L'uso dell'intelligenza artificiale e dell'elaborazione del linguaggio naturale per l'analisi del testo potrebbe aver introdotto ulteriori pregiudizi ed errori, e la potenziale mancanza di trasparenza richiedeva ancora di più una costante supervisione umana. Infine, non era chiaro se l'uso di sostanze psicoattive da parte degli utenti di Internet in oggetto costituisse effettivamente un'abitudine malsana, un abuso/misuso di sostanze o una condizione di dipendenza. Per questi motivi, sono necessari ulteriori studi clinici.

Nonostante i potenziali limiti dati dalla dipendenza dalle dichiarazioni auto-riportate e dall'analisi qualitativa, è stata estratta e discussa un'ampia gamma di risultati e insight, convalidando di conseguenza in parte i limiti del set di dati. La sostenibilità a lungo termine di questi cambiamenti comportamentali è un aspetto che potrebbe richiedere un monitoraggio continuo.

10.5 CONCLUSIONI

Sembrerebbe che i GLP-1 RA, come semaglutide e tirzepatide, abbiano effetti positivi sulla riduzione del comportamento problematico legato alle sostanze (ad esempio, alcol, nicotina e caffeina) e legato non a sostanze (ad esempio, lo shopping compulsivo). Tuttavia, i risultati sono stati a volte incoerenti/contraddittori, con alcuni commenti che indicavano una persistenza/recidiva del craving legato alle sostanze nel tempo. Sebbene i dati limitati raccolti in questo studio suggeriscano appa-

rentemente che i GLP-1 RA possono avere un certo grado di effetto positivo sulla riduzione dei comportamenti problematici legati alle sostanze e non (ad esempio, lo shopping compulsivo), questi risultati devono essere interpretati con cautela. I meccanismi discussi che coinvolgono la ricompensa e la sazietà sono speculativi e richiedono ulteriori indagini per stabilire la causalità. I potenziali effetti su alcol, nicotina e caffeina sono in linea con alcuni risultati preliminari precedenti, ma gli effetti reali sui prodotti derivati dalla cannabis, sugli psicostimolanti come la cocaina, sugli oppioidi e su altre sostanze rimangono poco chiari. Al contrario, nuove e intriganti intuizioni sono arrivate dagli aspetti legati alla libido. Le dimensioni ridotte del campione, la raccolta dei dati limitata nel tempo e la natura auto-riferita dei dati dei social media utilizzati in questo studio possono limitare la generalizzabilità e l'affidabilità dei risultati. È necessaria una ricerca rigorosa, che comprenda studi clinici ben progettati e l'analisi di dati reali, per corroborare queste osservazioni preliminari e determinare con precisione il potenziale terapeutico dei GLP-1 RA nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze e delle dipendenze comportamentali. Sono necessarie ricerche epidemiologiche e cliniche più solide prima di poter trarre conclusioni definitive.

Nel complesso, sono stati sottolineati i vantaggi delle strategie netnografiche nell'indagare le esperienze e le percezioni della vita reale riguardo agli interventi farmaceutici, pur riconoscendo i limiti inerenti ai dati dei social media. L'intricata interazione tra un'ampia gamma di fattori, tra cui l'immagine corporea, la salute sessuale, le caratteristiche individuali e gli effetti dei GLP-1 RA, suggerisce la necessità di una comprensione olistica di questi problemi interrelati. La natura complessa della dipendenza, del craving e della gestione del peso richiede ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi e gli effetti a lungo termine dei GLP-1RA.

10.6 MATERIALI SUPPLEMENTARI

Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: https://www.mdpi.com/article/10.3390/brainsci14060617/s1, Tabella S1: Analisi qualitativa. Temi legati alla dipendenza da sostanze e non; esempi di post rilevanti; i cinque temi più comuni per ogni gruppo di parole chiave.

11. ASSOCIAZIONI DI SEMAGLUTIDE CON L'INCIDENZA E LA RICORRENZA DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL NELLA POPOLAZIONE REALE

Tratto e tradotto da

Wang, W., Volkow, N.D., Berger, N.A. et al. *Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population*. Nat Commun 15, 4548 (2024).

https://doi.org/10.1038/s41467-024-48780-6

Abstract

I disturbi da uso di alcol sono tra le cause principali del global burden of disease, ma gli interventi terapeutici sono limitati. La riduzione del desiderio di bere nei pazienti trattati con semaglutide ha suscitato interesse per i suoi potenziali benefici terapeutici per i disturbi da uso di alcol. In questo studio di coorte retrospettivo sulle cartelle cliniche elettroniche di 83.825 pazienti con obesità, dimostriamo che la semaglutide ha un rischio inferiore del 50%-56% rispetto ad altri farmaci anti-obesità sia per l'incidenza che per la ricorrenza del disturbo da uso di alcol per un periodo di follow-up di 12 mesi. Sono state osservate riduzioni coerenti per pazienti stratificati per sesso, fascia d'età, razza e nei pazienti con e senza diabete di tipo 2. Risultati simili sono stati replicati in una popolazione di studio con 598.803 pazienti con diabete di tipo 2. Questi risultati forniscono prove del potenziale beneficio di semaglutide nell'AUD in popolazioni reali e richiedono ulteriori studi clinici randomizzati.

11.1 INTRODUZIONE

Si stima che il 10,6% degli americani di età pari o superiore ai 12 anni, ovvero 29,5 milioni di persone, abbia avuto un disturbo da uso di alcol (AUD) nel 2021[1]. L'AUD, che è responsabile di

oltre 80.000 decessi annuali negli Stati Uniti, è tra le prime 10 condizioni associate al maggior carico di malattia globale (global burden of disease) [2]. Nonostante il suo grande impatto sulla salute pubblica, esistono solo 3 farmaci per l'AUD approvati dall'FDA e 4 dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e i loro benefici terapeutici sono modesti [3,4]. Vi è quindi un'urgente necessità di sviluppare nuovi farmaci per il trattamento dell'AUD.

Recenti segnalazioni di riduzione del consumo di alcol nelle persone in trattamento con farmaci agonisti del recettore del Glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA) per il T2DM o l'obesità hanno generato interesse per il potenziale di questi farmaci nel trattamento dell'AUD [5,6]. In particolare, la semaglutide, un GLP-1RA approvato per il trattamento del diabete di tipo 2 (T2DM) nel 2017 e dell'obesità nel 2021, ha ridotto il consumo di alcol e le ricadute nei roditori dipendenti dall'alcol [7,8]. Rapporti aneddotici di pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide descrivono una riduzione del desiderio di bere [9] che sono stati successivamente corroborati da un rapporto di riduzione del consumo di alcol grazie a semaglutide e tirzepatide, basato sull'analisi dei testi dei social media e sul follow-up di partecipanti selezionati [10] e da una serie di casi che riportano una diminuzione dei sintomi di AUD nei pazienti trattati con semaglutide [11]. Inoltre, un piccolo studio clinico (n = 127), che ha valutato l'agonista GLP-1RA exenatide rispetto al placebo come aggiunta alla terapia cognitivo-comportamentale standard, ha riportato che l'exenatide ha ridotto significativamente i giorni di consumo pesante e l'assunzione totale di alcol in un sottogruppo di pazienti con obesità [12]. Tuttavia, a oggi le informazioni sui benefici clinici di semaglutide per la prevenzione e il trattamento dell'AUD in popolazioni reali sono ancora molto limitate. Qui abbiamo sfruttato un ampio database di cartelle cliniche elettroniche dei pazienti (EHR) per condurre uno studio di coorte retrospettivo multicentrico a livello nazionale e valutare l'associazione di semaglutide con l'incidenza e la recidiva di AUD in soggetti con obesità e con e senza una precedente storia di AUD.

Abbiamo valutato la riproducibilità dei risultati in una coorte separata di pazienti con T2DM provenienti da periodi temporali non sovrapposti. Abbiamo anche confrontato i pazienti affetti da obesità che avevano il T2DM (~33%) e quelli che non lo avevano (~67%); così come i pazienti con T2DM che soffrivano di obesità (~40%) e quelli che non ne soffrivano (~60%), per valutare se ci fossero potenziali interazioni sugli effetti di semaglutide nei pazienti con queste due condizioni di co-morbidità. I risultati sono stati valutati separatamente per età, sesso e razza.

11.2 RISULTATI

11.2.1 ASSOCIAZIONE DI SEMAGLUTIDE CON LA DIAGNOSI DI AUD IN PAZIENTI CON OBESITÀ E NESSUNA STORIA PRECEDENTE DI AUD

La popolazione dello studio era composta da 83.825 pazienti con obesità che non avevano una diagnosi precedente di AUD e a cui sono stati prescritti per la prima volta semaglutide o farmaci anti-obesità non-GLP-1RA, tra cui naltrexone o topiramato, nel periodo 6/2021-12/2022. La coorte di semaglutide (n = 45.797) rispetto alla coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1RA (n = 38.028) era più anziana, aveva una maggiore prevalenza di obesità grave e di comorbidità associate all'obesità, tra cui il T2DM, e una minore prevalenza di disturbi mentali e di disturbi da uso di tabacco. Dopo il propensity-score matching, le due coorti (26.566 in ciascuna coorte, età media 51,2 anni, 65,9% donne, 15,8% neri, 66,6% bianchi, 6,5% ispanici) erano bilanciate (Tabella 1). La coorte di semaglutide (n = 45.797) rispetto alla coorte di naltrexone/topiramato (n = 16.676) era più anziana, aveva una maggiore prevalenza di obesità grave e di comorbidità associate all'obesità, compreso il T2DM, e una minore prevalenza di disturbi mentali e di disturbi da uso di tabacco. Dopo propensity-score matching, le due coorti (15.097 in ciascuna coorte, età media 49,2 anni, 71,0% donne, 17,2% neri, 64,6% bianchi, 6,9% ispanici) erano bilanciate.

Vedi Tabella 1

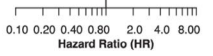
Caratteristiche della coorte di semaglutide e della coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1RA per la popolazione dello studio con obesità che non aveva una storia precedente di AUD

Le coorti abbinate sono state seguite per 12 mesi dopo l'evento indice. Rispetto ai farmaci anti-obesità non-GLP-1RA, la semaglutide è stata associata a un rischio significativamente inferiore di diagnosi di AUD ricorrente (0,37% vs 0,73%; HR: 0,50, 95% CI: 0,39-0,63), coerente con il sesso, la fascia di età e la razza. Sono stati osservati rischi significativamente inferiori nei pazienti con T2DM e senza T2DM (Fig. 1a). Rispetto al naltrexone o al topiramato, la semaglutide è stata associata a un rischio significativamente inferiore di diagnosi di AUD incidente (0,35% vs 0,78%; HR: 0,44, 95% CI: 0,32-0,61), coerentemente con il sesso, il gruppo di età e la razza e nei pazienti con e senza T2DM (Fig. 1b).

(a)

Incident AUD diagnosis in patients with obesity and no prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Population	semaglutide cohort	non–GLP–1RA anti–obesity medications cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 26,566/cohort)	0.37% (98)	0.73% (193)	0.50 (0.39–0.63)
Women (n = 17,977/cohort)	0.22% (40)	0.44% (79)	0.50 (0.34–0.73)
Men (n = 6,903/cohort)	0.59% (41)	1.14% (79)	0.50 (0.35–0.74)
age <= 55 years (n = 15,767/cohort)	0.30% (48)	0.61% (96)	0.49 (0.35–0.70)
age > 55 years (n = 10,440/cohort)	0.48% (50)	0.86% (90)	0.54 (0.38–0.76)
Black (n = 4,107/cohort)	0.32% (13)	0.71% (29)	0.43 (0.23–0.83)
White (n = 17,861/cohort)	0.35% (62)	0.67% (120)	0.51 (0.38–0.69)
No T2DM (n = 17,609/cohort)	0.39% (68)	0.60% (106)	0.64 (0.47–0.87)
T2DM (n = 8,696/cohort)	0.30% (26)	0.90% (78)	0.32 (0.20–0.49)



(b)

Incident AUD diagnosis in patients with obesity and no prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Population	semaglutide cohort	naltrexone/topiramate cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 15,097/cohort)	0.35% (53)	0.78% (118)	0.44 (0.32–0.61)
Women (n = 10,718/cohort)	0.24% (26)	0.61% (65)	0.39 (0.25–0.62)
Men (n = 3,315/cohort)	0.57% (19)	1.36% (45)	0.41 (0.24–0.70)
age <= 55 years (n = 9,642/cohort)	0.32% (31)	0.72% (69)	0.44 (0.29–0.68)
age > 55 years (n = 5,289/cohort)	0.45% (24)	0.83% (44)	0.53 (0.32–0.87)
Black (n = 2,511/cohort)	<0.40% (<10)	0.80% (20)	0.24 (0.09–0.65)
White (n = 9,808/cohort)	0.38% (37)	0.79% (77)	0.48 (0.32–0.71)
No T2DM (n = 11,335/cohort)	0.40% (45)	0.72% (81)	0.56 (0.39–0.80)
T2DM (n = 3,610/cohort)	<0.28% (<10)	1.00% (36)	0.26 (0.13–0.53)

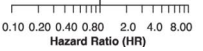


Fig. 1. Rischio di diagnosi incidentale di AUD nei pazienti con obesità che non avevano una storia precedente di AUD. **a** *Confronto tra coorti (stratificate per sesso, fascia d'età, razza e diagnosi di T2DM) abbinate con propensity-score di semaglutide e farmaci anti-obesità non-GLP-1RA.* **b** *Confronto tra coorti (stratificate per sesso, fascia d'età, razza e diagnosi di T2DM) abbinate con propensity-score di semaglutide e naltrexone/topiramato. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi dopo l'evento indice (prima prescrizione di semaglutide, farmaci anti-obesità non-GLP-1 RA o naltrexone/topiramato nel periodo 6/2021-12/2022). I tassi di rischio sono stati calcolati utilizzando l'analisi dei rischi proporzionali di Cox per stimare i tassi di rischio degli esiti a intervalli di tempo giornalieri, con censura applicata. Rischio complessivo = numero di pazienti con esiti durante la finestra temporale di 12 mesi/numero di pazienti nella coorte all'inizio della finestra temporale. AUD Disturbi da uso di alcol, GLP-1RA agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1, T2DM Diabete di tipo 2. I dati di origine sono forniti come file Source Data.*

11.2.2 ASSOCIAZIONE DI SEMAGLUTIDE CON DIAGNOSI DI AUD RICORRENTE IN PAZIENTI CON OBESITÀ E UNA STORIA PRECEDENTE DI AUD

La popolazione dello studio era costituita da 4254 pazienti con obesità che avevano una diagnosi precedente di AUD e a cui erano stati prescritti per la prima volta semaglutide o farma-

ci anti-obesità non-GLP-1RA, tra cui naltrexone o topiramato, nel periodo 6/2021-12/2022. La coorte con semaglutide (n = 1470) rispetto a quella con farmaci anti-obesità non-GLP-1RA (n = 2784) era più anziana, comprendeva più donne, aveva una maggiore prevalenza di obesità grave e di comorbidità associate all'obesità, tra cui il T2DM, e una minore prevalenza di determinanti socioeconomici avversi della salute, disturbi mentali e disturbi da uso di sostanze. Dopo il propensity-score matching, le due coorti (1051 in ciascuna coorte, età media 52,6 anni, 41,5% donne, 16,6% neri, 66,2% bianchi, 7,4% ispanici) erano bilanciate (Tabella 2). La coorte con semaglutide (n = 1470) rispetto alla coorte con naltrexone/topiramato (n = 1430) era più anziana, comprendeva più donne, aveva una maggiore prevalenza di obesità grave e di comorbidità associate all'obesità, compreso il T2DM, e una minore prevalenza di determinanti socioeconomici avversi della salute, di problemi con lo stile di vita e di disturbi da uso di sostanze. Dopo il propensity-score matching, le due coorti (715 in ciascuna coorte, età media 51,5 anni, 40,7% donne, 15,8% neri, 67,7% bianchi, 6,7% ispanici) erano bilanciate.

	Prima della corrispondenza del punteggio di propensione			Dopo la corrispondenza del punteggio di propensione		
	Coorte di semaglutide	Coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1 RA	SMD	Coorte di semaglutide	Coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1 RA	SMD
Numero totale	1,470	2,784		1,051	1,051	
Età all'evento indice (anni, media ± SD)	53.6 ± 12.7	50.5 ± 12.9	0.25a	52.7 ± 12.8	52.4 ± 13.0	0.02
Sesso (%)						
Donna	41.4	36.1	0.11a	40.9	42.0	0.02
Uomo	54.8	59.2	0.09	55.5	54.5	0.02
Sconosciuto	3.7	4.7	0.05	3.6	3.5	0.005
Etnia (%)						
Ispano/latino	8.5	6.1	0.09	7.4	7.4	<.001
Non ispanico/latino	73.9	75.4	0.03	74.2	73.9	0.007
Sconosciuto	17.6	18.5	0.02	18.4	18.4	0.007

Razza (%)						
Asiatico	1.8	0.7	0.09	1.4	1.0	0.04
Nero	15.2	17.1	0.05	16.5	16.6	0.003
Bianco	67.2	65.5	0.04	66.1	66.3	0.004
Sconosciuto	10.9	11.5	0.02	11.6	11.5	0.003
Stato civile (%)						
Mai sposato	13.9	19.5	0.15a	14.8	15.3	0.01
Divorziato	6.9	6.1	0.03	6.6	6.9	0.01
Vedovo	2.0	2.3	0.02	2.3	2.6	0.02
Determinanti socioeconomici avversi della salute (%)	14.9	18.9	0.11a	14.8	15.0	0.005
Problemi legati allo stile di vita (%)	28.2	32.1	0.09	30.5	29.2	0.03
Categorie di obesità (%)						
Obesità morbosa (grave) dovuta all'eccesso di calorie	63.6	38.3	0.52a	56.1	56.9	0.02
Obesità, non specificata	80.3	73.1	0.17a	77.6	77.7	0.002
Altra obesità dovuta all'eccesso di calorie	19.0	11.5	0.21a	16.7	16.5	0.005
IMC 30,0-30,9	7.6	12.0	0.15a	9.0	9.0	<.001
IMC 31,0-31,9	8.6	11.9	0.11a	9.6	9.7	0.006
IMC 32,0-32,9	10.8	12.5	0.05	11.1	12.2	0.03
IMC 33,0-33,9	11.2	12.2	0.03	11.8	11.9	0.003
IMC 34,0-34,9	13.1	12.9	0.005	12.9	13.4	0.01
IMC 35,0-35,9	14.0	11.2	0.09	13.2	13.9	0.02
IMC 36,0-36,9	14.8	10.1	0.14a	13.6	13.7	0.003
IMC 37,0-37,9	15.0	9.2	0.18a	12.9	13.4	0.01
IMC 38,0-38,9	13.8	7.7	0.20a	11.2	11.6	0.01
IMC 39,0-39,9	12.0	7.1	0.17a	9.4	9.9	0.02
IMC 40,0-44,9	25.5	16.8	0.21a	22.9	23.1	0.005
IMC 45,0-49,9	14.8	8.1	0.21a	11.6	11.4	0.006
IMC 50,0-59,9	9.2	5.1	0.16a	7.2	7.5	0.01
IMC 60,0-69,9	2.4	1.3	0.08	1.7	2.1	0.03
IMC ≥70	1.4	0.6	0.07	1.2	1.1	0.009
Storia familiare di disturbi mentali e comportamentali	2.7	4.3	0.09	2.0	2.9	0.06

Condizioni mediche preesistenti, procedure, farmaci (%)						
Diabete di tipo 2	59.2	27.6	0.67[a]	47.9	47.8	0.002
Depressione	56.7	57.0	0.007	57.8	58.1	0.01
Disturbi dell'umore	64.1	68.2	0.09	65.6	67.0	0.03
Disturbi d'ansia	65.0	66.8	0.04	65.4	66.7	0.03
Disturbi psicotici	6.4	9.9	0.13[a]	7.2	7.4	0.007
Disturbi comportamentali	17.3	12.1	0.15[a]	16.2	16.6	0.01
Disturbi della personalità e del comportamento degli adulti	7.3	6.8	0.02	7.3	7.3	<.001
Disturbi comportamentali ed emotivi con esordio di solito nell'infanzia e nell'adolescenza.	10.1	8.3	0.06	9.0	10.3	0.04
Disturbi della condotta	1.6	1.1	0.04	1.5	1.5	<.001
Sintomi e segni che riguardano lo stato emotivo	17.8	23.5	0.14[a]	18.2	19.7	0.04
Dolore cronico	47.3	35.7	0.24[a]	43.1	44.7	0.03
Cancro	51.0	30.7	0.42[a]	46.2	45.9	0.008
Disturbo da uso di cannabis	11.4	16.7	0.15[a]	11.9	11.1	0.02
Disturbo da uso di oppioidi	10.5	11.5	0.03	11.7	11.0	0.02
Disturbo da uso di tabacco	42.9	53.5	0.21[a]	45.1	45.7	0.01
Disturbo da uso di cocaina	7.3	11.1	0.13[a]	8.1	7.5	0.02
Altri disturbi da stimolanti	4.6	6.9	0.10[a]	4.7	4.5	0.009
Altri disturbi correlati a sostanze psicoattive	13.6	17.5	0.11[a]	14.7	15.0	0.01
Ipertensione	85.0	82.0	0.08	83.2	82.6	0.02
Disturbi del metabolismo delle lipoproteine e altre lipidemie	78.1	56.6	0.47[a]	72.4	72.5	0.002
Iperlipidemia	65.3	45.2	0.41[a]	59.1	59.6	0.001
Ipercolesterolemia	28.9	16.1	0.31[a]	23.9	24.7	0.02
Malattie cardiache ischemiche	29.2	22.4	0.16[a]	26.2	24.4	0.04
Altre forme di malattie cardiache	51.8	44.4	0.15[a]	49.2	48.3	0.02
Infarto cerebrale	5.9	5.1	0.03	5.6	4.8	0.04
Malattie cerebrovascolari	12.4	11.2	0.04	11.7	12.2	0.02
Trattamento di abuso di sostanze	2.7	8.0	0.24[a]	3.4	3.2	0.01
Psicoterapia	16.8	11.4	0.16[a]	14.7	15.8	0.03
Acamprosato	2.0	3.2	0.08	2.1	2.7	0.04

Disulfiram	2.5	1.9	0.04	2.2	2.1	0.007
Baclonfen	7.6	5.3	0.09	7.0	6.8	0.01
Gabapentin	40.5	36.5	0.08	39.5	39.4	0.002
Tipi di visita medica (%)						
Ambulatoriale	97.1	90.4	0.28[a]	96.3	96.7	0.02
In regime di ricovero	59.5	65.5	0.13[a]	59.4	58.6	0.02
Emergenza	69.0	69.9	0.05	68.1	69.5	0.03
Virtuale	12.9	12.1	0.03	12.4	13.8	0.04

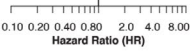
Tabella 2. Caratteristiche della coorte di semaglutide e della coorte di farmaci anti-obesità per la popolazione di studio con obesità che aveva una storia precedente di AUD. Sono state mostrate le coorti prima e dopo il propensity-score matching per le variabili elencate con il loro stato basato sulla presenza di codici clinici correlati in qualsiasi momento fino al giorno dell'evento indice. Sono state mostrate le coorti prima e dopo il propensity-score matching per le variabili elencate, con il loro stato basato sulla presenza di codici clinici correlati in qualsiasi momento al giorno o prima dell'evento indice (la prima prescrizione di semaglutide o di farmaci anti-obesità non-GLP-1RA nel periodo 6/2021-12/2022). I determinanti socioeconomici avversi della salute comprendono problemi legati all'istruzione e all'alfabetizzazione, all'occupazione e alla disoccupazione, all'abitazione e alle circostanze economiche, all'ambiente sociale, all'educazione, al gruppo di supporto primario, comprese le circostanze familiari, determinate circostanze psicosociali e altre circostanze psicosociali. I problemi legati allo stile di vita includono l'uso di tabacco, la mancanza di esercizio fisico, la dieta e le abitudini alimentari inadeguate, il comportamento sessuale ad alto rischio, il gioco d'azzardo e le scommesse e altri problemi legati allo stile di vita, tra cui il comportamento antisociale e la privazione del sonno. SMD differenze medie standardizzate, SD deviazione standard. [a]SMD superiore a 0,1, una soglia che indica uno squilibrio della coorte.

Le coorti abbinate sono state seguite per 12 mesi dopo l'evento indice. Rispetto ai farmaci anti-obesità non-GLP-1RA, la semaglutide è stata associata a un rischio significativamente più basso di diagnosi di AUD ricorrente (22,6% vs 43,0%; HR: 0,44, 95% CI: 0,38-0,52), che era coerente con il sesso, il gruppo di età e la razza. Sono stati osservati rischi significativamente inferiori nei pazienti con T2DM e senza T2DM (Fig. 2a). Rispetto a naltrexone o a topiramato, la semaglutide è stata associata a un rischio significativamente più basso di diagnosi di AUD incidente (21,5% vs 59,9%; HR: 0,25, 95% CI: 0,21-0,30), coerente con il sesso, il gruppo di età e la razza e nei pazienti con e senza T2DM (Fig. 2b).

(a)

Recurrent AUD diagnosis in patients with obesity and a prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Population	semaglutide cohort	non–GLP–1RA anti–obesity medications cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 1,051/cohort)	22.6% (238)	43.0% (452)	0.44 (0.38–0.52)
Women (n = 420/cohort)	19.0% (80)	32.9% (138)	0.51 (0.39–0.67)
Men (n = 553/cohort)	23.9% (132)	46.5% (257)	0.42 (0.34–0.51)
age <= 55 years (n = 586/cohort)	22.9% (134)	43.9% (257)	0.44 (0.35–0.54)
age > 55 years (n = 440/cohort)	23.2% (102)	36.8% (162)	0.55 (0.43–0.70)
Black (n = 140/cohort)	20.7% (29)	37.1% (52)	0.49 (0.31–0.78)
White (n = 699/cohort)	22.7% (159)	41.5% (290)	0.46 (0.38–0.56)
No T2D (n = 540/cohort)	20.6% (111)	41.5% (224)	0.42 (0.33–0.52)
T2D (n = 453/cohort)	24.3% (110)	40.4% (183)	0.50 (0.39–0.63)



(b)

Recurrent AUD diagnosis in patients with obesity and a prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Population	semaglutide cohort	naltrexone/topiramate cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 715/cohort)	21.5% (154)	59.9% (428)	0.25 (0.21–0.30)
Women (n = 291/cohort)	17.5% (51)	54.0% (157)	0.23 (0.17–0.32)
Men (n = 379/cohort)	24.0% (91)	66.2% (251)	0.23 (0.18–0.30)
age <= 55 years (n = 423/cohort)	23.9% (101)	62.6% (265)	0.26 (0.21–0.33)
age > 55 years (n = 260/cohort)	23.1% (60)	53.4% (144)	0.32 (0.23–0.43)
Black (n = 76/cohort)	23.7% (18)	51.3% (39)	0.38 (0.22–0.67)
White (n = 444/cohort)	20.9% (93)	58.6% (260)	0.25 (0.20–0.32)
No T2D (n = 282/cohort)	20.2% (57)	57.4% (162)	0.25 (0.19–0.34)
T2D (n = 134/cohort)	25.4% (34)	61.9% (83)	0.27 (0.18–0.41)

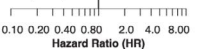


Fig. 2. Rischio di diagnosi ricorrente di AUD nei pazienti con obesità che avevano una storia precedente di AUD. **a** *Confronto tra coorti (stratificate per sesso, fascia d'e-*

tà, razza e diagnosi di T2DM) abbinate con propensity-score di semaglutide e farmaci anti-obesità non-GLP-1RA. **b** *Confronto tra coorti (stratificate per sesso, fascia d'età, razza e diagnosi di T2DM) abbinate con propensity-score di semaglutide e naltrexone/topiramato. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi dopo l'evento indice (prima prescrizione di semaglutide, farmaci anti-obesità non-GLP-1RA o naltrexone/topiramato nel periodo 6/2021-12/2022). I tassi di rischio sono stati calcolati utilizzando l'analisi dei rischi proporzionali di Cox per stimare i tassi di rischio degli esiti a intervalli di tempo giornalieri, con censura applicata. Rischio complessivo = numero di pazienti con esiti durante la finestra temporale di 12 mesi/numero di pazienti nella coorte all'inizio della finestra temporale. AUD Disturbi da uso di alcol, GLP-1RA agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1, T2DM Diabete di tipo 2. I dati di origine sono forniti come file Source Data.*

11.2.3 ASSOCIAZIONE DI SEMAGLUTIDE CON LA DIAGNOSI DI AUD INCIDENTE E RICORRENTE NEI PAZIENTI CON T2DM

La popolazione di studio per l'analisi della diagnosi di AUD incidente nei pazienti con T2DM era costituita da 598.803 pazienti con T2DM che non avevano una diagnosi precedente di AUD e a cui erano stati prescritti per la prima volta farmaci antidiabete a base di semaglutide o non-GLP-1RA nel periodo 12/2017-5/2021. La coorte di semaglutide (n = 25.686) rispetto alla coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1RA (n = 573.117) era più giovane, aveva una maggiore prevalenza di problemi legati allo stile di vita, obesità grave, comorbidità associate all'obesità e disturbi mentali. Dopo il propensity-score matching, le due coorti (26.670 in ciascuna coorte, età media 58,0 anni, 45,3% donne, 14,7% neri, 60,3% bianchi, 6,5% ispanici) erano bilanciate (Tabella supplementare 1).

La popolazione di studio per l'analisi delle diagnosi ricorrenti di AUD nei pazienti con T2DM era costituita da 22.113 pazienti con T2DM che avevano una diagnosi precedente di AUD e a cui erano stati prescritti per la prima volta farmaci antidiabete a base di semaglutide o non-GLP-1RA nel periodo 12/2017-5/2021. La coorte di semaglutide (n = 668) rispetto alla coorte di farmaci anti-obesità non-GLP-1RA (n = 21.445) aveva una maggiore prevalenza di determinanti socioeconomici avversi della salute, problemi legati allo stile di vita, obesità grave, comorbidità associate all'obesità e disturbi mentali. Dopo il propensity-score

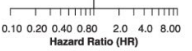
matching, le due coorti (653 in ciascuna coorte, età media 57,4 anni, 25,9% donne, 17,2% neri, 55,5% bianchi, 8,5% ispanici) erano bilanciate (Tabella supplementare 2).

Le coorti abbinate sono state seguite per 12 mesi dopo l'evento indice. Rispetto ai farmaci antidiabete non-GLP-1RA, la semaglutide è stata associata a un rischio significativamente inferiore di diagnosi di AUD incidente (0,32% vs 0,52%; HR: 0,56, 95% CI: 0,43-0,74), coerente con il sesso, il gruppo di età e la razza. Sono stati osservati rischi significativamente inferiori nei pazienti con e senza diagnosi di obesità (Fig. 3a). La semaglutide, rispetto ai farmaci antidiabete non-GLP-1RA, è stata associata a un rischio significativamente inferiore di diagnosi di AUD ricorrente (23,4% vs 33,2%; HR: 0,61, 95% CI: 0,50-0,75), coerente con il sesso, il gruppo di età e la razza. Sono stati osservati rischi significativamente più bassi nei pazienti con e senza diagnosi di obesità (Fig. 3b). Le associazioni di rischio significativamente inferiori di semaglutide con l'AUD incidente e ricorrente sono rimaste, anche se leggermente attenuate con intervalli di confidenza sovrapposti, per il follow-up di 2 e 3 anni (Fig. 3C).

(a)

Incident AUD diagnosis in patients with T2DM and no prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

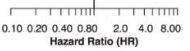
Population	semaglutide cohort	non–GLP–1RA anti–diabetes medications cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 25,670/cohort)	0.32% (81)	0.52% (134)	0.56 (0.43–0.74)
Women (n = 11,743/cohort)	0.19% (22)	0.34% (40)	0.52 (0.31–0.88)
Men (n = 11,833/cohort)	0.41% (49)	0.73% (86)	0.53 (0.38–0.76)
age <= 55 years (n = 9,974/cohort)	0.34% (34)	0.53% (53)	0.60 (0.39–0.93)
age > 55 years (n = 15,951/cohort)	0.30% (47)	0.53% (84)	0.53 (0.37–0.76)
Black (n = 3,752/cohort)	0.35% (13)	0.51% (19)	0.64 (0.31–1.29)
White (n = 15,452/cohort)	0.28% (43)	0.58% (90)	0.45 (0.31–0.65)
No obesity (n = 10,112/cohort)	0.33% (33)	0.58% (59)	0.51 (0.33–0.78)
Obesity (n = 15,551/cohort)	0.31% (48)	0.47% (73)	0.63 (0.44–0.90)



(b)

Recurrent AUD diagnosis in patients with T2DM and a prior history of AUD during 12–month follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Population	semaglutide cohort	non–GLP–1RA anti–diabetes medications cohort	HR (95% CI)
Overall (n = 653/cohort)	23.4% (153)	33.2% (217)	0.61 (0.50–0.75)
Women (n = 163/cohort)	20.9% (34)	26.4% (43)	0.73 (0.47–1.15)
Men (n = 443/cohort)	22.1% (98)	31.2% (138)	0.61 (0.47–0.79)
age <= 55 years (n = 258/cohort)	26.7% (69)	37.6% (97)	0.61 (0.45–0.84)
age > 55 years (n = 402/cohort)	20.6% (83)	32.8% (132)	0.55 (0.42–0.72)
Black (n = 104/cohort)	29.8% (31)	34.6% (36)	0.78 (0.49–1.27)
White (n = 370/cohort)	19.7% (73)	29.7% (110)	0.58 (0.43–0.78)
No obesity (n = 195/cohort)	26.2% (51)	41.5% (81)	0.52 (0.37–0.74)
Obesity (n = 463/cohort)	21.2% (98)	33.3% (154)	0.55 (0.43–0.71)



(c)

Incident and recurrent AUD diagnosis in patients with T2DM at longer follow–up time period (comparison between propensity–score matched cohorts)

Follow–up	semaglutide cohort	non–GLP–1RA anti–diabetes medications cohort	HR (95% CI)
Incident AUD (n=25,670/cohort)			
1–year	0.32% (81)	0.52% (134)	0.56 (0.43–0.74)
2–year	0.58% (149)	0.90% (231)	0.59 (0.48–0.73)
3–year	0.90% (232)	1.19% (305)	0.72 (0.60–0.85)
Recurrent AUD (n=653/cohort)			
1–year	23.4% (153)	33.2% (217)	0.61 (0.50–0.75)
2–year	29.3% (191)	38.9% (294)	0.64 (0.53–0.77)
3–year	33.5% (219)	41.7% (272)	0.68 (0.57–0.81)

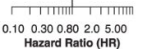


Fig. 3. Rischio di diagnosi di AUD incidente e ricorrente nei pazienti con T2DM. **a** *Confronto del rischio a 12 mesi di diagnosi di AUD incidente tra le coorti di farmaci*

anti-diabete con semaglutide e non-GLP-1RA, stratificate per sesso, fascia d'età, razza e diagnosi di obesità. **b** *Confronto del rischio a 12 mesi di diagnosi di AUD ricorrente tra le coorti di farmaci anti-diabete con semaglutide e non-GLP-1RA, stratificate per sesso, età, razza e diagnosi di obesità.* **c** *Confronto dei rischi a lungo termine di diagnosi di AUD incidente e ricorrente tra le coorti di farmaci anti-diabete con semaglutide e non-GLP-1RA. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi, 2 anni e 3 anni dopo l'evento indice (prima prescrizione di semaglutide, farmaci antidiabete non-GLP-1 RA nel 12/2017-5/2021). AUD Disturbi da uso di alcol, GLP-1RA agonista del recettore del Glucagon-like peptide 1, T2DM diabete di tipo 2. I dati di origine sono forniti come file Source Data.*

11.3 DISCUSSIONE

Qui documentiamo un potenziale effetto benefico di semaglutide sia sull'incidenza che sulla ricorrenza di AUD in popolazioni del mondo reale. I risultati sono stati replicati in due popolazioni separate con caratteristiche diverse, periodi non sovrapposti e pazienti non sovrapposti a cui è stata prescritta la semaglutide: una con obesità e l'altra con T2DM. Questi effetti benefici sono coerenti con i resoconti aneddotici secondo cui i pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide descrivono una riduzione del desiderio di bere alcolici durante l'assunzione del farmaco [9] e con i recenti resoconti clinici; uno che documenta una riduzione del consumo di alcol con semaglutide o tirzepatide, basato sull'analisi dei testi dei social media e sul follow-up di partecipanti selezionati [10], e un altro che documenta una diminuzione dei sintomi di AUD in una serie di casi di pazienti trattati con semaglutide [11]. È anche coerente con un piccolo studio di sperimentazione clinica del farmaco GLP-1RA exenatide, che ha ridotto in modo significativo i giorni di consumo pesante e l'assunzione totale di alcol in pazienti con obesità [12] e con uno studio basato su un registro a Demark, che ha dimostrato che i GLP-1RA (sebbene la semaglutide non sia stata inclusa) rispetto agli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) erano associati a una minore incidenza di eventi correlati all'alcol nel periodo 2009-2017 [13]. È anche coerente con gli studi preclinici che hanno documentato una riduzione del consumo di alcol nei

roditori esposti a semaglutide [8] e che hanno impedito le ricadute in un modello di dipendenza da alcol nei ratti [7].

I meccanismi sottostanti non sono stati completamente delineati, ma è probabile che coinvolgano la modulazione del sistema di ricompensa della dopamina cerebrale attraverso i recettori GLP-1, che sono presenti sia nelle aree tegmentali ventrali (VTA), dove si trovano i neuroni della dopamina, sia nel nucleo accumbens (NAc), che è la principale proiezione dei neuroni della dopamina VTA [14]. Il coinvolgimento della via della ricompensa dopaminergica nella modulazione del consumo di cibo e di alcol [15] potrebbe spiegare perché la semaglutide è utile per ridurre il consumo di cibo [16] e, nei modelli animali, per ridurre il consumo di alcol e di altre droghe [5]. In effetti, la semaglutide si lega al NAc [7], dove ha dimostrato di attenuare gli aumenti di dopamina indotti dall'alcol nei ratti che bevevano alcol [7], fornendo la prova della modulazione di semaglutide del sistema di ricompensa mesolimbico della dopamina [17]. È importante notare che gli effetti gratificanti del cibo sono uno dei principali fattori che contribuiscono alla sovralimentazione e all'obesità [18], così come gli effetti gratificanti dell'alcol guidano il consumo di alcol [19].

Poiché il GLP-1 media anche le risposte allo stress [20], questo potrebbe essere un altro meccanismo attraverso il quale la semaglutide potrebbe tamponare la sovralimentazione legata allo stress e il consumo di alcol [21]. Anche l'abenula, che ha un'alta concentrazione di recettori GLP-1 [22], potrebbe partecipare alle azioni di semaglutide, in quanto è coinvolta nel rinforzo negativo nell'obesità [23] e nei disturbi da uso di alcol e altre sostanze [24]. Inoltre, gli effetti antinfiammatori di semaglutide e di altri farmaci GLP1-RA sono stati implicati nei suoi potenziali effetti benefici per l'AUD e altri disturbi da uso di sostanze [6]. Tuttavia, gli effetti benefici di semaglutide per il consumo di alcol potrebbero anche riflettere il fatto che l'alcol, come il cibo, serve come fonte di energia [25], e potrebbero includere una combinazione di meccanismi centrali e periferici, come gli effetti di semaglutide sull'assorbimento, la farmacocinetica e il metaboli-

smo dell'alcol [10]. Sebbene non vi siano rapporti sugli effetti di semaglutide sull'assorbimento e sulla farmacocinetica dell'alcol, è probabile che, poiché diminuisce lo svuotamento gastrico, diminuisca anche l'assorbimento dell'alcol. Poiché la velocità di assorbimento dell'alcol influenza i suoi effetti gratificanti [26], un assorbimento ritardato potrebbe rendere l'alcol meno gratificante. L'assorbimento ritardato potrebbe anche aumentare il metabolismo dell'alcol nello stomaco in acetaldeide [27], il che aumenterebbe i suoi effetti di avversione.

A oggi, è stato pubblicato solo uno studio clinico randomizzato che ha valutato gli effetti di un GLP-1RA exenatide in pazienti con AUD [12]. Sebbene questo studio non abbia riportato riduzioni dei giorni di consumo pesante di alcol (risultato principale), ha mostrato un'attenuazione significativa dell'attivazione cerebrale ai segnali dell'alcol. Inoltre, in un'analisi secondaria, gli sperimentatori hanno riscontrato una riduzione significativa dei giorni di consumo pesante di alcol e dell'assunzione totale di alcol nei pazienti con AUD e obesità. Questo è rilevante per i nostri risultati, poiché i benefici di semaglutide sono stati osservati nei pazienti con obesità e nei pazienti con T2DM, molti dei quali presentavano anche obesità. Nell'analisi dei pazienti con T2DM stratificati in base alla presenza o meno di una diagnosi di obesità, abbiamo osservato che il rischio inferiore di AUD incidente con semaglutide nei pazienti senza obesità era simile nei pazienti con obesità. In sintesi, il nostro studio fornisce prove reali a sostegno dei benefici terapeutici di semaglutide per l'AUD. È importante chiarire che i nostri risultati di un minor rischio di incidenza di AUD e di ricaduta nei pazienti che assumono semaglutide non possono essere interpretati per indicare che la semaglutide ha ridotto la sintomatologia dell'AUD e non sono sufficienti per giustificare l'uso di semaglutide off-label da parte dei medici per trattare l'AUD. Per questo sono necessari dati provenienti da studi clinici randomizzati. Attualmente ci sono cinque studi clinici registrati per valutare l'effetto di semaglutide nell'AUD, e alcuni sono già in fase di reclutamento [28,29,30,31,32]. Poiché le persone con AUD sono a rischio più

elevato di disturbi dell'umore e di suicidalità [33,34] e ci sono stati timori che la semaglutide possa aumentarli [35], anche se recenti evidenze suggeriscono che li riduce [36], sarà importante che i futuri studi clinici valutino gli effetti di semaglutide sull'umore e sull'ideazione suicidaria. Gli studi futuri dovrebbero anche valutare le interazioni con l'alcol e con i farmaci per l'AUD.

Il nostro studio ha diverse limitazioni: in primo luogo, si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, quindi non si possono trarre inferenze causali. In secondo luogo, la nostra popolazione di studio rappresentava coloro che hanno avuto incontri medici con i sistemi sanitari che contribuiscono alla Piattaforma TriNetX. I risultati di questo studio devono essere convalidati in altre popolazioni. In terzo luogo, ci sono limitazioni inerenti agli studi osservazionali retrospettivi, tra cui confondenti non misurati o non controllati, autoselezione, causalità inversa e altri pregiudizi. Sebbene i risultati siano stati replicati in due popolazioni di studio separate con caratteristiche diverse in due periodi di studio non sovrapposti e con coorti di esposizione non sovrapposte, non è stato possibile eliminare completamente i potenziali pregiudizi o confondenti in questo studio osservazionale. In quarto luogo, il tempo di follow-up per le analisi principali era di 12 mesi. Per la popolazione dello studio con T2DM abbiamo condotto un follow-up più lungo, fino a 3 anni, e abbiamo osservato rischi costantemente inferiori sia per l'AUD incidente che per l'AUD ricorrente associati a semaglutide. Tuttavia, sono necessari studi futuri per valutare le associazioni a lungo termine di semaglutide con l'AUD nei pazienti con obesità. Quinto, il formato settimanale a dose più elevata di 2,4 mg di semaglutide (commercializzato come Wegovy) è stato approvato per la gestione del peso, mentre il formato a dose più bassa di 0,5-1 mg di semaglutide (commercializzato come Ozempic) è stato approvato per il trattamento del T2DM. È interessante notare che abbiamo osservato un'associazione più forte di semaglutide con l'AUD ricorrente nei pazienti con obesità rispetto ai pazienti con T2DM (HR di 0,53 vs. 0,74), il che potrebbe suggerire un potenziale effetto di dosaggio. Tuttavia, le caratteristiche di queste due po-

polazioni di studio, i comparatori e i periodi di studio erano diversi. Poiché diverse forme di dosaggio di semaglutide sono state approvate per diverse indicazioni patologiche, non abbiamo potuto esaminare direttamente l'effetto di dosaggio di semaglutide nel nostro studio.

In sintesi, i nostri risultati trovano un'associazione tra il rischio ridotto di recidiva e di AUD con la prescrizione di semaglutide nei pazienti con obesità o T2DM. Sebbene questi risultati forniscano prove preliminari del potenziale beneficio di semaglutide nell'AUD in popolazioni reali, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per sostenere il suo uso clinico per l'AUD.

11.4 METODI

11.4.1 DATABASE

Abbiamo utilizzato le funzioni statistiche e informatiche integrate nella piattaforma TriNetX Analytics [37] (Research US Collaborative Network) per analizzare le cartelle cliniche elettroniche (EHR) aggregate e de-identificate dei pazienti. Le analisi sono state eseguite il 26 gennaio 2024. Al momento di questo studio, TriNetX Research US Collaborative Network conteneva gli EHR di 105,3 milioni di pazienti di 61 organizzazioni sanitarie, la maggior parte delle quali sono grandi istituzioni mediche accademiche in 50 Stati negli Stati Uniti: 25%, 17%, 41% e 12% rispettivamente nel Nord-Est, Midwest, Sud, Ovest e 5% regione sconosciuta. In precedenza abbiamo utilizzato la piattaforma TriNetX per eseguire studi di coorte retrospettivi [36,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51] in varie popolazioni, compresi i pazienti con disturbi da uso di sostanze [38,45,46,48,51]. Abbiamo anche utilizzato la piattaforma TriNetX per esaminare le associazioni dei GLP-1RA con il cancro del colon-retto [50] e di semaglutide con le idee suicide [36] e il disturbo da uso di cannabis [51].

TriNetX de-identifica e aggrega gli EHR dai sistemi sanitari che partecipano, completa una fase intensiva di pre-elaborazione dei dati per ridurre al minimo i valori mancanti, mappa i dati in un modello comune di dati clinici e fornisce strumenti di analisi basati sul web per analizzare gli EHR dei pazienti. Tutte le variabili sono binarie, categoriche o continue, ma essenzialmente garantite come esistenti. I valori mancanti di sesso, razza ed etnia sono rappresentati rispettivamente con "Sesso sconosciuto", "Razza sconosciuta" ed "Etnia sconosciuta". Per altre variabili (ad esempio, condizioni mediche, farmaci, procedure, esami di laboratorio e determinanti socio-economici della salute), il valore è presente o assente e "mancante" non è pertinente.

11.4.2 DICHIARAZIONE ETICA

La piattaforma TriNetX aggrega e de-identifica i dati provenienti dalle cartelle cliniche elettroniche delle organizzazioni sanitarie partecipanti. Include inoltre solo i risultati a livello di popolazione (non ha accesso ai dati dei singoli pazienti) e utilizza la "sfocatura" statistica, riportando tutti i conteggi a livello di popolazione tra 1 e 10 come 10. In base ai metodi di de-identificazione utilizzati da TriNetX, come previsto dalle regole di privacy e sicurezza HIPAA [52], TriNetX ha chiesto e ottenuto l'attestazione di esperti che i dati TriNetX sono de-identificati HIPAA. Poiché i dati della piattaforma TriNetX sono de-identificati HIPAA e quindi, "per definizione", si ritiene che non consentano l'accesso alle informazioni sanitarie protette (e quindi non vi è alcun rischio di divulgazione di informazioni sanitarie protette), gli Istitutional Review Boards (IRB) non hanno giurisdizione sugli studi che utilizzano dati de-identificati HIPAA [53]. Poiché lo studio riguarda una ricerca su soggetti non umani, si è rinunciato al consenso dei partecipanti e non è stata richiesta l'approvazione dell'IRB per questo studio.

11.4.3 POPOLAZIONI DELLO STUDIO

11.4.3.1 La popolazione di studio con obesità

Le analisi per l'associazione di semaglutide con la diagnosi di AUD sia incidente che ricorrente nei pazienti con obesità sono state limitate alla data di inizio del 6/2021, quando la semaglutide è stata approvata negli Stati Uniti per la gestione del peso con il nome di Wegovy, e alla data di fine del 12/2022, che ha consentito un periodo di follow-up di 12 mesi al momento della raccolta dei dati e dell'analisi, il 26 gennaio 2024.

Per valutare le associazioni di semaglutide con l'AUD incidente (prima diagnosi di AUD), la popolazione dello studio ha incluso 83.825 pazienti che hanno avuto incontri medici attivi per la diagnosi di obesità nel periodo 6/2021-12/2022, a cui sono stati prescritti per la prima volta (disegno di nuovo utente) semaglutide o i farmaci anti-obesità non-GLP-1RA (naltrexone, topiramato, bupropione, orlistat, fentermina) [54] durante il periodo 6/2021-12/2022 (tempo zero o evento indice), che non avevano una diagnosi di AUD al momento o prima dell'evento indice e avevano una diagnosi di almeno una delle comorbidità associate all'obesità (T2D, ipertensione, ipercolesterolemia, iperlipidemia, malattie cardiache, ictus) al momento o prima dell'evento indice. Sono stati esclusi i pazienti a cui erano stati prescritti altri GLP-1RA o che avevano subito un intervento di chirurgia bariatrica al momento o prima dell'evento indice. Questa popolazione di studio è stata poi suddivisa in 3 coorti: (1) coorte semaglutide - 45.797 pazienti a cui è stata prescritta per la prima volta la semaglutide, (2) coorte farmaci anti-obesità non-GLP1-RA - 38.028 pazienti a cui sono stati prescritti per la prima volta farmaci anti-obesità non-GLP-1RA, ma non semaglutide e (3) coorte naltrexone/topiramato - 16.676 pazienti a cui sono stati prescritti per la prima volta naltrexone e topiramato, ma non semaglutide. Tra i farmaci anti-obesità non-GLP-1RA, il naltrexone e il topiramato sono stati prescritti anche per l'AUD 3. Abbiamo costruito la coorte naltrexone/topiramato per confrontare semaglutide con naltrexone/topiramato per il rischio di AUD incidente nei pazienti con obesità. Abbiamo utilizzato un design per nuovi utenti per mitigare il pregiudizio dell'utente prevalente e il confondimento associato al farmaco stesso [55,56].

Per valutare le associazioni di semaglutide con le diagnosi ricorrenti di AUD (incontri medici ricorrenti per diagnosi di AUD), la popolazione dello studio ha incluso 4254 pazienti che hanno avuto incontri medici attivi per la diagnosi di obesità nel periodo 6/2021-12/2022, hanno ricevuto per la prima volta (design di nuovo utente) la prescrizione di semaglutide o di farmaci anti-obesità non GLP-1RA nel periodo 6/2021-12/2022 (evento indice), hanno avuto una diagnosi di AUD al momento o prima dell'evento indice e hanno avuto una diagnosi di almeno una delle comorbidità associate all'obesità al momento o prima dell'evento indice. Sono stati esclusi i pazienti a cui erano stati prescritti altri GLP-1RA o che avevano subito un intervento di chirurgia bariatrica al momento o prima dell'evento indice. Questa popolazione di studio è stata poi suddivisa in 3 coorti: (1) coorte semaglutide - 1470 pazienti a cui è stato prescritto per la prima volta semaglutide, (2) coorte farmaci anti-obesità non-GLP1-RA - 2784 pazienti a cui sono stati prescritti per la prima volta farmaci anti-obesità non-GLP-1RA ma non semaglutide e (3) coorte naltrexone/topiramato - 1430 pazienti a cui sono stati prescritti per la prima volta naltrexone e topiramato ma non semaglutide. Abbiamo costruito la coorte naltrexone/topiramato per confrontare semaglutide con naltrexone/topiramato per il rischio di AUD ricorrente nei pazienti con obesità.

11.4.3.2 Le popolazioni dello studio con T2DM

Le analisi sulle associazioni di semaglutide con l'AUD sia incidente che ricorrente tra i pazienti con T2DM avevano come data di inizio il 12/2017, quando la semaglutide è stata approvata negli Stati Uniti per il trattamento del T2DM come Ozempic, e come data di fine il 5/2021, per consentirci di esaminare separatamente le associazioni di semaglutide sull'AUD come Ozempic da quelle come Wegovy nella popolazione di studio con obesità. Poiché ai pazienti della popolazione di studio con obesità è stata prescritta per la prima volta la semaglutide dopo il 6/2021, non

c'è stata sovrapposizione nelle coorti di esposizione per queste due popolazioni di studio.

Per valutare l'associazione di semaglutide con l'AUD incidente, la popolazione dello studio ha incluso 598.803 pazienti con T2DM che hanno avuto incontri medici attivi per T2DM nel periodo 12/2017-5/2021, a cui sono stati prescritti per la prima volta semaglutide o farmaci antidiabete non-GLP1-1RA (design di nuovo utente) nel periodo 12/2017-5/2021 (evento indice), che non avevano una diagnosi di AUD al momento o prima dell'evento indice e avevano una diagnosi di almeno una delle comorbidità associate all'obesità (ipertensione, ipercolesterolemia, iperlipidemia, malattie cardiache, ictus) al momento o prima dell'evento indice. Lo stato dei farmaci antidiabete non-GLP1RA è stato determinato dal codice Anatomical Therapeutic Chemical (o ATC) A10 "Drugs used in diabetes", con l'esclusione dei GLP-1RA (codice ATC A10BJ "Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs"). L'elenco dei farmaci antidiabete non GLP-1RA comprendeva insuline, metformina, sulfoniluree, inibitori dell'alfa glucosidasi, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). Sono stati esclusi i pazienti a cui erano stati prescritti altri GLP-1RA o che avevano subito un intervento di chirurgia bariatrica al momento o prima dell'evento indice. Questa popolazione di studio è stata divisa in due coorti: (1) coorte semaglutide - 25.686 pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide, e (2) coorte farmaci antidiabete non-GLP-1RA - 573.117 pazienti a cui sono stati prescritti farmaci antidiabete non-GLP-1RA.

Per valutare le associazioni di semaglutide con l'AUD ricorrente, la popolazione dello studio comprendeva 22.113 pazienti che avevano incontri medici attivi per diagnosi di T2DM nel periodo 12/2017-5/2021, a cui erano stati prescritti per la prima volta semaglutide o farmaci antidiabete non GLP-1RA nel periodo 12/2017-5/2021 (evento indice), che avevano una diagnosi di AUD al momento o prima dell'evento indice e che avevano una diagnosi di almeno una delle comorbidità associate all'obesità al momento o prima dell'evento indice. Sono stati esclusi i

pazienti a cui erano stati prescritti altri GLP-1RA o che avevano subito un intervento di chirurgia bariatrica al momento o prima dell'evento indice. Questa popolazione di studio è stata poi divisa in due coorti: (1) coorte semaglutide - 668 pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide, e (2) coorte farmaci antidiabete non-GLP1-RA - 21.445 pazienti a cui sono stati prescritti farmaci antidiabete non-GLP-1RA.

11.4.3.3 Analisi statistica

Per ogni popolazione di studio, la coorte di semaglutide e la coorte di confronto sono state abbinate con propensity-score (1:1 usando il nearest neighbor greedy matching con un calibro di 0,25 volte la deviazione standard) sulle covariate che sono potenziali fattori di rischio per l'AUD [57,58,59,60] inclusi i dati demografici, i determinanti socioeconomici avversi della salute (per esempio, problemi legati all'istruzione e all'alfabetizzazione, all'occupazione e alla disoccupazione, alle condizioni abitative ed economiche, all'ambiente sociale, all'educazione, al gruppo di supporto primario, comprese le circostanze familiari e varie circostanze psicosociali), problemi con lo stile di vita (ad esempio, consumo di tabacco, mancanza di esercizio fisico, dieta e abitudini alimentari inadeguate, comportamenti sessuali ad alto rischio, gioco d'azzardo e scommesse e altri problemi legati allo stile di vita, compresi i comportamenti antisociali e la privazione del sonno), condizioni mediche preesistenti, farmaci, procedure mediche e tipi di visite mediche (ambulatoriali, ospedaliere, di emergenza e virtuali). Le sottocategorie di obesità sono state abbinate anche al controllo della gravità dell'obesità, che comprendeva 3 codici di diagnosi ICD-10 e 15 categorie di IMC che andavano da IMC 30 a IMC 70 o superiore.

Gli esiti - diagnosi incidentali o ricorrenti di AUD (International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) code F10 "Alcohol related disorders") - che si sono verificati nella finestra temporale di 12 mesi dopo gli eventi indice, sono stati confrontati tra le coorti abbinate di semaglutide e di confronto.

L'analisi dei rischi proporzionali di Cox è stata utilizzata per stimare i tassi di rischio dell'esito a intervalli di tempo giornalieri, con l'applicazione della censura. Quando l'ultimo fatto (l'esito degli interessi o di altri incontri medici) nella cartella del paziente si trova nella finestra temporale per l'analisi, il paziente è stato censurato il giorno successivo all'ultimo fatto nella sua cartella. L'hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati utilizzati per descrivere il rischio relativo degli esiti in base al confronto tra il tempo e i tassi di eventi.

Sono state eseguite analisi separate nei pazienti stratificati per sesso (donne, uomini), gruppi di età (≤55, >55 anni) e razza (neri, bianchi). Per la popolazione di studio con obesità, è stata eseguita un'analisi separata nei pazienti con T2DM e nei pazienti senza T2DM. Dato che il precedente studio clinico del GLP-1RA exenatide per l'AUD ha riscontrato una riduzione del consumo di alcol solo nei soggetti in sovrappeso 12, abbiamo ulteriormente esaminato in modo separato l'associazione di semaglutide con l'AUD incidente e ricorrente nei pazienti con T2DM, con e senza obesità.

Per esaminare le associazioni a più lungo termine di semaglutide con l'AUD, l'esito - diagnosi incidentale e ricorrente di AUD - nei pazienti con T2DM è stato ulteriormente seguito per 2 anni, a partire da 3 anni dopo l'evento indice.

I dati sono stati raccolti e analizzati il 26 gennaio 2024 all'interno della Piattaforma TriNetX Analytics, utilizzando le funzioni integrate (propensity-score matching, analisi del rischio proporzionale di Cox, sopravvivenza di Kaplan-Meier) implementate con Survival 3.2-3 in R 4.0.2 e le librerie/utilità per la scienza dei dati e la statistica in Python 3.7 e Java 11.0.16. I dettagli dei codici clinici per i criteri di idoneità, l'esposizione, gli esiti e i confondenti sono riportati nella Tabella 3 supplementare.

12. RUOLO EMERGENTE DEGLI AGONISTI DEL GLP-1 NELL'OBESITÀ: UNA REVISIONE COMPLETA DEGLI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

Tratto e tradotto da

Popoviciu, M.-S.; Păduraru, L.; Yahya, G.; Metwally, K.; Cavalu, S. *Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials.* Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 10449.

https://doi.org/10.3390/ijms241310449

Abstract

L'obesità è una malattia cronica con un'alta prevalenza e comorbidità associate, che la rendono una preoccupazione globale crescente. Queste comorbidità includono il diabete di tipo 2, l'ipertensione, la disfunzione ventilatoria, l'artrosi, le malattie della circolazione venosa e linfatica, la depressione e altre ancora, che hanno un impatto negativo sulla salute e aumentano la morbilità e la mortalità. Gli agonisti del GLP-1, utilizzati per trattare il diabete di tipo 2, hanno dimostrato di essere efficaci nel promuovere la perdita di peso negli studi preclinici e clinici. Questa rassegna riassume numerosi studi condotti sui principali farmaci della classe degli agonisti del GLP-1, delineando la perdita di peso massima ottenibile. Il nostro obiettivo è quello di sottolineare il ruolo attivo e i principali risultati degli agonisti del GLP-1 nel promuovere la perdita di peso, così come nel migliorare l'iperglicemia, la sensibilità all'insulina, la pressione sanguigna, la protezione cardio-metabolica e renale. Evidenziamo gli effetti pleiotropici di questi farmaci, insieme alle loro indicazioni, controindicazioni e precauzioni per i pazienti diabetici e non diabetici, sulla base di studi di follow-up a lungo termine.

12.1 INTRODUZIONE

12.1.1 PREVALENZA DELL'OBESITÀ A LIVELLO GLOBALE

L'obesità è una malattia cronica che è diventata una delle principali preoccupazioni negli ultimi anni, in quanto può avere un impatto negativo sulla salute, portando a un aumento della morbilità e della mortalità. L'indice di massa corporea (IMC) è la misura più comunemente utilizzata per valutare la prevalenza dell'obesità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'IMC come un semplice indice di peso per altezza, utilizzato per classificare sottopeso, peso normale, sovrappeso e obesità negli adulti. L'IMC è calcolato come peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri (kg/m^2) [1].

Gli adulti con un IMC compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m^2 sono considerati in sovrappeso, mentre quelli con un IMC di 30 kg/m^2 o superiore sono considerati obesi. Per i bambini e gli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni, la scala dell'IMC non viene utilizzata e si consiglia invece una scala percentile basata sul sesso e sull'età. In questa fascia demografica, l'obesità è definita come un IMC pari o superiore al 95° percentile, mentre il sovrappeso è definito come un IMC compreso tra l'85° e il 94° percentile. L'aumento dell'IMC è stato associato a un aumento dei tassi di mortalità, con un aumento del 29% della mortalità generale, un aumento del 41% della mortalità vascolare e un aumento del 210% della mortalità legata al diabete per ogni aumento di 5 unità dell'IMC oltre i 25 kg/m^2. L'adiposità centrale, indicata dall'aumento della circonferenza vita [2] e da altre misure, può predire il rischio cardiometabolico che non può essere identificato dal solo IMC. Per esempio, la circonferenza addominale può essere correlata all'IMC, in modo tale che nelle donne di peso normale (IMC 18,5-24,9 kg/m^2) la circonferenza è ≥80 cm, e negli uomini è ≥90 cm [3]. Nel maggio 2022, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un rapporto che ha rivelato che quasi il 60% degli adulti europei è in sovrappeso o obeso, e nei bambini di età inferiore ai cinque anni questa percentuale è

del 7,9% o circa 4,4 milioni in Europa. Sebbene la prevalenza diminuisca temporaneamente nei soggetti di età compresa tra i 10 e i 19 anni, si è registrato un aumento costante della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nella Regione europea dell'OMS, e nessuno Stato membro è in grado di raggiungere l'obiettivo di arrestare l'aumento dell'obesità entro il 2025.

Il rapporto prevede che nei prossimi decenni, l'obesità supererà il fumo come principale fattore di rischio prevenibile per il cancro in alcuni Paesi. Sottolinea inoltre che l'obesità è una condizione che deve essere trattata e gestita in modo specifico, non solo un fattore di rischio. La Regione europea ha la seconda più alta prevalenza di obesità adulta tra tutte le regioni dell'OMS, dopo la Regione delle Americhe. Il sovrappeso e l'obesità causano più di 1,3 milioni di decessi all'anno a livello globale, e anche queste cifre potrebbero essere sottostimate.

Nella Regione europea, il sovrappeso e l'obesità hanno raggiunto proporzioni epidemiche, con livelli di prevalenza più elevati tra gli uomini (63%) rispetto alle donne (54%). I tassi tendono a essere più elevati nei Paesi a più alto reddito e i livelli più alti di sovrappeso e obesità si trovano nei Paesi del Mediterraneo e dell'Europa orientale. Le disuguaglianze educative sono diffuse, con una maggiore prevalenza di obesità nelle persone con livelli di istruzione più bassi [4].

Uno studio condotto sulla popolazione rumena ha confermato i dati precedentemente menzionati in merito all'aumento della frequenza del peso e dell'obesità. Lo studio Obesity in Romania (ORO) ha incluso un campione di 2103 partecipanti con un'età media di 41,5 anni e un IMC medio di 29,9 kg/m2 (range: da 15,2 a 57,8 kg/m2). La prevalenza stimata del sovrappeso era del 31,1% e dell'obesità del 21,3%, con la prevalenza più alta nella fascia di età 60-79 anni, con il 41,6% [5,6]. La prevalenza mondiale dell'obesità è rappresentata nella Figura 1.

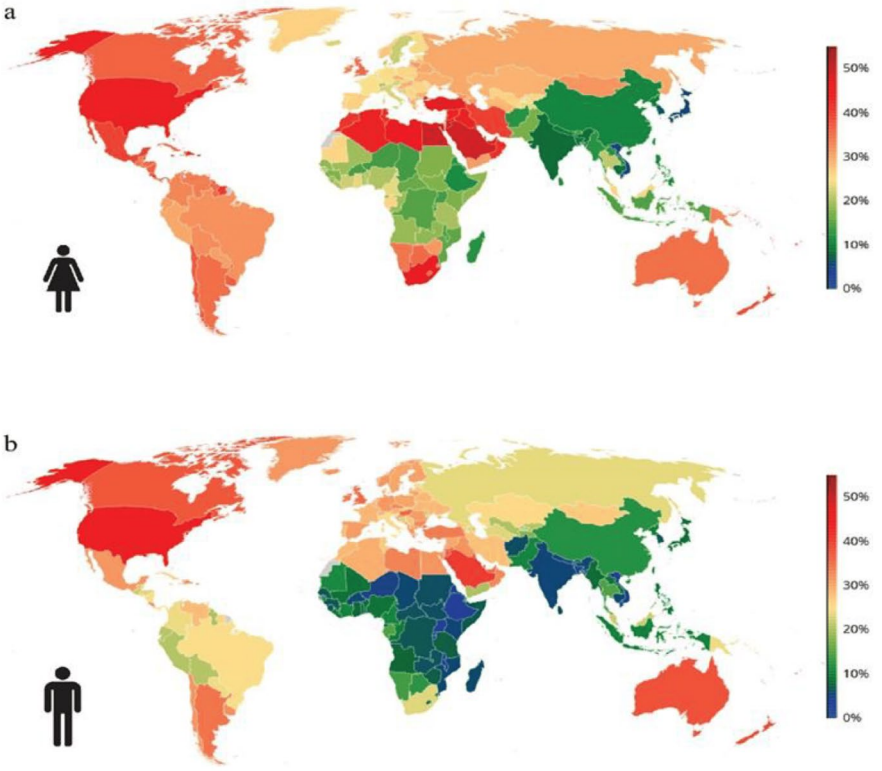


Figura 1. La prevalenza mondiale dell'obesità nel 2025: (a) femmine e (b) maschi. L'obesità si riferisce a un IMC ≥ 30 kg/m2. Stime standardizzate per età per gli adulti di 20 anni e oltre. Dati ottenuti dallo studio NCD-RisC. Disponibile online: https://www.ncdrisc.org *(consultato il 15 febbraio 2023).*

12.1.2 COMPLICAZIONI DELL'OBESITÀ

L'obesità è una condizione sfaccettata e diversa che non riguarda solo il peso dell'individuo [7]. Sebbene l'indice di massa corporea (IMC) sia uno strumento ampiamente utilizzato per diagnosticare l'obesità, non riesce a cogliere l'intera portata delle conseguenze sulla salute associate all'eccesso di peso [8]. Le complicanze legate all'obesità sono paragonabili a quelle di altre malattie croniche, con conseguenti tassi più elevati di morbilità

e mortalità [9,10]. Le complicazioni biomeccaniche, tra cui l'osteoartrite e l'apnea ostruttiva del sonno, derivano dall'eccesso di tessuto adiposo, mentre la disfunzione del tessuto adiposo contribuisce alle complicazioni cardiometaboliche. La malattia cardiometabolica inizia con l'insulino-resistenza, che inizialmente passa inosservata, ma può progredire fino alla sindrome metabolica, al prediabete, alla pressione sanguigna elevata, alla dislipidemia e alla steatosi epatica. Queste condizioni indicano il rischio di sviluppare complicazioni terminali come il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), la steatoepatite non alcolica e le malattie cardiovascolari [11]. L'obesità promuove lo sviluppo dell'insulino-resistenza e porta alla progressione della malattia cardiometabolica verso queste gravi conseguenze [12]. Le principali complicanze ed effetti dell'obesità sono riassunti nella Figura 2.

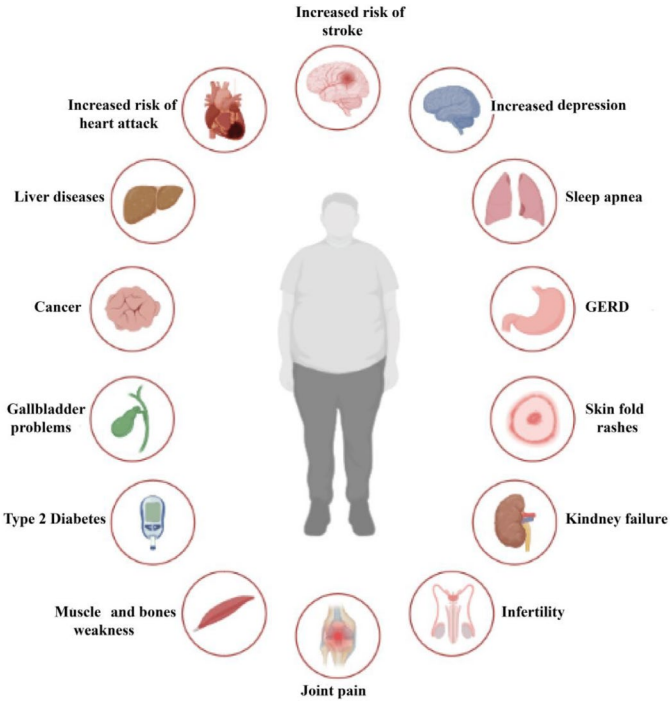


Figura 2. Complicazioni dell'obesità.

La letteratura sostiene ampiamente l'idea che l'obesità sia legata a diverse complicazioni per la salute [1]. Le complicanze cardiovascolari comuni includono l'ipertensione [13], l'aterosclerosi, l'insufficienza cardiaca [14] e la fibrillazione atriale [15], mentre le complicanze metaboliche includono il T2DM [16,17], le dislipidemie [18], l'iperuricemia e la sindrome metabolica [19]. Anche le complicazioni respiratorie, come la disfunzione ventilatoria mista, la sindrome di Pickwick, la sindrome delle apnee notturne [20], l'asma [21], e le complicazioni digestive, come il reflusso gastroesofageo [22,23], l'ernia iatale, i calcoli biliari e il fegato grasso non alcolico [24], sono spesso osservate negli individui obesi.

Inoltre, l'obesità è associata a complicazioni osteoarticolari come l'artrosi [9], a disturbi circolatori venosi e linfatici [25], a complicazioni endocrine come iperinsulinismo, ipercorticismo, ipotiroidismo, e ipogonadismo [26,27], e condizioni oncologiche come il cancro endometriale [28,29] e al seno [30], esofageo, epatico, colorettale, prostatico, tiroideo, adenocarcinoma pancreatico, renale e mieloma multiplo [31]. Anche le complicazioni genitourinarie, come i disturbi mestruali, la riduzione della fertilità, le complicazioni ostetriche, l'ovaio policistico [32,33], la ginecomastia, l'incontinenza urinaria e l'alterazione della funzione renale [34] sono state associate all'obesità (Figura 2).

Nei soggetti obesi sono state segnalate anche complicazioni cutanee come infezioni batteriche e fungine [35] e disturbi mentali come depressione, disturbo da alimentazione incontrollata e disturbi d'ansia [36,37]. Inoltre, l'obesità è legata a un maggior rischio di ospedalizzazione, alla necessità di intubazione e ventilazione e al rischio di morte nei casi di COVID-19 e H1N1 2009 [38].

È importante notare che la gravità delle complicanze associate all'obesità può variare in base a fattori individuali come la salute generale, lo stile di vita e altre condizioni mediche.

12.1.3 LA COMPARSA DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 E I PRIMI RISULTATI OTTENUTI CON LA SOMMINISTRAZIONE DI EXENATIDE

Storicamente, i farmaci per la perdita di peso a breve termine, come la fentermina, la benzfetamina e il dietilpropione, sono stati approvati per l'uso per diverse settimane negli anni Sessanta [39]. Tuttavia, non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine per questi farmaci [40]. L'orlistat, che agisce a livello intraluminale per influenzare la digestione e l'assorbimento dei grassi intestinali, è stato approvato per la gestione cronica del peso nel 1999 [41]. Recenti ricerche hanno dimostrato che le interazioni improprie tra gli ormoni della sazietà e i centri di alimentazione del sistema nervoso centrale sono responsabili dell'eccessiva massa di tessuto adiposo (CNS). In particolare, le interazioni tra gli ormoni orexigenici come la grelina e gli ormoni anoressigenici come la leptina, la colecistochinina, il peptide YY (PYY) e l'amilina con i centri di sazietà ipotalamici portano a un livello di assunzione calorica che produce e mantiene l'eccesso di adiposità. Anche le reazioni disadattive che si verificano dopo la perdita di peso sono componenti significative della fisiopatologia dell'obesità. Una dieta ipocalorica che causa la perdita di peso porta a una diminuzione degli ormoni anoressizzanti, come il Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), l'amilina, la colecistochinina e il PYY, mentre aumenta gli ormoni orexigenici, come la grelina [42]. Per affrontare costantemente questi problemi, sono necessari farmaci in grado di sopprimere l'appetito correggendo i difetti dell'asse CNS ormone della sazietà. La fenfluramina, la sibutramina e la lorcaserina sono stati tre di questi farmaci approvati dall'FDA e interrotti a causa di problemi di sicurezza. Tuttavia, tra il 2012 e il 2014, tre farmaci ad azione centrale - fentermina/topiramato a rilascio prolungato (ER), un antagonista del recettore degli oppioidi combinato con un inibitore della ricaptazione di dopamina/norepinefrina usato per la depressione, liraglutide 3 mg/die e naltrexone ER/bupropione (ER) - sono stati approvati per la gestione cronica del peso. Questi farmaci sono ancora dispo-

nibili per i medici come agonisti del recettore GLP-1 (GLP1-RA) [10]. Tutti hanno soddisfatto gli standard di efficacia dell'FDA negli studi clinici randomizzati di fase 3, con i pazienti del gruppo placebo che hanno perso in media il 5% del peso corporeo, ovvero il 35% in più rispetto al gruppo di controllo. Nel giugno 2021, la semaglutide 2,4 mg somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana è diventata un altro farmaco approvato dall'FDA (GLP1-RA) per la gestione cronica del peso [43]. Rispetto ai dati dei farmaci per l'obesità approvati in precedenza, i dati dello studio randomizzato controllato di fase 3 per questo trattamento hanno mostrato una perdita di peso quasi doppia. L'approvazione di un farmaco con questo livello di efficacia aprirà un "nuovo panorama" per il trattamento dei soggetti obesi [12]. L'approvazione da parte dell'FDA di semaglutide orale, il primo GLP-1 RA orale, segna un cambiamento di paradigma nel trattamento del T2DM. I pazienti con T2D che necessitano di un migliore controllo glicemico, desiderano perdere peso e non sono interessati ai farmaci iniettabili, possono trovare in semaglutide orale un'alternativa interessante [44].

La gestione terapeutica delle persone con DM di tipo 2 richiede un approccio olistico centrato sul paziente e deve essere il più possibile priva di effetti avversi e con un forte impatto nella protezione reno-cardio-metabolica, sostenibile, duraturo e robusto, per coprire i meccanismi patogenetici estremamente complessi. Oggi è accettato che, oltre al beneficio principale nel controllo metabolico, i GLP1-RA mostrino benefici nella perdita di peso sia nelle persone con diabete che in quelle senza, una diminuzione mantenuta nel tempo senza fenomeni di Yo-Yo. Questi aspetti ci portano a considerare la possibilità di prescrivere queste molecole nel trattamento di persone con obesità con o senza diabete. Tuttavia, abbiamo fortemente bisogno di prove dall'esperienza di vita reale dei benefici terapeutici in condizioni di massima sicurezza cardiovascolare e renale e di protezione anti-aterosclerotica. In questo contesto, l'obiettivo di questa rassegna è di evidenziare il ruolo attivo degli agonisti del GLP-1 e i principali risultati dimostrati dagli studi clinici nel diabete e

nell'obesità non diabetica, con l'obiettivo di ridurre la morbilità e la mortalità associate a questi disturbi metabolici e di migliorare la qualità della vita.

12.2 PROGETTAZIONE DI GLP1-RA

Il GLP-1 da solo non è un agente terapeutico ideale a causa della sua emivita molto breve (circa 2 minuti), attribuita alla rapida degradazione da parte della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4). Inoltre, il GLP-1 viene eliminato rapidamente dai reni a causa dell'elevata idrofilia. La DPP-4 metabolizza il GLP-1 scindendo la catena peptidica tra Ala-8 e Glu-9 (Figura 3). Per migliorare il profilo farmacocinetico del GLP-1 sono stati adottati due approcci. Il primo approccio mirava a prolungare l'emivita del GLP-1 inibendo la sua degradazione da parte della DPP-4, grazie allo sviluppo di inibitori della DPP-4. Questo approccio ha fornito diversi farmaci a piccole molecole biodisponibili per via orale clinicamente utili sul mercato farmaceutico, come sitagliptin, saxagliptin, linagliptin e vildagliptin. L'altro approccio alternativo prevedeva lo sviluppo di GLP-1 RA resistenti alla degradazione da parte della DPP-4. In questa sede, esaminiamo la progettazione di diversi GLP-1 RA a partire dal loro genitore GLP-1.

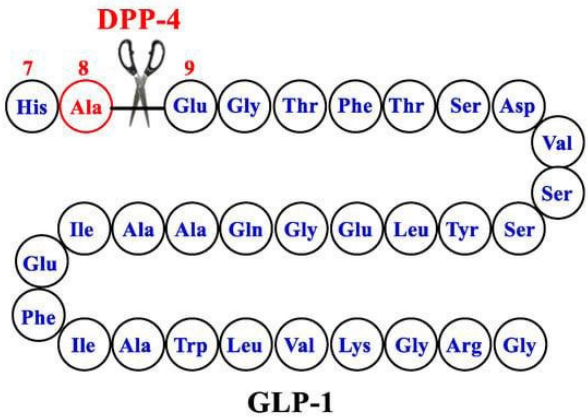


Figura 3. La struttura del GLP-1-parent.

Il primo GLP1-RA con attività terapeutica utile è stato ispirato dalla natura attraverso l'identificazione dell'exendin-4, che è un ormone peptidico naturale isolato dalla saliva della lucertola velenosa Gila monster (*Heloderma suspectum*). Si è scoperto che l'exendin-4 mostra un'attività simile a quella del GLP-1, ma con un'emivita nettamente più lunga (2-4 ore), grazie alla sua maggiore resistenza alla DPP-4, attribuita alla sostituzione di Ala-8 con Gly-8 nel sito di clivaggio [45] (Figura 4). La versione sintetica di exendin-4 (exenatide) è stata approvata dall'FDA nel 2005 in forma parenterale per migliorare il controllo glicemico negli adulti con T2DM, come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico [46]. I difetti della terapia con exenatide includono un'emivita in circolo insoddisfacente, dovuta alla rapida eliminazione renale e alla potenziale immunogenicità.

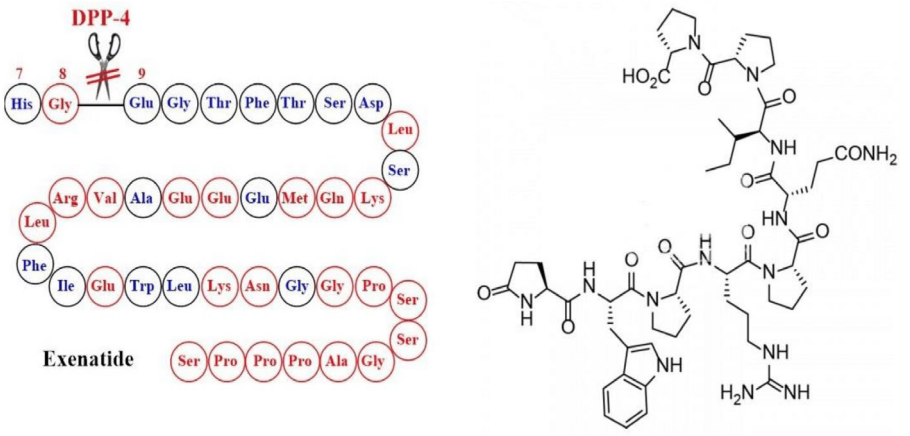


Figura 4. Sviluppo di exenatide e struttura chimica corrispondente.

Il lixisenatide è un analogo strutturale dell'exendin-4 in cui sono stati aggiunti sei residui di lisina al C-terminale con l'eliminazione di un residuo di prolina [47] (Figura 5).

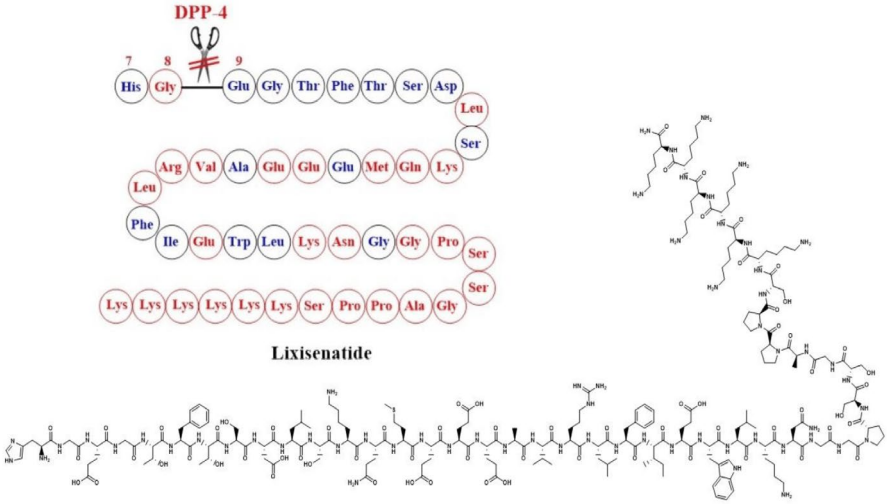


Figura 5. Sviluppo di Lixisenatide e struttura chimica corrispondente.

Una delle strategie di successo per inibire sia la clearance renale che il legame con DPP-4 prevede la coniugazione di GLP1-RA con porzioni idrofobiche di acidi grassi a catena lunga in grado di legarsi in modo non covalente all'albumina. Questi coniugati superano il limite di dimensione per la filtrazione glomerulare e, di conseguenza, la loro clearance renale diminuisce e la loro emivita in circolazione aumenta. Tre farmaci a lunga durata d'azione presenti sul mercato rappresentano questo approccio: liraglutide, semaglutide e tirzepatide.

Nella liraglutide sono state eseguite due modifiche alla struttura del GLP-1, ovvero l'attaccamento di una porzione di acido palmitoilico C-16 alla Lys-26 tramite uno spaziatore glutammato e la sostituzione della Lys-34 con Arg-34 [48] (Figura 6). Queste modifiche strutturali hanno prolungato l'emivita in circolo a circa 13 ore.

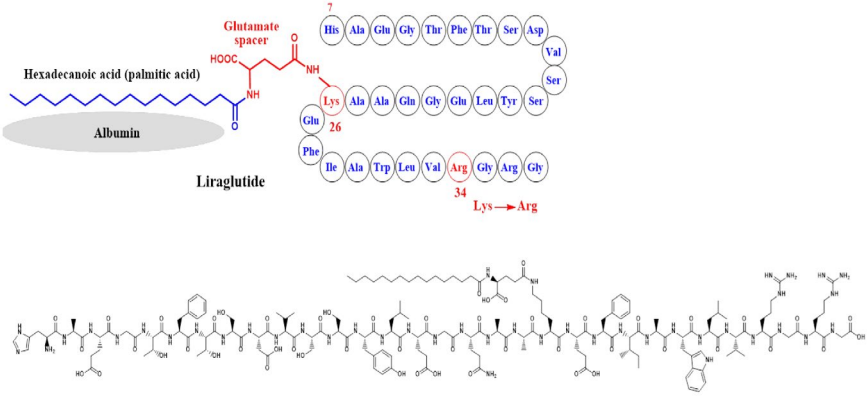


Figura 6. Sviluppo di liraglutide e struttura chimica corrispondente.

Nella semaglutide, la Lys-26 è stata attaccata a un diacido grasso idrofobo C-18 per legarsi all'albumina e inibire la filtrazione glomerulare a causa delle sue elevate dimensioni molecolari (Figura 7). Inoltre, l'Ala-8 nel sito di clivaggio del GLP-1 è stato sostituito da un aminoacido innaturale che è l'acido 2-aminoisobutirrico (AIB), con l'obiettivo di inibire la degradazione da parte della DPP-4 [49]. In entrambi gli esempi, la Lys-34 è stata sostituita da Arg-34, probabilmente per orientare in modo ottimale la parte di acido grasso per il legame con l'albumina (Figura 7).

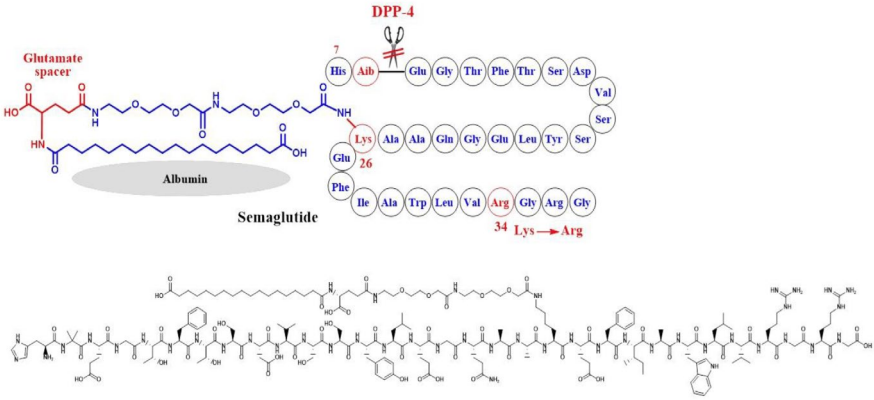


Figura 7. Sviluppo di semaglutide e struttura chimica corrispondente.

La tirzepatide è stata sviluppata da Eli Lilly nel 2022 e considerata dall'FDA come un farmaco di prima classe, in quanto agisce contemporaneamente come GLP-1 RA e GIP-RA (agonista del recettore del peptide insulinotropico dipendente dal glucosio). La molecola combina alcune caratteristiche strutturali sia del GLP-1 che dell'exenatide. L'Ala-8 è stato sostituito dall'aminoacido innaturale 2-aminoisobutirrico (Aib) per inibire la degradazione da parte della DPP-4, e la Lys-20 è stata coniugata a una molecola di acido grasso a 20 atomi di carbonio C20 attraverso uno spaziatore, al fine di legare l'albumina e quindi diminuire la clearance renale [50] (Figura 8).

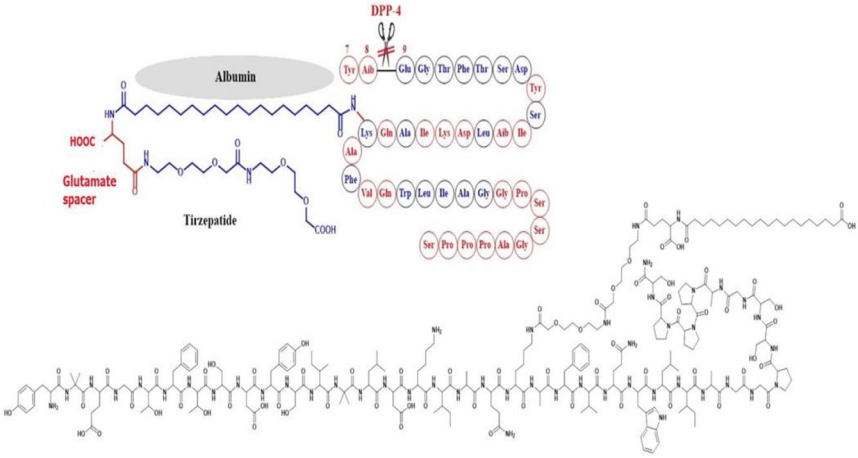


Figura 8. Sviluppo di tirzepatide e della struttura chimica corrispondente.

Per l'albiglutide, invece, è stata utilizzata una strategia diversa, in cui due copie di analoghi del GLP-1 resistenti alla DPP-4 sono state collegate attraverso l'N-terminus e l'arginina terminale è stata attaccata all'albumina. La grande dimensione molecolare degli ibridi albiglutide-albumina inibisce la clearance renale e quindi prolunga la sua emivita in circolazione. La degradazione di DPP-4 è stata ridotta attraverso una mutazione Gly8Ala nel sito di clivaggio della molecola GLP-1 [51] (Figura 9).

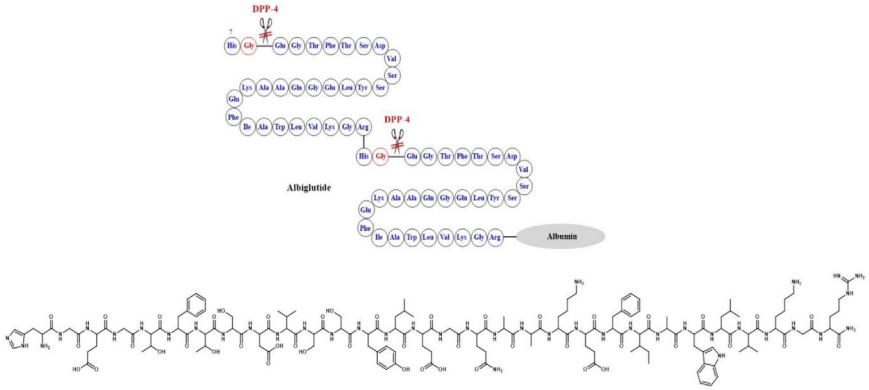


Figura 9. Sviluppo di albiglutide e struttura chimica corrispondente.

12.3 COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA DELL'INCRETINA NELL'OBESITÀ

Vari segnali provenienti dagli organi periferici inviano informazioni al sistema nervoso centrale sullo stato nutrizionale [52,53]. Nonostante l'esplorazione della potenziale utilità terapeutica di questi segnali periferici, compreso l'uso delle incretine, un gruppo di ormoni metabolici che abbassano i livelli di zucchero nel sangue aumentando la secrezione di insulina dal pancreas, inibendo la secrezione di glucagone e riducendo l'assorbimento dei nutrienti, non sono stati trovati trattamenti di successo per l'obesità [54,55]. Le incretine sono costituite da GLP-1 e GIP, che appartengono alla superfamiglia dei peptidi del glucagone e sono rapidamente inattivati dalla DPP-4 [56]. Il GLP-1 ha diversi effetti su vari sistemi di organi, tra cui il più rilevante è la riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo, con conseguente perdita di peso a lungo termine. La secrezione di GLP-1 dall'intestino sembra essere compromessa nei soggetti obesi, suggerendo un ruolo nella fisiopatologia dell'obesità [57]. I GLP-1 RA sono attualmente utilizzati nel trattamento dei

pazienti con T2D e determinano costantemente una perdita di peso, oltre a ridurre i livelli di glucosio nel sangue. Le azioni combinate centrali e periferiche del GLP-1 RA promuovono la sazietà, diminuiscono la fame e riducono l'assunzione di cibo. Sebbene la decelerazione dello svuotamento gastrico indotta dal GLP-1 RA e la nausea occasionale possano contribuire agli effetti di riduzione del peso, sembrano svolgere un ruolo minore e temporaneo [58]. L'inibizione dell'assunzione di cibo da parte del GLP-1 RA è stata attribuita sia ad azioni centrali dirette, con i recettori GLP-1 presenti nelle regioni cerebrali coinvolte nell'assunzione di cibo e nel bilancio energetico, sia a percorsi indiretti attraverso le afferenze vagali che hanno origine nell'intestino e nella circolazione portale [59,60] (Figura 10). Nei roditori, l'iniezione intra-cerebrovascolare di GLP-1 ha ridotto l'assunzione di cibo. Tuttavia, oltre agli effetti diretti del GLP-1 sul sistema nervoso centrale, è più probabile che l'incretina eserciti le sue azioni sul cervello tramite percorsi indiretti, cioè le afferenze vagali che hanno origine nell'intestino e nella circolazione portale [59,60].

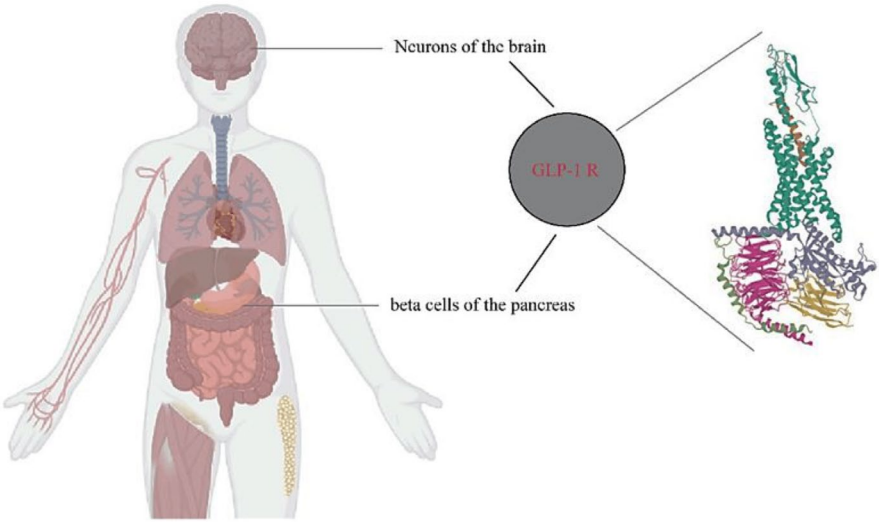


Figura 10. Distribuzione dei recettori GLP-1. I GLP-1R (pdb6X18) sono presenti principalmente nei neuroni del cervello e nelle cellule beta del pancreas.

L'exenatide è stato il primo GLP-1 RA a essere approvato per il trattamento del T2DM nel 2005 [61]. Da allora, i GLP-1 RA hanno subito un ulteriore sviluppo, con l'uso di composti/preparati che hanno risolto il problema iniziale della rapida eliminazione (con conseguente breve emivita), che richiedeva iniezioni frequenti (come due volte al giorno per l'exenatide bid) [61].

Attualmente esistono GLP-1 RA che vengono iniettati una volta al giorno (lixisenatide e liraglutide), due volte al giorno (exenatide bid) o una volta alla settimana (dulaglutide, albiglutide e semaglutide). Recentemente, è stata approvata una formulazione orale giornaliera di semaglutide che ha mostrato un'efficacia clinica paragonabile alla preparazione sottocutanea una volta alla settimana [61,62]. I meccanismi d'azione comuni a tutti i GLP-1 RA comprendono l'aumento della secrezione di insulina indotta dall'iperglicemia, la soppressione della secrezione di glucagone in condizioni di iper- o euglicemia, il rallentamento dello svuotamento gastrico che impedisce aumenti significativi della glicemia postprandiale e la diminuzione dell'apporto calorico e del peso corporeo implicito.

Sebbene i farmaci a breve durata d'azione (come exenatide bid e lixisenatide) abbiano meno successo nell'abbassare i livelli di zucchero nel sangue durante la notte e al mattino, continuano ad avere un impatto positivo sullo svuotamento gastrico quando vengono utilizzati insieme all'insulina basale e/o alla terapia a lungo termine [63]. Dal 2016, numerosi studi cardiovascolari (CV) hanno dimostrato che i GLP-1 RA sono un mezzo utile per ridurre la mortalità dovuta a eventi CV come infarto miocardico acuto e ictus. Di conseguenza, le raccomandazioni danno priorità al trattamento con GLP-1 RA per i soggetti con malattia vascolare aterosclerotica (come precedenti eventi CV) [64]. Il rischio individuale di ischemia o di conseguenze dell'insufficienza cardiaca dovrebbe guidare la scelta del trattamento, perché la terapia con inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (SGLT-2) riduce anche gli eventi CV (con un impatto prevalentemente guidato da una riduzione delle complicanze dell'insufficienza cardiaca). I GLP-1 RA potrebbero aiutare a prevenire le conseguenze renali del diabete di tipo 2 [65].

12.4 LIRAGLUTIDE

La liraglutide è stato il primo GLP-1 RA iniettabile giornaliero approvato per l'uso nelle persone con T2DM. Gli studi LEAD hanno confrontato liraglutide con altri farmaci utilizzati per il diabete.

12.4.1 PROVE DA STUDI CLINICI IN DIABETICI E NON DIABETICI

La serie LEAD, iniziata nel 2006 e che ha coinvolto 1041 adulti di 21 Paesi, ha studiato l'efficacia e la sicurezza di liraglutide, un analogo del GLP-1 umano, nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Lo studio iniziale della serie ha dimostrato che la liraglutide una volta al giorno, se aggiunta alla terapia con sulfonilurea per 26 settimane, ha portato a maggiori miglioramenti nel controllo glicemico e nella perdita di peso rispetto all'aggiunta di rosiglitazone o placebo [66]. Nello studio LEAD-2, è stata valutata l'efficacia dell'aggiunta di metformina ai pazienti con T2DM che avevano precedentemente ricevuto farmaci antidiabetici orali, aggiungendo un placebo o glimepiride. Quando entrambi i farmaci sono stati somministrati con la metformina come trattamento di fondo, è stato riscontrato che la liraglutide una volta al giorno, rispetto a glimepiride, ha fornito un controllo glicemico comparabile, una perdita di peso e ha ridotto il verificarsi di ipoglicemia [67]. Lo studio LEAD-3 ha analizzato la sicurezza e l'efficacia di liraglutide come monoterapia in 746 pazienti con T2DM in fase iniziale. I risultati hanno indicato che la liraglutide è una terapia farmacologica iniziale sicura ed efficace per il T2DM, con una maggiore riduzione dell'emoglobina glicosilata, del peso, dell'ipoglicemia e della pressione sanguigna rispetto a glimepiride [68]. Nello studio LEAD-4, la liraglutide è stata somministrata in combinazione con metformina e tiazolidinedione a 533 pazienti con T2DM per 26 settimane. Lo studio ha rivelato che liraglutide, metformina e tiazolidinedione costituivano una terapia combinata ben tollerata per il T2DM, che migliorava significativamente il controllo glicemico [69].

Lo studio LEAD-5 ha esaminato liraglutide come trattamento alternativo per i pazienti con T2DM candidati all'insulina glargine. Lo studio ha coinvolto 230 pazienti trattati con liraglutide, 114 trattati con placebo e 232 trattati con insulina glargine. La liraglutide è risultata in grado di ridurre significativamente l'emoglobina glicosilata rispetto a glargine e placebo e ha fornito un migliore controllo glicemico e risultati sul peso [70]. Nello studio finale della serie LEAD, LEAD-6, la liraglutide è stata confrontata con exenatide due volte al giorno in un trattamento di 26 settimane di pazienti con T2DM. I risultati hanno mostrato che la liraglutide ha fornito un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a exenatide due volte al giorno ed è stato meglio tollerata [70]. Questi risultati suggeriscono che la liraglutide può essere una valida opzione di trattamento per il T2DM, in particolare quando la perdita di peso e il rischio di ipoglicemia sono le principali preoccupazioni [70].

12.4.2 LIRAGLUTIDE ALLA DOSE DI 3 MG AL GIORNO NEI NON DIABETICI

La prevalenza dell'obesità è aumentata drammaticamente negli ultimi anni e attualmente sono disponibili pochi farmaci sicuri ed efficaci per il suo trattamento. Questo ha spinto gli studi a valutare l'effetto di liraglutide sul peso corporeo e sulla tollerabilità nelle persone obese senza T2DM. Uno di questi studi ha assegnato in modo casuale 564 persone (18-65 anni, IMC 30-40 kg/m^2) a una delle quattro dosi di liraglutide (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg, n = 90-95) o placebo (n = 98) somministrati per via sottocutanea una volta al giorno, oppure a orlistat (120 mg, n = 95) somministrato per via orale tre volte al giorno. Tutti i soggetti seguivano una dieta ipocalorica di 500 kcal al giorno e aumentavano l'attività fisica durante lo studio, compreso un periodo di due settimane. I soggetti che hanno ricevuto liraglutide hanno perso significativamente più peso rispetto a quelli che hanno ricevuto un placebo o un orlistat. La perdita di peso media con liraglutide 1,2-3,0 mg è stata di 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg

e 7,2 kg, rispetto a 2,8 kg con placebo e 4,1 kg con orlistat. Si trattava di un aumento da 2,1 kg a 4,4 kg rispetto al placebo. Circa il 76% delle persone ha perso più del 5% del proprio peso con liraglutide 3,0 mg rispetto a placebo (30%) o orlistat (44%).

Un'altra osservazione significativa è stata che la liraglutide ha ridotto la pressione sanguigna a tutte le dosi e ha ridotto la prevalenza del prediabete (riduzione dell'84-96%) a 1,8-3,0 mg al giorno. Nausea e vomito si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con placebo. Nel complesso, il trattamento con liraglutide per 20 settimane è ben tollerato, induce una perdita di peso, migliora alcuni fattori di rischio legati all'obesità e riduce il prediabete [71]. Un altro studio ha valutato l'efficacia, la sicurezza e l'uso di tutte le dosi di liraglutide per la gestione del peso in soggetti obesi senza diabete. Sono stati inclusi nove studi randomizzati e controllati, e da tutte le dosi di liraglutide per la gestione del peso in soggetti obesi e non diabetici, la maggior parte dei partecipanti ha ottenuto una perdita di peso di circa il 5-10%. Gli studi su tutte le dosi di liraglutide hanno concluso che la dose da 3,0 mg ha avuto i risultati di perdita di peso più significativi [72]. La riduzione del rischio cardiovascolare è stato il maggior beneficio riportato dopo la somministrazione di liraglutide.

Gli eventi avversi comuni erano di tipo gastrointestinale e di solito si sono verificati all'inizio del trattamento e durante l'escalation della dose. Gli eventi avversi gravi, come la pancreatite, il cancro e gli effetti psichiatrici correlati a tutte le dosi di liraglutide, in particolare alla dose 3.0, hanno destato preoccupazione e alcuni individui si sono ritirati dallo studio. Tuttavia, la liraglutide è risultata sicura per la maggior parte dei partecipanti allo studio, con eventi avversi gastrointestinali minori. Dalla randomizzazione in un altro studio, i partecipanti a liraglutide 3,0 mg hanno perso 7,2 kg di peso corporeo medio a 20 settimane e 7,8 kg a un anno. Dopo due anni, i partecipanti randomizzati a liraglutide 2,4 o 3,0 mg (gruppo pool) hanno sostenuto una perdita media di peso di 5,3 kg. Coloro che hanno completato l'intero periodo di trattamento di due anni hanno perso 7,8 kg

dal momento in cui è iniziata la perdita di peso al run-in. L'effetto collaterale più comunemente riportato da liraglutide è stata la nausea, nota per essere indotta da livelli sovrafisiologici di GLP-1 nativo e dai GLP-1 RA [73,74,75,76]. Negli studi di fase 3 di liraglutide per il T2DM e i pazienti obesi, la nausea è stata segnalata in circa il 40% delle persone trattate con liraglutide 1,2 o 1,8 mg al giorno, ma è stata per lo più lieve e transitoria [77,78].

12.4.3 STUDI DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

Diversi studi hanno analizzato l'efficacia del glimepiride in combinazione con liraglutide o rosiglitazone per il trattamento del T2DM. Per valutare gli esiti clinici ed economici a lungo termine di questi trattamenti, abbiamo utilizzato il modello CORE (Centre for Outcomes and Resource Evaluation) per il diabete, che usa i dati epidemiologici di studi clinici a lungo termine per simulare la morbilità, la mortalità e i costi del diabete. I dati clinici sono stati ottenuti dallo studio LEAD-1 [66], che ha confrontato gli effetti di glimepiride con due dosi dell'analogo GLP-1 liraglutide (1,2 mg e 1,8 mg) o rosiglitazone (4 mg) nei pazienti con T2DM. Abbiamo calibrato CORE tramite le caratteristiche basali dei pazienti dello studio LEAD-1 e abbiamo valutato i risultati clinici ed economici in tre periodi (10, 20 e 30 anni), compresi i tassi di sopravvivenza, l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari, oftalmici e renali e il costo dell'assistenza medica.

La nostra analisi ha dimostrato che liraglutide 1,2 mg e 1,8 mg sono stati associati a tassi di sopravvivenza a 30 anni maggiori rispetto al gruppo rosiglitazone (15,0% e 16,0% vs. 12,6% dopo 30 anni) e hanno comportato meno problemi cardiovascolari, renali e oculari in una coorte ipotetica di 5000 pazienti per terapia. Dopo 30 anni, i tassi di mortalità cardiovascolare per liraglutide 1,2 mg, 1,8 mg e rosiglitazone erano rispettivamente del 69,7%, 68,4% e 72,5%. Pertanto, la nostra analisi indica che liraglutide più glimepiride è un trattamento più efficace di rosiglitazone più glimepiride in termini di tassi previsti di morte, complicanze del diabete e spese sanitarie a lungo termine, utilizzando i dati di

LEAD-1 e le prove epidemiologiche del modello CORE per il diabete [79].

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di tre anni (condotto dal 1° giugno 2011 al 2 marzo 2015) ha analizzato l'efficacia di liraglutide nel ridurre il rischio di diabete e nel gestire il peso nei soggetti con obesità e prediabete. Lo studio ha rilevato che liraglutide 3,0 mg può fornire benefici per la salute delle persone con prediabete e obesità. Tuttavia, una limitazione dello studio è che i soggetti che si sono ritirati dal trattamento non sono stati seguiti [80].

12.4.4 PERDITA MEDIA DI PESO

In termini di riduzione media del peso, lo studio LEAD-1 ha mostrato che il rosiglitazone ha causato un aumento significativo del peso corporeo (+2,1 kg, basale 80,6 kg, $p < 0,0001$), mentre liraglutide 1,8 mg (-0,2 kg, basale 83,0 kg), 1,2 mg (+0,3 kg, basale 80,0 kg) e placebo (-0,1 kg, basale 81,9 kg) hanno comportato cambiamenti minori [65]. Tutti i gruppi di liraglutide hanno registrato una perdita di peso (1,8-2,8 kg), mentre il gruppo glimepiride ha mostrato un aumento di peso (1,0 kg; $p < 0,0001$) [67].

Lo studio LEAD-4 ha dimostrato che rispetto al placebo (0,6 +/- 0,3 kg), la perdita di peso è stata ottenuta con dosi di 1,2 e 1,8 mg di liraglutide (1,0 +/- 0,3 e 2,0 +/- 0,3 kg, rispettivamente) [68]. Allo stesso modo, nello studio LEAD-5, la liraglutide ha prodotto una maggiore riduzione di peso rispetto al placebo (1,39 kg di differenza di trattamento) e alla glargine (3,4 kg di differenza di trattamento) [81].

Confrontando la liraglutide con l'exenatide, entrambi i farmaci hanno indotto una perdita di peso simile (liraglutide -3,24 kg vs. exenatide -2,87 kg) [70]. Le prove di uno studio clinico che ha valutato la liraglutide per la gestione del peso hanno rivelato che, oltre alla dieta e all'attività fisica raccomandate, l'uso costante di liraglutide ha portato a una perdita di peso da 4 a 6 kg, con una percentuale maggiore di pazienti che hanno raggiunto almeno il 5% e il 10% di perdita di peso rispetto al placebo.

Sebbene la perdita di peso con liraglutide sia maggiore di quella osservata con orlistat o lorcaserin, è leggermente inferiore a quella osservata con fentermina/topiramato. La liraglutide è efficace nell'indurre e sostenere la perdita di peso nei pazienti obesi, con l'ulteriore vantaggio di un migliore controllo glicemico [82].

Uno studio pubblicato nel maggio 2021 si è concentrato sul mantenimento di una sana perdita di peso con l'esercizio fisico, liraglutide o entrambi. Lo studio randomizzato, testa a testa, controllato con placebo ha coinvolto adulti con obesità (indice di massa corporea [IMC], da 32 a 43) che non avevano il diabete. Dopo una dieta ipocalorica di otto settimane, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a una delle quattro strategie: un programma di esercizio fisico moderato-vigoroso più placebo (gruppo esercizio); trattamento con liraglutide (3,0 mg al giorno) più attività abituale (gruppo liraglutide); programma di esercizio fisico più terapia con liraglutide (gruppo combinato); oppure placebo più attività abituale (gruppo placebo).

Lo studio ha rilevato che 195 persone hanno perso in media 13,1 kg di peso corporeo dopo una dieta ipocalorica di otto settimane. A un anno, tutti i metodi di trattamento attivo hanno comportato una perdita di peso maggiore rispetto al placebo: il gruppo di esercizi ha mostrato una differenza di 4,1 kg; il gruppo di liraglutide ha mostrato una differenza di 6,8 kg; e il gruppo combinato ha mostrato una differenza di 9,5 kg. La strategia combinata ha portato a una maggiore perdita di peso rispetto all'esercizio fisico (differenza, -5,4 kg), ma non a liraglutide (-2,7 kg). La strategia combinata ha portato anche a una maggiore diminuzione della percentuale di grasso corporeo, pari a 3,9 punti percentuali, circa il doppio di quella osservata nel gruppo di esercizio (-1,7 punti percentuali) e nel gruppo di liraglutide (-1,9 punti percentuali). I miglioramenti della sensibilità all'insulina, della forma fisica cardiorespiratoria e dei livelli di emoglobina glicosilata erano legati solo alla strategia di combinazione. L'esercizio fisico e la terapia con liraglutide insieme hanno promosso il mantenimento di una sana perdita di peso più di una delle due terapie da sola [83].

12.4.5 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

12.4.5.1 Indicazioni

La liraglutide viene somministrata mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno. Si tratta di un analogo acilato del glucagon-like peptide-1 che condivide il 97% di omologia aminoacidica con il glucagon-like peptide-1 nativo e presenta un'attività a lunga durata d'azione. Le proprietà farmacocinetiche di liraglutide consentono una gestione glicemica di 24 ore con una singola dose, grazie alla stabilizzazione metabolica e alla ridotta filtrazione renale che rallentano il rilascio dal sito di iniezione ed eliminano il farmaco più lentamente [84].

In uno studio controllato con placebo (Lira-1) che ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di liraglutide in pazienti adulti in sovrappeso con diabete di tipo 1 e scarso controllo glicemico, non c'è stata alcuna differenza significativa nella riduzione di HbA1c tra i trattamenti con insulina più placebo e insulina più liraglutide. Tuttavia, i pazienti che hanno ricevuto liraglutide hanno mostrato eventi ipoglicemici, dosi di bolo e di insulina totale, peso corporeo e aumento della frequenza cardiaca inferiori [85]. Una revisione sistematica e una metanalisi hanno concluso che la liraglutide è efficace e sicura per la perdita di peso in persone obese, non diabetiche [86]. Inoltre, la liraglutide ha mostrato miglioramenti significativi nell'azione dell'insulina, nel rischio di malattie cardiovascolari (CVD), nella riduzione del peso (compresa la circonferenza vita) e nella funzione riproduttiva, compreso l'aumento dei tassi di gravidanza nelle donne PCOS sovrappeso o obese [87].

Lo studio LEADER, pubblicato nel 2016, ha valutato l'impatto di liraglutide sugli esiti cardiovascolari in 9340 partecipanti con T2DM avanzato e alto rischio cardiovascolare al basale. L'esito primario composito era la morte cardiovascolare al primo impatto, l'infarto miocardico non fatale o l'ictus non fatale. Dopo un follow-up mediano di 3,8 anni, i pazienti randomizzati a liraglutide hanno registrato un calo sostanziale dell'esito composito

primario rispetto al placebo, con una diminuzione significativa della mortalità complessiva e della mortalità per cause cardiovascolari. Nel 2017, gli sperimentatori di LEADER hanno riferito che la terapia con liraglutide ha comportato una riduzione significativa degli eventi di nefropatia rispetto al placebo, sebbene non vi sia stata alcuna differenza significativa negli eventi di retinopatia. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che la liraglutide può essere dannosa per i pazienti con insufficienza cardiaca grave, soprattutto per l'aumento della frequenza cardiaca [88].

Nell'analisi time-to-event, il gruppo liraglutide ha avuto meno pazienti che hanno sperimentato l'esito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al gruppo placebo. Il tempo medio di follow-up è stato di 3,8 anni e il gruppo liraglutide ha avuto un minor numero di pazienti morti per motivi cardiovascolari in generale. Non ci sono state differenze significative nei tassi di ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e insufficienza cardiaca tra i gruppi liraglutide e placebo [89].

12.4.5.2 Controindicazioni e precauzioni

Le informazioni di prescrizione di liraglutide includono un'avvertenza sull'aumento del rischio di tumori delle cellule C della tiroide e sul fatto che il farmaco è controindicato nelle persone con un'anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide (MTC) o di sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2), nonché nelle persone con queste condizioni (MEN 2). I tumori delle cellule C della tiroide sono stati osservati nei roditori, ma non negli esseri umani [90]. Inoltre, esiste un'avvertenza sul rischio potenziale di pancreatite acuta e di cancro al pancreas. Sebbene questi rischi non siano stati confermati da studi clinici completati, è necessaria una continua vigilanza [91,92]. Una revisione dei livelli di attività dell'amilasi/lipasi e degli eventi di pancreatite acuta negli studi di gestione del peso SCALE ha rilevato che c'erano aumenti reversibili, indipendenti dalla dose, dell'attività dell'amilasi/lipasi che non

erano correlati alle caratteristiche di base e non prevedevano l'insorgenza di pancreatite acuta e forse di calcoli biliari, che hanno contribuito al 50% dei casi di pancreatite acuta [93].

Gli effetti collaterali comuni di liraglutide includono nausea e diarrea [94]. Questi e altri disturbi gastrointestinali, come vomito, diminuzione dell'appetito, indigestione e costipazione, sono generalmente correlati alla dose e si verificano nelle prime settimane di trattamento. Per ridurre questi sintomi gastrointestinali, si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose di 0,6 mg al giorno e di aumentarla di 0,6 mg al giorno ogni settimana, fino a raggiungere la dose giornaliera di 3 mg. Se la dose di 3 mg non può essere tollerata, il trattamento deve essere interrotto, anche se ci si aspetta una certa perdita di peso.

Con liraglutide potrebbe esserci anche un rischio di malattia acuta della cistifellea, ma i calcoli biliari possono anche essere correlati alla perdita di peso acuta. Tuttavia, uno studio sugli effetti di liraglutide sullo svuotamento della cistifellea in adulti in sovrappeso o obesi non ha mostrato alcun effetto sulla frazione massima di eiezione della cistifellea postprandiale (GBEFmax), anche se il tempo di GBEFmax sembra essere prolungato [95].

È probabile che l'ipoglicemia si verifichi solo nei pazienti con T2DM trattati con insulina o sulfonilurea. I rapporti suggeriscono che la liraglutide può causare un deterioramento della funzione renale, che può essere correlato a nausea, vomito, diarrea o disidratazione. Tuttavia, un'analisi esplorativa *post hoc* dei dati di sicurezza neuropsichiatrica raggruppati di tutti gli studi con liraglutide 3,0 mg randomizzati e in doppio cieco di fase 2 e 3a ha mostrato un piccolo squilibrio numerico nell'ideazione suicidaria con liraglutide, in base agli effetti avversi segnalati. Tuttavia, non c'è stato alcuno squilibrio tra i trattamenti nell'ideazione/comportamento suicida o nella depressione, osservato dalle valutazioni prospettiche del questionario [96].

In alcuni casi, la liraglutide è stata utilizzata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. La liraglutide 1,8 mg al giorno non ha influito sulla funzione renale e ha mostrato un migliore controllo glicemico senza un aumento del rischio di ipoglicemia

rispetto al placebo negli studi che hanno confrontato la sua sicurezza ed efficacia come aggiunta alla terapia ipoglicemizzante nei pazienti con T2DM e moderata insufficienza renale (LIRA RENAL) con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) 30-59 mL/min/1,73 m^2 secondo la MDRD [97]. Anche gli studi Effect and Action in Diabetes (LEAD) hanno dimostrato che l'efficacia glicemica e la sicurezza di liraglutide (1,2 mg o 1,8 mg) erano simili nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR da 60 a ≤89 mL/min/1,73 m^2) rispetto a quelli con funzione renale normale [96]. In un'analisi secondaria prespecificata dello studio LEADER, la liraglutide a dosi fino a 1,8 mg al giorno aggiunto all'assistenza abituale ha comportato tassi inferiori di sviluppo e progressione della malattia renale diabetica rispetto al placebo [98]. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di liraglutide nei pazienti con insufficienza renale. Lo stesso vale per i pazienti con vari gradi di insufficienza epatica. Un piccolo aumento della frequenza cardiaca si verifica con liraglutide e altri GLP-1RA a lunga durata d'azione. La causa e il significato di questo fenomeno sono incerti, ma potrebbe tendere ad aumentare il rischio cardiovascolare, in particolare in relazione all'insufficienza cardiaca, anche se di solito questo viene messo in ombra negli eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) dalla riduzione di altri fattori di rischio cardiovascolare. [99]. La liraglutide non ha ridotto in modo significativo i ricoveri per insufficienza cardiaca nello studio LEADER [89], e ci sono stati più eventi avversi cardiaci gravi nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta trattati con liraglutide 1,8 mg una volta al giorno rispetto al placebo in uno studio sulla funzione ventricolare sinistra in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile con e senza diabete (LIVE) [100]. La liraglutide rappresenta un'utile aggiunta all'armamentario della farmacoterapia per la riduzione del peso. La dose giornaliera di 3 mg fornisce riduzioni di peso sostenute di circa 4-6 kg in più rispetto al placebo nei pazienti in sovrappeso e obesi con e senza DM T 2. La nausea è l'effetto collaterale più comune, che può essere ridotto iniziando con una

dose bassa e aumentando gradualmente. Gli effetti avversi gravi sono rari e le limitazioni principali sono il costo e la necessità di iniezioni giornaliere [101]. La Tabella 1 riassume gli studi clinici su liraglutide.

Studio	Dosaggio/Numero di pazienti/Durata	Risultati principali, riduzione del peso	Effetti collaterali	Rif.
LEAD-1	liraglutide 0,6, 1,2 o 1,8 mg/die con una sulfonilurea rispetto al placebo N = 1041, 26 settimane	-0,2 kg (basale 83,0 kg) per 1,8 mg e +0,3 kg (basale 80,0 kg) per 1,2 mg/die, migliore controllo glicemico	Ipoglicemia, nausea, vomito, diarrea	[66]
LEAD-2	liraglutide 0,6, 1,2 o 1,8 mg/die con metformina come trattamento di fondo N = 1091, 26 settimane	Il peso corporeo è diminuito in tutti i gruppi (1,8-2,8 kg), con un controllo glicemico comparabile.	Ipoglicemia minore, nausea	[67]
LEAD-3	liraglutide 1,2 mg/giorno [N = 251] o 1,8 mg/die [N = 247], rispetto a glimepiride, 52 settimane	L'A1c è diminuito dello 0,51% con glimepiride rispetto allo 0,84% con liraglutide 1,2 mg e all'1,14% con liraglutide 1,8 mg.	Vomito	[68]
LEAD-4	liraglutide 1,2 o 1,8 mg/die rispetto al placebo, N = 533, 26 settimane	Perdita di peso dose-dipendente di 1-2 kg con 1,2 e 1,8 mg di liraglutide rispetto all'aumento di peso di circa 0,6 kg con il placebo.	Ipoglicemia minore, eventi avversi gastrointestinali iniziali	[69]
LEAD-5	liraglutide 1,8 mg/die [N = 232], placebo [N = 115] e insulina glargine in aperto [N = 234], tutti in combinazione con metformina (1 g/due volte al giorno) e glimepiride (4 mg/die), 26 settimane	Riduzione media di 1,8 kg nel gruppo liraglutide rispetto a 0,42 kg nel gruppo placebo e un aumento di 1,6 kg nel gruppo glargine.	Nausea (14%) segnalata nel gruppo liraglutide	[67]
LEAD-6	liraglutide 1,8 mg/die [N = 233] o exenatide 10 µg due volte/die [N = 231] studio multinazionale in aperto, a gruppi paralleli (15 paesi), 26 settimane	Perdita media di peso di 3,24 kg (gruppo liraglutide) e di 2,87 kg (gruppo exenatide).	Ipoglicemia minore, meno frequente nel gruppo liraglutide rispetto a quello exenatide.	[70]

Tabella 1. Riassunto degli studi clinici che hanno analizzato la perdita di peso con liraglutide.

12.5 SEMAGLUTIDE

La semaglutide è un farmaco per il T2DM appartenente alla classe degli incretino-mimetici noti come GLP-1 RA. Indipendentemente dall'esistenza del T2DM, gli studi STEP hanno esaminato la semaglutide alla dose più elevata di 2,4 mg/settimana, in particolare per indurre la perdita di peso.

12.5.1 PROVE DI PERDITA DI PESO DA STUDI CLINICI IN DIABETICI E NON DIABETICI

La semaglutide è un analogo del GLP-1 che è stato ampiamente studiato negli studi clinici. Lo studio STEP-1 ha dimostrato che semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana, se usata come integrazione alle modifiche dello stile di vita, ha portato a una riduzione clinicamente significativa del peso corporeo nei pazienti in sovrappeso o obesi [102]. Analogamente, lo studio STEP-2 ha rilevato che semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana era più efficace di semaglutide 1,0 mg o del placebo per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e dell'obesità [103].

Lo studio STEP-3 ha analizzato gli effetti di semaglutide come supplemento alla terapia comportamentale intensiva in soggetti sovrappeso o obesi. I risultati hanno indicato che la semaglutide ha prodotto una perdita di peso notevolmente migliore nell'arco di 68 settimane rispetto al placebo [104]. Il mantenimento della perdita di peso nel tempo è stato esaminato nello studio STEP-4, che ha dimostrato che la semaglutide porta a una perdita di peso continua [44]. Lo studio STEP-5 ha valutato gli effetti di semaglutide in adulti in sovrappeso o obesi per un periodo di due anni e ha rilevato che il trattamento con semaglutide ha portato a una perdita di peso significativa e duratura [105].

Nello studio STEP-6, sono stati valutati gli effetti di semaglutide in adulti obesi dell'Asia orientale con e senza T2DM. I risultati hanno mostrato che semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana ha ridotto in modo superiore il peso corporeo e l'area del grasso viscerale addominale rispetto al placebo, indicando

che si tratta di un'opzione terapeutica promettente per la gestione del peso in questa popolazione [106].

Lo studio STEP-7 si è concluso, ma i dati analizzati non sono ancora stati pubblicati. Si è svolto in Cina, Hong Kong, Repubblica di Corea e Brasile, con partecipanti che hanno ricevuto semaglutide o un placebo per 44 settimane. Un altro studio ha confrontato semaglutide una volta alla settimana con liraglutide una volta al giorno in adulti sovrappeso o obesi senza diabete. I risultati hanno mostrato che semaglutide una volta alla settimana ha determinato una perdita di peso significativamente maggiore rispetto a liraglutide una volta al giorno [107]. Infine, il trattamento con semaglutide più l'intervento sullo stile di vita ha determinato una maggiore riduzione dell'IMC negli adolescenti obesi rispetto al solo intervento sullo stile di vita [108].

12.5.2 SEMAGLUTIDE AD ALTE DOSI PER GLI OBESI NON DIABETICI

Una revisione sistematica e una metanalisi di studi controllati randomizzati sull'efficacia e la sicurezza di semaglutide per la perdita di peso in pazienti obesi o in sovrappeso senza diabete sono state pubblicate di recente da Gao X et al. [109]. In questa metanalisi, sono stati inclusi otto studi e un totale di 4567 pazienti. La semaglutide ha causato una maggiore riduzione della circonferenza vita (MD: -8,28 cm; 95% CI: da -9,51 a -7,04; p = 0,00001), dell'indice di massa corporea (MD: -3,71 kg/m^2; 95% CI: da -4,33 a -3,09; p = 0,00001) e una perdita di peso del 5, 10, 15 e 20% con una percentuale maggiore di partecipanti rispetto al placebo. La semaglutide ha mostrato più effetti collaterali negativi rispetto al placebo, soprattutto problemi gastrointestinali. Ha anche dimostrato un effetto positivo sulla pressione sanguigna, sulla proteina C-reattiva e sui profili lipidici. Con la dipendenza dalla dose, i risultati sono stati coerenti e affidabili. Nei pazienti obesi o in sovrappeso senza diabete, la semaglutide ha dimostrato una notevole perdita di peso con una sicurezza accettabile [110].

12.5.3 STUDI DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

È stata condotta un'analisi congiunta di due studi clinici, SUSTAIN6 e LEADER, per valutare l'impatto di semaglutide somministrata una volta alla settimana e di liraglutide somministrata una volta al giorno sugli esiti renali nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Il periodo di follow-up per SUSTAIN6 e LEADER era di 2,1 e 3,8 anni, rispettivamente. L'analisi in pool ha rivelato che semaglutide/liraglutide ha ridotto l'albuminuria dal basale a due anni dopo la randomizzazione del 24% rispetto al placebo (95% CI, 20-27%; p < 0,001). Anche l'analisi dei dati dello studio ha mostrato riduzioni significative (p < 0,001 per tutti), con la riduzione più evidente osservata nel gruppo semaglutide 1,0 mg (33% [95% CI, 24-40%]; p < 0,001) a due anni. Inoltre, semaglutide 1.0 mg e liraglutide hanno rallentato significativamente il declino della pendenza della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 0,87 e 0,26 mL/min/1,73 m2/anno (p < 0,0001 e p < 0,001), rispettivamente, rispetto al placebo. Gli effetti benefici di semaglutide/liraglutide erano più evidenti nei pazienti con eGFR basale < 60 rispetto a quelli con eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 (p = 0,06 e 0,008 per semaglutide 1,0 mg e liraglutide, rispettivamente). Inoltre, la semaglutide/liraglutide ha ridotto significativamente il rischio di riduzione persistente dell'eGFR del 40% e del 50% rispetto al placebo (hazard ratio [HR], 0,86 [95% CI, 0,75-0,99]; p = 0,039 e HR, 0,80 [95% CI, 0,66-0,99]; p = 0,023, rispettivamente). Risultati direzionali sono stati osservati anche per riduzioni dell'eGFR del 30% e del 57%, ma non erano significativi (HR, 0,92 [95% CI, 0,84-1,02]; p = 0,10 e HR, 0,89 [95% CI, 0,69-1,13]; p = 0,34). I pazienti con un eGFR basale da 30 a <60 mL/min/1,73 m2 hanno mostrato una maggiore probabilità di riduzione persistente dell'eGFR per tutte le soglie, con un HR da 0,71 per una riduzione del 30% (95% CI, 0,59-0,85; p = 0,0003 p = 0,017) a 0,54 per la riduzione del 57% (95% CI, 0,36-0,81; p = 0,003 p = 0,035). In sintesi, i risultati suggeriscono che la semaglutide/liraglutide fornisce effetti protettivi sui reni, in particolare nei

pazienti con malattia renale cronica preesistente. Un altro studio a lungo termine, STEP 5, ha confrontato semaglutide sottocutanea 2,4 mg una volta alla settimana con il placebo (insieme al trattamento comportamentale) per due anni in persone con obesità o sovrappeso e almeno una comorbilità legata al peso, ma senza diabete [105].

12.5.4 PERDITA MEDIA DI PESO

Nei gruppi di trattamento con semaglutide, la diminuzione media del peso corporeo dal basale alla settimana 68 è stata significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo. In particolare, la riduzione è stata del 14,9% nel gruppo semaglutide rispetto al -2,4% del gruppo placebo [102]. Inoltre, la percentuale di partecipanti che hanno raggiunto una perdita di peso di almeno il 5%, 10% e 15% è stata significativamente maggiore nel gruppo semaglutide rispetto al gruppo placebo ($p < 0,001$ per tutti e tre i confronti di probabilità) [102]. La differenza di trattamento stimata per semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo era di -6,2 punti percentuali (95% CI -7,3 a -5,2; $p < 0,0001$) [103]. Inoltre, nello studio STEP-3, il trattamento con semaglutide ha determinato una percentuale maggiore di partecipanti che hanno raggiunto una perdita di peso di almeno il 10% o il 15% rispetto al gruppo placebo (75,3% contro 27,0% e 55,8% contro 13,2%; $p < 0,001$) [104].

In termini di mantenimento della perdita di peso, il trattamento continuato con semaglutide ha dimostrato una variazione media del peso corporeo dalla settimana 20 alla settimana 68 di -7,9%, rispetto al +6,9% del gruppo placebo (differenza, -14,8 [95% CI, da -16,0 a -13,5] punti percentuali; $p < 0,001$) [43]. Inoltre, nello studio STEP-5, la variazione media del peso corporeo dal basale alla settimana 104 è stata di -15,2% nel gruppo semaglutide rispetto a -2,6% nel gruppo placebo (differenza di trattamento stimata, -12,6% punti; intervallo di confidenza al 95%, da -15,3 a -9,8; $p < 0,0001$) [105]. In particolare, un maggior numero di partecipanti nel gruppo semaglutide ha raggiunto una perdita

di peso di almeno il 5% dal basale alla settimana 104, rispetto al gruppo placebo (77,1% contro 34,4%; p < 0,0001) [105].

Inoltre, le variabili di rischio cardiometabolico e il funzionamento fisico riferito dai partecipanti sono migliorati significativamente di più nei partecipanti trattati con semaglutide rispetto a quelli trattati con placebo [102]. Anche la circonferenza vita, la pressione arteriosa sistolica e il punteggio di funzionamento fisico SF-36 sono migliorati con semaglutide sottocutaneo continuo rispetto al placebo (tutti p < 0,001) [43].

In uno studio condotto su adulti obesi dell'Asia orientale, con o senza T2DM, che hanno ricevuto semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana, la variazione media stimata del peso corporeo dal basale alla settimana 68 è stata di -13,2% (SEM 0,5) nel gruppo semaglutide 2,4 mg e -9,6% (0,8) nel gruppo semaglutide 1,7 mg, rispetto a -2,1% (0,8) nel gruppo placebo (differenza di trattamento stimata [ETD] -11,1 punti percentuali [95% CI -12,9 a -9,2] per semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo; -7,5 punti percentuali [95% CI -9,6 a -5,4] per semaglutide 1,7 mg rispetto al placebo; entrambi p< 0,0001). Alla settimana 68, una percentuale maggiore di partecipanti ha raggiunto una riduzione del 5% o più del peso basale nel gruppo semaglutide 2,4 mg (160 [83%] dei 193 partecipanti) e nel gruppo semaglutide 1,7 mg (71 [72%] di 98 partecipanti) rispetto al gruppo placebo (21 [21%] di 100 partecipanti); odds ratio (OR) 21,7 (95% CI 11,3 - 41,9) per semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo; OR 11,1 (95% CI 5,5 - 22,2) per semaglutide 1,7 mg rispetto al placebo; entrambi p < 0,0001. L'area del grasso viscerale addominale è stata ridotta del 40,0% (SEM 2,6) tra i partecipanti al gruppo semaglutide 2,4 mg e del 22,2% (3,7) tra i partecipanti al gruppo semaglutide 1,7 mg, rispetto al 6,9% (3,8) nel gruppo placebo (ETD -33,2% [95% CI -42,1 a -24,2] per semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo; -15,3% [95% CI -25,6 a -4,9] per semaglutide 1,7 mg rispetto al placebo) [106].

Nel confronto tra semaglutide una volta alla settimana e liraglutide al giorno (STEP-8), la variazione media di peso dal basale è stata di -15,8% con semaglutide rispetto a -6,4% con liraglutide

(differenza, -9,4 punti percentuali [95% CI, da -12,0 a -6,8]; p < 0,001); la variazione di peso con placebo combinato è stata di -1,9%. I partecipanti avevano una probabilità significativamente maggiore di raggiungere una perdita di peso del 10% o più, del 15% o più e del 20% o più con semaglutide rispetto a liraglutide (70,9% dei partecipanti contro 25,6% [odds ratio, 6,3 {95% CI, da 3,5 a 11,2}], 55,6% contro 12,0% [odds ratio, 7,9 {95% CI, da 4,1 a 15,4}] e 38,5% contro 6,0%, rispettivamente [odds ratio, 8,2 {95% CI, da 3,5 a 19,1}], tutti p < 0,001) [107]. Nel complesso, questi risultati dimostrano l'efficacia di semaglutide nel promuovere la perdita di peso e nel migliorare i fattori di rischio cardiometabolico, il che può avere implicazioni per la gestione dell'obesità e dei disturbi correlati.

Lo studio STEP-TEENS è un esempio notevole di ricerca sulla perdita di peso negli adolescenti obesi. La semaglutide ha dimostrato una diminuzione significativa dell'IMC, con una riduzione media di -16,1% dal basale alla settimana 68, rispetto al gruppo placebo. La differenza stimata è stata di -16,7 punti percentuali, con un intervallo di confidenza (CI) del 95% da -20,3 a -13,2 e un valore p di 0,001. Inoltre, il 73% (95 su 131 partecipanti) del gruppo semaglutide aveva perso almeno il 5% del peso corporeo alla settimana 68, mentre solo il 18% (11 su 62 partecipanti) del gruppo placebo aveva raggiunto questo risultato. Il rapporto delle probabilità stimate era di 14,0, con un CI al 95% da 6,3 a 31,0 e un valore p di <0,001. Inoltre, la semaglutide è risultata più efficace del placebo nel ridurre il peso corporeo e nel migliorare le variabili di rischio cardiometabolico, come la circonferenza vita, l'emoglobina glicata, i lipidi (tranne il colesterolo lipoproteico ad alta densità) e i livelli di alanina aminotransferasi [108]. I risultati dello studio forniscono indicazioni preziose sui potenziali trattamenti per l'obesità negli adolescenti, anche se sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questi risultati e indagare sui potenziali effetti a lungo termine.

12.5.5 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

La semaglutide orale ha ottenuto l'approvazione dell'FDA nel settembre 2019 per migliorare il controllo glicemico nei soggetti con T2DM. Il prodotto è disponibile in compresse da 3, 7 e 14 mg. Il dosaggio di semaglutide orale deve essere aumentato a 7 mg una volta al giorno dopo 30 giorni, secondo il produttore, che suggerisce di iniziare con 3 mg una volta al giorno. Dopo almeno 30 giorni con il dosaggio di 7 mg, la dose può essere ulteriormente aumentata a 14 mg una volta al giorno per i pazienti che necessitano di un ulteriore abbassamento della glicemia. Per una seconda indicazione di riduzione degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) nelle persone con T2DM e malattia cardiovascolare esistente, l'azienda ha presentato una domanda all'FDA. Secondo una dichiarazione dell'azienda, la revisione dell'FDA per l'indicazione MACE dovrebbe concludersi nel primo trimestre del 2020 [103,111]. La semaglutide sottocutanea è indicata nel trattamento una volta alla settimana di pazienti adulti con T2DM per migliorare il controllo glicemico, in combinazione con (1) dieta ed esercizio fisico nei pazienti per i quali la metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; (2) metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico più la dose massima tollerata di metformina non raggiungono un adeguato controllo glicemico; (3) metformina e una sulfonilurea (SU), quando la dieta e l'esercizio fisico più la duplice terapia con metformina e SU non raggiungono un controllo glicemico adeguato; e (4) insulina basale con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico più l'insulina basale con metformina non raggiungono un controllo glicemico adeguato [112].

La semaglutide deve essere indicata con cautela nelle seguenti condizioni: retinopatia diabetica, un tipo di danno oculare dovuto al diabete, ipoglicemia, disfunzione della cistifellea, pancreatite acuta, malattia renale cronica con basso GFR, cancro della tiroide midollare e neoplasie endocrine multiple.

I GLP1-RA sono stati collegati a un rischio maggiore di pancreatite e di cancro al pancreas, secondo una metanalisi pubbli-

cata nel settembre 2017 [113]. Tuttavia, queste metanalisi non includevano gli studi sugli esiti cardiovascolari (CVOT) pubblicati di recente con i GLP1-RA, che forniscono un'ampia serie di dati aggiuntivi. Le precedenti metanalisi di studi controllati randomizzati non hanno dimostrato un aumento apprezzabile del rischio. L'attuale metanalisi mira a valutare l'impatto dei GLP1-RA sulla colelitiasi, sul cancro al pancreas e sulla pancreatite. Tredici dei 113 studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione non hanno fornito informazioni sulla pancreatite, e 72 degli studi che hanno soddisfatto i criteri non hanno riportato alcun incidente in nessuno dei gruppi di terapia. I GLP1-RA non hanno aumentato sostanzialmente il rischio di colelitiasi (MH-OR [95% CI] 1,30 [1,01-1,68], p = 0,041), e non hanno aumentato in modo significativo l'incidenza di pancreatite o di cancro al pancreas (MH-OR [95% CI] 0,93 [0,65-1,34], p = 0,71 e 0,94 [0,52-1,70], p = 0,84, rispettivamente). Quindi, in base alle informazioni attualmente disponibili, i GLP-1 RA sono sicuri per il trattamento della pancreatite. Per contro, la terapia con questi farmaci è legata a una maggiore incidenza di colelitiasi, che richiede ulteriori ricerche [113].

Un'altra metanalisi ha confrontato i benefici e i danni dei farmaci che abbassano la glicemia negli adulti con T2DM. Sono stati inclusi 453 studi che hanno valutato 21 interventi antidiabetici di 9 classi di farmaci. È stato affermato che la semaglutide sottocutanea e il canagliflozin hanno aumentato la retinopatia diabetica e l'amputazione, rispettivamente [114].

Anche la semaglutide ha dimostrato efficacia nel ridurre gli indici di danno epatico e il contenuto di grasso epatico. Diversi studi indicano che questi farmaci sono in grado di promuovere la risoluzione della steatoepatite in una percentuale significativa di pazienti con NASH e di ridurre la progressione della fibrosi epatica [115,116].

12.5.6 EFFETTI AVVERSI

I risultati dello studio STEP-1 hanno dimostrato che gli effetti avversi più frequentemente riportati associati a semaglutide

sono stati la nausea e la diarrea, che in genere sono stati temporanei, di gravità lieve o moderata e sono migliorati nel tempo. Tuttavia, a causa di problemi gastrointestinali, un numero maggiore di partecipanti allo studio nel gruppo semaglutide (59 [4,5%] contro 5 [0,8%]) si è ritirato dallo studio.

Nello studio STEP-2 [103], gli eventi avversi sono stati osservati più comunemente nei pazienti trattati con semaglutide 2,4 mg (353 [87,6%] su 403 pazienti) e 1,0 mg (329 [81,8%] su 402 pazienti) rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (309 [76,9%] su 402 pazienti). Inoltre, la semaglutide ha mostrato un'incidenza maggiore di effetti collaterali gastrointestinali nello studio STEP-3 (82,8%) rispetto al placebo (63,2%) [104]. Nello stesso studio, il 49,1% dei partecipanti trattati con semaglutide sottocutanea ha sperimentato eventi gastrointestinali, rispetto al 26,1% di coloro che hanno ricevuto il placebo; una percentuale simile di pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi in entrambi i gruppi (2,4% per semaglutide vs. 2,2% per placebo) [43].

Nel programma clinico STEP-5, dopo un follow-up di due anni, gli eventi avversi gastrointestinali sono stati riportati più frequentemente con semaglutide rispetto al placebo (82,2% vs. 53,9%) [105]. Nello studio STEP-6, i disturbi gastrointestinali da lievi a moderati sono stati segnalati da 118 (59%) su 199 partecipanti al gruppo semaglutide 2,4 mg, 64 (64%) su 100 partecipanti al gruppo semaglutide 1,7 mg e 30 (30%) su 101 partecipanti al gruppo placebo. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del prodotto in studio si sono verificati in 5 (3%) su 199 partecipanti nel gruppo semaglutide 2,4 mg, 3 (3%) su 100 partecipanti nel gruppo semaglutide 1,7 mg e 1 (1%) su 101 partecipanti nel gruppo placebo [106]. Anche gli eventi avversi gastrointestinali erano più comuni nel confronto tra semaglutide e liraglutide (84,1% contro 82,7%) [107].

Negli adolescenti, l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali è stata più alta con semaglutide rispetto al placebo (62% contro 42%). Cinque partecipanti (4%) nel gruppo semaglutide e nessun partecipante nel gruppo placebo ha avuto la colelitiasi.

Eventi avversi gravi sono stati riportati in 15 su 133 partecipanti (11%) nel gruppo semaglutide e in 6 su 67 partecipanti (9%) nel gruppo placebo [108]. La Tabella 2 riassume gli studi clinici su semaglutide.

Studio	Dosaggio/Numero di pazienti/Durata	Risultati principali, riduzione del peso	Effetti collaterali	Rif.
STEP -1	Semaglutide 2,4 mg/settimana rispetto al placebo N = 1961, 68 settimane	14,9% di riduzione del peso corporeo rispetto al 2,4% del placebo.	Nausea e diarrea	[102]
STEP -2	Semaglutide 2,4 mg, o 1,0 mg una volta alla settimana rispetto al placebo N = 1210, 68 settimane	9,64%, 6,99% e 3,42% di riduzione media del peso corporeo con semaglutide 2,4 mg, 1,0 mg e placebo, rispettivamente.	Gli eventi avversi gastrointestinali da lievi a moderati sono più frequenti con semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo.	[103,115]
STEP- 3	Semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana N = 611, 68 settimane	16,0% di riduzione media del peso rispetto al 5,7% con il placebo. L'endpoint co-primario di una riduzione di almeno il 5% del peso corporeo è stato raggiunto dall'86,6% contro il 47,6%.	Eventi avversi gastrointestinali più frequenti con semaglutide rispetto al placebo	[104]
STEP -4	Semaglutide 2,4 mg/ settimana per le prime 20 settimane, seguito da semaglutide casuale o placebo per le restanti 48 settimane. N = 902, 68 settimane	Una perdita di peso totale del 5,0%.	Eventi gastrointestinali nel 49,1% dei partecipanti al gruppo semaglutide contro il 26,1% del gruppo placebo.	[43]
STEP -5	Semaglutide 2,4 mg contro placebo N = 304, 104 settimane	Diminuzione del peso fino alla settimana 60, mantenuta fino alla settimana 104; perdita media di peso corretta per il placebo del 12,6%.	Disturbi gastrointestinali, nausea, diarrea, vomito e costipazione sono più frequenti nel gruppo semaglutide.	[105]
STEP -6	Semaglutide 2,4 o 1,7 mg/ settimana rispetto al placebo nelle persone asiatiche N = 401, 20 settimane	Riduzione del peso corporeo 13,2%, 9,6%e 2,1%, rispettivamente, per 2,4 mg, 1,7 mg e placebo.	Disturbi gastrointestinali da lievi a moderati prevalentemente nel gruppo semaglutide 2,4	[106,108]

STEP -7	Semaglutide 2,4 mg o placebo N = 375, 44 settimane	Non ancora pubblicato	Non ancora pubblicato	
STEP -8	Semaglutide 2,4 mg vs. liraglutide 1,8 mg/giorno. N = 338, 68 settimane	Riduzione del peso corporeo significativamente maggiore; 15,8% con semaglutide, rispetto al 6,4% con liraglutide.	Eventi avversi gastrointestinali nell'84,1% dei partecipanti al gruppo semaglutide e nell'82,7% del gruppo liraglutide.	[107]

Tabella 2. Riepilogo degli studi clinici che hanno analizzato la perdita di peso con semaglutide.

12.6 TIRZEPATIDE

12.6.1 STUDI COMPLETATI SU TIRZEPATIDE

Attualmente, sono stati portati a termine otto studi relativi a tirzepatide, un nuovo agonista dei recettori GIP e GLP-1. Il primo studio, SURPASS-1, è stato condotto dal 3 giugno 2019 a ottobre 2020 in 52 centri di ricerca medica e ospedali in India, Giappone, Messico e Stati Uniti. Lo studio ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di tirzepatide, un polipeptide insulinotropico doppio dipendente dal glucosio e agonista del recettore GLP-1, come monoterapia rispetto al placebo nelle persone con T2DM che avevano un controllo inadeguato con dieta ed esercizio fisico [117].

Il secondo studio, SURPASS-2, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide una volta alla settimana con semaglutide, un GLP-1 RA selettivo. L'endpoint primario di questo studio era la variazione dei livelli di emoglobina glicata dal basale a 40 settimane [118].

Nel terzo studio, SURPASS-3, i ricercatori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide rispetto all'insulina degludec titolata nelle persone con T2DM che avevano un controllo inadeguato della metformina con o senza inibitori SGLT2. Questo studio in aperto, a gruppi paralleli, è stato condotto in 122

siti in 13 Paesi tra il 1° aprile e il 15 novembre 2019, con 1947 partecipanti valutati per l'idoneità e 1444 randomizzati al trattamento [119].

Lo studio SURPASS-4 ha analizzato l'efficacia e la sicurezza, con particolare attenzione alla sicurezza cardiovascolare, del nuovo doppio GIP e GLP-1 RA tirzepatide rispetto all'insulina glargine negli adulti con T2DM e alto rischio cardiovascolare che avevano un controllo inadeguato con agenti antidiabetici orali. Lo studio è stato condotto in 187 località di 14 Paesi in cinque continenti, con 3045 partecipanti esaminati tra il 20 novembre 2018 e il 30 dicembre 2019 [120].

Nello studio clinico randomizzato di fase 3 SURPASS-5, i ricercatori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide in 475 pazienti con T2DM che avevano un controllo glicemico insufficiente mentre ricevevano un trattamento con insulina glargine una volta al giorno, con o senza metformina, presso 45 strutture di ricerca medica e ospedali in otto Paesi. I pazienti sono stati arruolati il 30 agosto 2019 e monitorati fino al 13 gennaio 2021. L'esito primario era il livello di emoglobina A1c glicata (HbA1c) alla settimana 40 e la sua variazione media rispetto al basale. Lo studio ha misurato anche altri importanti endpoint secondari, tra cui la variazione media del peso corporeo e la percentuale di pazienti i cui livelli di HbA1c rientravano negli intervalli prestabiliti [121].

SURPASS J-mono ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide rispetto a dulaglutide nei pazienti giapponesi con T2DM. Lo studio è stato condotto in 46 centri di ricerca medica e ospedali in Giappone, con 821 partecipanti valutati per l'idoneità allo studio tra il 7 maggio 2019 e il 31 marzo 2021. Un totale di 636 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere almeno una dose di tirzepatide (5 mg, 10 mg o 15 mg) o dulaglutide (0,75 mg), con 615 partecipanti (97%) che hanno completato lo studio e 21 (3%) che hanno interrotto lo studio [122]. Infine, la sicurezza e l'efficacia glicemica di tirzepatide come trattamento aggiuntivo nei pazienti giapponesi con T2DM che avevano un controllo glicemico inadeguato con dosi stabili di varie monote-

rapie antiiperglicemiche orali sono state analizzate nello studio SURPASS J-combo. Lo studio è stato condotto in 34 centri di ricerca medica e ospedali in Giappone. I partecipanti eleggibili avevano un'età pari o superiore a 20 anni, con T2DM non adeguatamente controllato (HbA 1c ≥ 7,0% a <11,0%) e stavano ricevendo una monoterapia antiiperglicemica orale (sulfonilurea, biguanidi, inibitori dell'α-glucosidasi, tiazolidinedione, glinidi o inibitori SGLT2) da almeno tre mesi. L'endpoint primario era la sicurezza e la tollerabilità per 52 settimane di trattamento, valutata come incidenza di eventi avversi legati al trattamento nella popolazione intention-to-treat [123].

12.6.2 PERDITA MEDIA DI PESO

I risultati del primo studio SURPASS-1 hanno dimostrato una perdita di peso dose-dipendente di 7-9,5 kg [117]. Allo stesso modo, lo studio SURPASS-2 ha mostrato che le riduzioni del peso corporeo con tirzepatide erano dose-dipendenti. Dopo 40 settimane, le riduzioni medie del peso corporeo con tirzepatide erano di -7,6 kg, -9,3 kg e -11,2 kg a 5 mg, 10 mg e 15 mg, rispettivamente, rispetto a -5,7 kg con semaglutide. A tutte le dosi, la tirzepatide è risultata superiore a semaglutide [118]. In particolare, la tirzepatide ha portato a una perdita di peso significativa a tutte e tre le dosi (da -7,5 kg a -12,9 kg) alla settimana 52, mentre l'insulina degludec ha portato a un aumento del peso corporeo di 2,3 kg [119]. Inoltre, la variazione media del peso corporeo rispetto al basale è stata di -5,4 kg con 5 mg di tirzepatide, -7,5 kg con 10 mg, -8,8 kg con 15 mg e 1,6 kg con placebo nello studio SURPASS 5 [121]. È stata osservata una differenza media di almeno -5,8 kg per 5 mg, -8,5 kg per 10 mg e -10,7 kg per 15 mg di tirzepatide rispetto a -0,5 kg per dulaglutide, indicando che la tirzepatide era associata a riduzioni dose-dipendenti del peso corporeo [122].

Nello studio di combinazione SURPASS-J, la diminuzione media del peso corporeo dal basale è stata di -3,8 kg nel gruppo

da 5 mg, -7,5 kg nel gruppo da 10 mg e -10,2 kg nel gruppo da 15 mg alla settimana 52 [123].

SURMOUNT-1, lo studio più completo sui pazienti con obesità e diabete, comprendeva 2539 adulti con un peso corporeo medio di 104,8 kg e un IMC medio di 38,0. Inoltre, il 94,5% dei partecipanti aveva un IMC di 30 o più. Inoltre, il 94,5% dei partecipanti aveva un IMC di 30 o più. Alla settimana 72, la variazione percentuale media del peso era di -15,0% con dosi settimanali di 5 mg di tirzepatide, -19,5% con dosi di 10 mg, -20,9% con dosi di 15 mg e -3,1% con placebo. La percentuale di partecipanti che hanno avuto una perdita di peso del 5% o più è stata dell'85% con 5 mg, dell'89% con 10 mg e del 91% con 15 mg di tirzepatide, mentre solo il 35% dei partecipanti ha avuto questa perdita di peso con un placebo. Inoltre, il 50% e il 57% dei partecipanti ai gruppi da 10 mg e 15 mg, rispettivamente, ha avuto una riduzione del peso corporeo del 20% o più, rispetto a solo il 3% del gruppo placebo [124].

12.6.3 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

La tirzepatide è un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento del T2DM. Si tratta di un doppio agonista del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e Glucagon like-peptide 1 (GLP-1). Tuttavia, è importante notare che la tirzepatide non è stata studiata nei soggetti con pancreatite e non è approvata per il trattamento del diabete di tipo 1. La tirzepatide viene somministrata come iniezione sottocutanea una volta alla settimana con aumenti graduali della dose e ha dimostrato di migliorare significativamente il controllo glicemico e di indurre la perdita di peso nei pazienti con T2DM. Attualmente viene utilizzata come farmaco di seconda linea per il diabete, analogamente ad altri farmaci GLP-1 come semaglutide, e può anche essere utilizzato off-label per trattare l'obesità.

I dati clinici attuali hanno dimostrato che la tirzepatide è superiore al placebo nel migliorare i livelli di emoglobina A1C nei pazienti con T2DM. Lo studio clinico SURPASS-5 ha mostrato

una riduzione di -2,11% dei livelli di emoglobina A1C con 5 mg di tirzepatide alla settimana rispetto a -0,86% con il placebo. Alla dose più alta di 15 mg a settimana, la tirzepatide ha determinato una riduzione del -2,34% dei livelli di emoglobina A1C, osservata per 40 settimane. Inoltre, è stata osservata una correlazione dose-dipendente tra la perdita di peso e il dosaggio di tirzepatide, con una perdita di peso di 5,4 kg osservata con 5 mg di tirzepatide e una riduzione di 10,5 kg con 15 mg, simile a quella di semaglutide. La tirzepatide ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto ai farmaci GLP-1 nel migliorare il controllo glicemico e nell'indurre la perdita di peso.

È probabile che la tirzepatide svolga un ruolo indiretto nel trattamento della steatosi epatica non alcolica (NAFLD), grazie alle sue proprietà per la perdita di peso e alla mancanza di tossicità epatica. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche prima che possa essere approvato per la NAFLD [115,116]. Sono in corso studi di fase III su tirzepatide per valutare i suoi potenziali benefici cardiovascolari e sostenere le indicazioni per i pazienti con T2DM e obesità.

Controindicazioni: gli studi sugli animali hanno dimostrato il potenziale di sviluppo del carcinoma midollare della tiroide con tirzepatide. Attualmente non è noto se questo rischio si applichi anche agli esseri umani. Pertanto, la tirzepatide deve essere evitata nei soggetti con una storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2). Anche i pazienti con altri fattori di rischio per il cancro alla tiroide devono essere informati dei rischi teorici. Inoltre, i pazienti che sperimentano reazioni di ipersensibilità devono evitare l'ulteriore uso di tirzepatide. Altre controindicazioni relative includono la malattia della cistifellea e la retinopatia diabetica.

La tirzepatide è approvata solo per l'uso nei pazienti con T2DM e non deve essere utilizzata nei soggetti con diabete di tipo 1 o altre forme di diabete, come il diabete autoimmune latente negli adulti. Ai pazienti che attualmente utilizzano altri agenti GLP-1, come semaglutide o liraglutide, non deve essere

prescritta la tirzepatide. I pazienti in terapia con insulina possono essere avviati alla terapia con tirzepatide, da ridurre con cautela per minimizzare il rischio di ipoglicemia [125].

12.6.4 EFFETTI AVVERSI

Gli eventi avversi più comuni associati a tirzepatide sono stati eventi gastrointestinali lievi o moderati e transitori, tra cui nausea (12-18% vs. 6%), diarrea (12-14% vs. 8%) e vomito (2-6% vs. 2%). Nessuna ipoglicemia clinicamente significativa (<54 mg/dL [<3 mmol/L]) o grave è stata riportata con tirzepatide nello studio clinico SURPASS-1 [117].

Nello studio SURPASS-2 (tirzepatide versus semaglutide), gli eventi avversi più comuni sono stati di natura gastrointestinale e sono stati principalmente di gravità da lieve a moderata nei gruppi tirzepatide e semaglutide (nausea, 17-22% e 18%; diarrea, 13-16% e 12%; e vomito, 6-10% e 8%, rispettivamente). Eventi avversi gravi sono stati segnalati nel 5-7% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e nel 3% di quelli che hanno ricevuto semaglutide [118].

Lo studio SURPASS-3, come gli altri studi precedentemente menzionati, ha mostrato gli stessi eventi avversi gastrointestinali da lievi a moderati, che sono diminuiti nel tempo. Un'incidenza maggiore di nausea (12-24%), diarrea (15-17%), diminuzione dell'appetito (6 12%) e vomito (6-10%) è stata riportata nei partecipanti trattati con tirzepatide rispetto a quelli trattati con insulina degludec (2%, 4%, 1%, 1%, rispettivamente). L'ipoglicemia (<54 mg/dL o grave) è stata riportata in cinque (1%) pazienti alla dose di 5 mg, quattro (1%) alla dose di 10 mg e otto (2%) alla dose di 15 mg, rispetto ai 26 (7%) all'insulina degludec. L'interruzione a causa di un evento avverso è stata più frequente nei gruppi tirzepatide rispetto al gruppo insulina degludec. Cinque partecipanti sono morti durante lo studio; nessuno dei decessi è stato considerato dagli sperimentatori come correlato al trattamento dello studio [119]. Per quanto riguarda il confronto tra tirzepatide e insulina glargine (SURPASS-4), osserviamo

i seguenti aspetti: nausea (12-23%), diarrea (13-22%), diminuzione dell'appetito (9-11%) e vomito (5-9%) sono stati più comuni con tirzepatide che con glargine (nausea 2%, diarrea 4%, scarso appetito <1% e vomito 2%, rispettivamente); la maggior parte dei casi è stata lieve o moderata e si è verificata durante la fase di escalation della dose. La percentuale di partecipanti con ipoglicemia (glucosio < 54 mg/dL o grave) è stata inferiore con tirzepatide (6-9%) rispetto alla glargine (19%), in particolare nei partecipanti che non assumevano una sulfanilurea (tirzepatide 1-3% vs. glargine 16%). Gli eventi MACE-4 aggiudicati (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ricovero per angina instabile) si sono verificati in 109 partecipanti e non sono aumentati con tirzepatide rispetto alla glargina (hazard ratio 0,74, 95% CI 0,51-1,08). Durante lo studio si sono verificati 60 decessi (n = 25 [3%] tirzepatide; n = 35 [4%] glargine) [120].

Nei gruppi tirzepatide vs. placebo, la diarrea (12-21% vs. 10%) e la nausea (13-18% vs. 3%) sono stati gli eventi collaterali più frequenti legati al trattamento (SURPASS-5) [121]. E nello studio SURPASS-J mono, gli eventi avversi più frequenti sono stati di tipo gastrointestinale (23 [4%] su 636): nausea (19 [12%] partecipanti nel gruppo da 5 mg vs. 31 [20%] nel gruppo da 10 mg vs. 32 [20%] nel gruppo da 15 mg, tutti coloro che hanno ricevuto tirzepatide vs. 12 [8%] nel gruppo dulaglutide), e costipazione (24 [15%] vs. 28 [18%] vs. 22 [14%] vs. 17 [11%]). Un altro sintomo avverso è stato la rinofaringite (29 [18%] vs. 25 [16%] vs. 22 [14%] vs. 26 [16%]) [122].

Nello studio SURPASS J combo, la maggior parte dei partecipanti (343 [77%] di 443) ha avuto almeno un evento avverso legato al trattamento. Questo è stato più comune nel gruppo tirzepatide 15 mg (125 [84%] di 148) rispetto ai gruppi 5 mg (109 [74%] di 148) e 10 mg (109 [74%] di 148). Gli eventi avversi più comuni con tirzepatide sono stati nasofaringite lieve o moderata (75 [17%]), nausea (74 [17%]), costipazione (54 [12%]), diarrea (51 [12%]) e diminuzione dell'appetito (44 [10%]) [123].

Infine, nello studio SURMOUNT-1, gli eventi avversi più comuni associati a tirzepatide sono stati di tipo gastrointestinale e

la maggior parte di essi è stata di gravità da lieve a moderata e si è verificata soprattutto durante l'escalation della dose. Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 4,3%, 7,1%, 6,2% e 2,6% dei partecipanti che hanno ricevuto dosi di tirzepatide 5 mg, 10 mg e 15 mg di placebo [122,124]. La Tabella 3 riassume gli studi clinici su tirzepatide.

Studio	Dosaggio/Numero di pazienti/Durata	Risultati principali, riduzione del peso	Effetti collaterali	Rif.
SURPASS-1	Tirzepatide 5, 10 e 15 mg/ settimana. N = 705, 40 settimane	Perdita di peso corporeo dipendente dalla dose, da 7 a 9,5 kg.	Eventi gastrointestinali transitori, nausea, diarrea, vomito	[117]
SURPASS-2	Dosi settimanali di tirzepatide (5, 10 e 15 mg) rispetto a iniezioni settimanali di semaglutide 1,0 mg. N = 1879, 40 settimane	Maggiore riduzione del peso corporeo con tirzepatide rispetto a semaglutide (-1,9 kg, -3,6 kg e -5,5 kg, rispettivamente).	Eventi gastrointestinali da lievi a moderati in entrambi i gruppi tirzepatide e semaglutide (nausea, diarrea, vomito).	[103]
SURPASS-3	Tirzepatide settimanale (5, 10 e 15 mg) con insulina degludec giornaliera nelle persone con glicemia scarsamente controllata nonostante un trattamento stabile con metformina, con o senza SGLT2 N = 1444, 52 settimane	Perdita media di 7,5, 10,7 e 12,9 kg contro un aumento medio di peso di 2,3 kg nel gruppo degludec.	Eventi gastrointestinali da lievi a moderati	[119]
SURPASS-4	Tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg/settimana o glargine 100 U/mL per raggiungere una glicemia a digiuno < 100 mg/dLs N = 3045, 48 settimane	Il 74-88% delle persone che assumono tirzepatide ha raggiunto un'HbA1c inferiore al 7,0% senza aumento di peso o ipoglicemia grave, contro il 13% del gruppo glargine.	Nausea, diarrea, diminuzione dell'appetito e vomito sono più frequenti con tirzepatide che con glargine.	[120]
SURPASS-5	Tirzepatide 5, 10 o 15 mg/ settimana nelle persone che assumono insulina glargine per il T2DM, con o senza metformina. N = 475, 40 settimane	La riduzione media del peso corporeo è stata di 6,2, 8,2 e 10,9 kg, rispettivamente.	Eventi gastrointestinali, diminuzione dell'appetito nel 7-14% dei partecipanti al gruppo tirzepatide rispetto all'1,7% del gruppo placebo, contribuendo potenzialmente alla perdita di peso.	[121]

SURPASS-J-mono	Tirzepatide 5, 10 o 15 mg/settimana rispetto a dulaglutide 0,75 mg/settimana in persone giapponesi con diabete di tipo 2 che non assumevano altri farmaci per abbassare il glucosio durante lo studio. N = 821, 96 settimane	Riduzione dose-dipendente del peso corporeo nel gruppo tirzepatide (5,8 kg, 8,5 kg e 10,7 kg, rispettivamente), rispetto alla riduzione di 0,5 kg nel gruppo dulaglutide.	Eventi gastrointestinali	[122]
SURPASS J-combo	Tirzepatide (5, 10, o 15 mg/settimana) in aggiunta ai farmaci antidiabetici non basati sull'incretina N = 484, 52 settimane	Riduzione dose-dipendente del peso corporeo con tirzepatide rispetto a dulaglutide	Nausea, costipazione e nasofaringite	[123]
SURMOUNT -1	Tirzepatide 5, 10 o 15 mg/settimana nelle persone obese senza diabete N = 2539, 72 settimane	15,0%, 19,5% e 20,9%, rispettivamente, la riduzione del peso corporeo nel gruppo tirzepatide, rispetto al solo 3,1% del placebo.	Eventi avversi gastrointestinali comuni con tirzepatide	[124]

Tabella 3. Riassunto degli studi clinici che hanno studiato la perdita di peso con tirzepatide.

12.7 LIXISENATIDE ED EXENATIDE, STUDI ED EVIDENZE

12.7.1 LIXISENATIDE

La lixisenatide è un mimetico dell'incretina, un tipo di GLP-1 RA, utilizzato per il trattamento del T2DM mediante iniezione sottocutanea. Gli studi clinici per l'approvazione di lixisenatide sono noti come studi GetGoal. Il più vecchio di questi studi è GetGoal MONO, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con lixisenatide nel T2DM. In questo studio di 12 settimane, la lixisenatide alla dose di 20 µg ha determinato una riduzione media significativa dello 0,85% dell'emoglobina glicata (HbA1c), rispetto a una riduzione dello 0,19% nel grup-

po placebo. Inoltre, ha mostrato una diminuzione significativa del 75% dell'escursione del glucosio ed è stata ben tollerata [125,126].

Un altro studio, GETGOAL-M, mirava a valutare l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide (20 µg una volta al giorno, somministrati prima del pasto mattutino o serale) nei pazienti con T2DM che non erano sufficientemente controllati dalla monoterapia con metformina. Lo studio di 24 settimane ha incluso 680 pazienti e la dose mattutina di lixisenatide ha ridotto significativamente la glicemia 2 ore postprandiale rispetto al placebo (variazione media -5,9 vs. -1,4 mmol/L). La differenza media nella glicemia a digiuno era significativa sia nel gruppo del mattino (-0,9 mmol/L, $p < 0,0001$) che in quello della sera (-0,6 mmol/L, $p = 0,0046$) rispetto al placebo. Lo studio ha confermato che la lixisenatide migliora il controllo glicemico, ha un effetto postprandiale pronunciato ed è ben tollerata [127].

Nello studio GETGOAL X, l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide una volta al giorno sono state confrontate con exenatide due volte al giorno in pazienti con T2DM non adeguatamente controllati con metformina. Lo studio multicentrico di 24 settimane, in aperto, a gruppi paralleli, ha rilevato che l'aggiunta di lixisenatide una volta al giorno ha mostrato miglioramenti non inferiori nell'HbA1c rispetto a exenatide due volte al giorno, con una perdita di peso media leggermente inferiore, una minore incidenza di ipoglicemia e una migliore tollerabilità gastrointestinale [128].

Lo studio GetGoal-F1 ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei regimi di incremento della dose di lixisenatide una volta al giorno nelle persone con T2DM che non erano state gestite efficacemente con la metformina. I regimi di aumento della dose di lixisenatide in una o due fasi hanno migliorato significativamente il controllo glicemico e diminuito il peso corporeo nel corso di 24 settimane e di un periodo di estensione a lungo termine, senza aumentare l'ipoglicemia. Lo studio ha confermato che la tollerabilità nel gruppo a una fase era almeno simile a quella

dell'escalation a due fasi, con una frequenza di nausea/vomito e ipoglicemia inferiore nel regime a una fase [129].

Lo studio GetGoal-S ha dimostrato che la lixisenatide ha ridotto l'HbA1c e il peso corporeo nelle persone con scarso controllo del glucosio in trattamento con metformina e sulfonilurea. La lixisenatide ha ridotto significativamente l'HbA1c alla settimana 24 rispetto al placebo e ha aiutato un maggior numero di pazienti a raggiungere un HbA1c < 7,0%. La lixisenatide non ha aumentato significativamente l'ipoglicemia sintomatica rispetto al placebo [130].

Lo studio GetGoal-P ha analizzato l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide prandiale una volta al giorno rispetto al placebo nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) non sufficientemente controllato da pioglitazone ± metformina. Un totale di 484 pazienti è stato randomizzato, con 323 pazienti che hanno ricevuto lixisenatide e 161 che hanno ricevuto un placebo. Dopo 24 settimane di trattamento, la lixisenatide ha migliorato significativamente il controllo glicemico, riducendo l'HbA1c dello 0,56% rispetto allo 0,26% del gruppo placebo. Inoltre, il glucosio plasmatico a digiuno è stato significativamente migliorato di -0,84 mmol/L rispetto al placebo [131].

Lo studio GetGoal-L è stato un confronto randomizzato di 24 settimane tra lixisenatide una volta al giorno e placebo in pazienti con T2DM non adeguatamente controllati dall'insulina basale stabilita. L'endpoint primario era la riduzione dell'HbA1c rispetto al basale. La lixisenatide ha ridotto l'HbA1c di una media dello 0,7% nelle 24 settimane, significativamente superiore alla riduzione media dello 0,4% ottenuta nel gruppo placebo [132].

Quando la terapia orale per il T2DM è inefficace, l'aggiunta di insulina basale è comunemente utilizzata per migliorare il controllo glicemico. Tuttavia, quando l'HbA1c rimane elevata a causa dell'iperglicemia postprandiale, il passo terapeutico successivo è controverso. Nello studio GetGoal-Duo 1, condotto nel 2009, sono state esaminate l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide nei pazienti con HbA1c ancora elevata dopo l'inizio dell'insuli-

na glargine. È emerso che l'aggiunta di lixisenatide ha ridotto l'HbA1c dello 0,71% rispetto allo 0,40% con un placebo. Un maggior numero di partecipanti ha raggiunto HbA1c < 7% con lixisenatide (56 vs. 39%). Pertanto, l'aggiunta di lixisenatide all'insulina glargine ha migliorato l'iperglicemia complessiva e postprandiale e merita di essere presa in considerazione come alternativa all'insulina prandiale per i pazienti che non raggiungono gli obiettivi di HbA1c con l'insulina basale appena iniziata [132].

Basandosi sui risultati di GetGoal-Duo 1, lo studio GetGoal-Duo2 ha confrontato la lixisenatide con un'insulina una o tre volte al giorno durante i pasti in pazienti con insulina basale titolata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere lixisenatide una volta al giorno o insulina glulisina una o tre volte al giorno aggiunta a glargine, con o senza metformina. Lo studio ha rilevato che l'HbA1c è diminuita in media dello 0,6% con lixisenatide, dello 0,6% con la glulisina una volta al giorno e dello 0,8% con la glulisina tre volte al giorno, rendendo lixisenatide non inferiore all'insulina. Pertanto, la lixisenatide come aggiunta all'insulina basale può diventare un'opzione preferita per l'intensificazione del trattamento, raggiungendo obiettivi glicemici significativi con meno eventi ipoglicemici senza aumento di peso rispetto a basal-plus o basal-bolus nei pazienti trattati con insulina non adeguatamente controllati [133,134].

L'ultimo studio della serie GetGoal, iniziato nel 2013, ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide in persone di età pari o superiore a 70 anni con T2DM non controllato con il loro attuale trattamento antidiabetico. Un totale di 350 pazienti è stato assegnato in modo casuale a ricevere lixisenatide o un placebo. La lixisenatide ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli di HbA 1c (-0,57% [6,2 mmol/mol]) rispetto al placebo (+0,06% [0,7 mmol/mol]) dal basale alla settimana 24. Inoltre, la lixisenatide è stata in grado di ridurre i livelli di HbA 1c. Ancora, la lixisenatide è risultata più efficace nel ridurre il peso corporeo (-1,47 kg) rispetto al placebo (-0,16 kg; $p < 0,0001$). L'ipoglicemia è stata segnalata nel 17,6% dei pazienti con lixisenatide rispetto

al 10,3% dei riceventi con placebo. In conclusione, questo studio sostiene l'efficacia di lixisenatide rispetto al placebo nel ridurre l'HbA 1c e nel contrastare l'iperglicemia postprandiale nei pazienti anziani con un controllo glicemico inadeguato rispetto alla loro attuale terapia antidiabetica [135]. La Tabella 4 riassume gli studi clinici su lixisenatide.

Studio	Dosaggio/Numero di pazienti/ Durata	Risultati principali, riduzione del peso	Effetti collaterali	Rif.
Get-Goal Mono	Lixisenatide 20 µg/die nelle persone naïve ai farmaci N = 361, 12 settimane	2 kg di riduzione, indipendentemente dall'assegnazione del trattamento.	Nausea	[130]
Get-Goal M	Lixisenatide 20 µg una volta al giorno, come terapia aggiuntiva nei pazienti con T2DM non sufficientemente controllato con la sola metformina. N = 680, 24 settimane	Il peso corporeo medio è diminuito in misura simile in tutti i gruppi.	Nausea e vomito più frequentemente nel gruppo Lixisenatide	[131]
Get-Goal -X	Lixisenatide 20 µg al giorno rispetto a exenatide 10µg due volte al giorno nel T2DM non adeguatamente controllato con metformina N = 1243, 24 settimane	Il 25,1% dei pazienti con lixisenatide e il 31,4% dei pazienti con exenatide ha avuto una perdita di peso ≥5% dal basale alla settimana 24.	Sintomi gastrointestinali, interruzione del trattamento per il 6,3% nel gruppo Lixisenatide e per il 7,6% nel gruppo exenatide.	[132]
Get-Goal F1	(1) Aumento della dose di lixisenatide in una sola fase (10 µg una volta al giorno per due settimane, poi 20 µg una volta al giorno; N= 161); (2) Aumento della dose di lixisenatide in due fasi (10 µg una volta al giorno per una settimana, 15 µg una volta al giorno per una settimana, poi 20 µg una volta al giorno; N = 161); (3) Aumento della dose in una fase del placebo (N = 82); (4) aumento della dose in due fasi del placebo (N = 80). N = 484, 24 settimane	Riduzione del peso tra 2 kg e -2,7 kg nel gruppo Lixisenatide contro 1,6 kg nel gruppo placebo.	Nausea e vomito segnalati più frequentemente	[133]

Get-Goal -S	Lixisenatide 20µg/die rispetto al placebo nei pazienti con T2DM non adeguatamente controllati con la sulfonilurea ± metformina. N = 1438, 24 settimane	Perdita di peso ≥5% dal basale alla settimana 24 per il 14,4% nei pazienti con lixisenatide e il 7,2% nei pazienti con placebo. Riduzione significativa dell'HbA1c alla settimana 24 rispetto al placebo nel gruppo lixisenatide.	Nausea nel gruppo lixisenatide, soprattutto nel primo mese di trattamento.	[134]
Get-Goal -P	Lixisenatide prandiale 20 µg/die rispetto al placebo in pazienti con T2DM non sufficientemente controllati da pioglitazone ± metformina. N = 484, 24 settimane	Riduzione media di 0,2 kg del peso corporeo rispetto all'aumento di 0,2 kg nel gruppo placebo.	Disturbi gastrointestinali nel gruppo lixisenatide	[135]
Get-Goal L	Aggiunta di lixisenatide (20µg/die) alla terapia insulinica basale consolidata, da sola o in combinazione con la metformina, nelle persone con T2DM ed emoglobina glicata elevata (HbA1c) N = 495, 24 settimane	Il peso corporeo è diminuito di 1,8 kg con la lixisenatide e di 0,5 kg con il placebo tra la randomizzazione e la settimana 24.	L'ipoglicemia e la nausea sono aumentate rispetto al placebo, ma non c'è stato un eccesso di eventi avversi gravi.	[136]
Get-Goal Duo 1	Lixisenatide (20 µg/die) nei pazienti con HbA1c ancora elevata dopo l'inizio dell'insulina glargine	Aumento statisticamente significativo del peso corporeo di una media di 0,3 e 1,2 kg nei gruppi lixisenatide e placebo, rispettivamente.	Aumento della frequenza degli effetti collaterali gastrointestinali e modesto aumento dei tassi di ipoglicemia.	[137]

Tabella 4. Riepilogo degli studi clinici che hanno analizzato la perdita di peso con lixisenatide.

12.7.2 EXENATIDE

L'exenatide è il primo GLP-1 RA iniettabile a lunga durata d'azione approvato per il trattamento di persone con T2DM alla dose di 2,0 mg/settimana. La sua efficacia è stata valutata attraverso gli studi clinici di fase 3 DURATION.

Nel 2008, il primo studio della serie DURATION, chiamato DURATION-1, mirava a studiare l'efficacia glicemica, gli effetti sui fattori di rischio cardiovascolare e la sicurezza di exenatide una volta alla settimana nei pazienti con T2DM per oltre sette anni. I pazienti sono stati inizialmente randomizzati a ricevere exenatide 2 mg o exenatide due volte al giorno per 30 settimane, seguite da un trattamento in aperto con exenatide 2 mg per un massimo di sette anni. Le analisi di efficacia includevano le variazioni dal basale dell'emoglobina glicata (HbA1C) e dei fattori di rischio cardiovascolare. Di 295 pazienti nella popolazione intention-to-treat, 122 (41%) hanno completato sette anni di trattamento. I pazienti della popolazione completa di sette anni hanno mostrato miglioramenti sostenuti nella glicemia rispetto al basale (HbA1C, 1,53%) e miglioramenti significativi in diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui il peso corporeo, la pressione arteriosa diastolica, il colesterolo totale e il colesterolo con lipoproteine a bassa densità e colesterolo con lipoproteine ad alta densità [138].

Lo studio DURATION-2 ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del passaggio da sitagliptin o pioglitazone giornaliero massimo a exenatide una volta alla settimana. A 52 settimane, i soggetti valutabili trattati con exenatide hanno mostrato riduzioni significative di HbA1c (-1,6 ± 0,1%), glicemia a digiuno (-1,8 ± 0,3 mmol/l) e peso (-1,8 ± 0,5 kg). I pazienti valutabili che sono passati da sitagliptin una volta alla settimana a exenatide hanno mostrato miglioramenti sostanziali nell'HbA1c (-0,3 ± 0,1%), nella glicemia a digiuno (-0,7 ± 0,2 mmol/L) e nel peso (-1,1 ± 0,3 kg). Allo stesso modo, i pazienti che sono passati da pioglitazone a exenatide una volta alla settimana hanno mantenuto i miglioramenti dell'HbA1c e della glicemia a digiuno, oltre a una significativa perdita di peso (-3,0 ± 0,3 kg). L'exenatide somministrato una volta alla settimana è stato generalmente ben tollerato e la maggior parte delle reazioni avverse è stata di gravità lieve o moderata. I pazienti che sono passati da sitagliptin o pioglitazone giornalieri a exenatide una volta alla settimana hanno

sperimentato un controllo glicemico migliore o sostenuto e una perdita di peso [139].

Lo studio DURATION-3 ha confrontato exenatide una volta a settimana con l'insulina glargine titolata in termini di sicurezza ed efficacia nei soggetti con T2DM nel corso di 84 settimane. Dei 415 pazienti che hanno completato il corso di 26 settimane, 390 (194 pazienti EQW e 196 pazienti IG) si sono arruolati nello studio di estensione. A 84 settimane, l'A1C di EQW è sceso dell'1,2% rispetto all'1,0% di IG rispetto al valore di base (8,3%) ($p = 0,029$). Gli obiettivi dell'endpoint A1C di 7,0 e 6,5% sono stati raggiunti dal 44,6% dei pazienti EQW rispetto al 36,8% dei pazienti IG ($p = 0,084$) e dal 31,3% dei pazienti EQW rispetto al 20,2% dei pazienti IG ($p = 0,009$), rispettivamente. È stato osservato che i pazienti che hanno ricevuto exenatide una volta alla settimana (EQW) hanno perso 2,1 kg di peso corporeo, mentre quelli che hanno ricevuto insulina glargine (IG) hanno guadagnato 2,4 kg ($p < 0,001$) [134]. Inoltre, l'incidenza di ipoglicemia lieve è stata significativamente inferiore nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con EQW (24%) in combinazione con metformina e sulfonilurea, rispetto ai pazienti con IG (54%) ($p < 0,001$). L'incidenza di ipoglicemia lieve nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento EQW e la metformina da sola è stata dell'8%, mentre quella dei pazienti IG è stata del 32% ($p < 0,001$). Il trattamento con EQW ha portato anche a una perdita di peso sostenuta, a un miglioramento del controllo glicemico e a una diminuzione del rischio di ipoglicemia dopo 84 settimane [140].

Lo studio DURATION-4 ha confrontato gli effetti di EQW con quelli di metformina, pioglitazone e sitagliptin per 26 settimane in persone con diabete di tipo 2 che non ricevevano cure ottimali (cioè dieta ed esercizio fisico). I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere SITA 100 mg/die + placebo sottocutaneo (SC) (n = 163), IOP 45 mg/die + placebo SC (n = 163), MET 2000 mg/die + placebo SC (n = 246), EQW 2.0 mg SC + placebo orale (n = 248), o IOP 2000 mg/die + placebo SC (n = 246). Dopo 26 settimane, le riduzioni di HbA1c (%) con

EQW sono state di -1,53, -1,63 e -1,15, in confronto a MET, IOP e SITA, rispettivamente. Queste riduzioni erano statisticamente significative per IOP e SITA, ma non per MET. Il trattamento EQW ha portato anche a una perdita di peso, simile a quella di MET, e a una diminuzione del rischio di ipoglicemia. EQW e MET hanno fornito miglioramenti simili nel controllo glicemico e sono stati associati a una perdita di peso e a nessun aumento del rischio di ipoglicemia [141].

Lo studio DURATION-5 ha esaminato gli effetti dell'agonismo del recettore del Glucagon-like peptide 1 una volta alla settimana (ExQW) rispetto a quello due volte al giorno (ExBID) per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio mirava a confrontare gli effetti di ExQW e ExBID sul controllo glicemico, sul peso corporeo e sulla sicurezza per 24 settimane. Lo studio è stato condotto in 43 siti negli Stati Uniti e i pazienti hanno ricevuto ExQW 2 mg per 24 settimane o ExBID 5 µg per 4 settimane, seguito da ExBID 10 µg per 20 settimane. A 24 settimane, ExQW ha comportato riduzioni significativamente maggiori dei livelli di HbA1c rispetto a ExBID (-1,6% vs. -0,5%, media SE ai minimi quadrati, p = 0,0008). Entrambi i gruppi hanno registrato cali comparabili nel peso corporeo medio (-2,3 kg e -1,4 kg) dal basale alla settimana 24. I pazienti di entrambi i gruppi hanno tollerato bene i trattamenti, con una nausea transitoria e prevalentemente lieve o moderata come evento avverso più comune. L'incidenza della nausea era meno frequente con ExQW (14%) che con ExBID (35%). Le reazioni al sito di iniezione sono state rare, ma più comuni con ExQW. Non si è verificata alcuna ipoglicemia maggiore. Pertanto, si è riscontrato che ExQW determina un controllo glicemico superiore con meno nausea rispetto a ExBID nei pazienti con diabete di tipo 2. Entrambi i gruppi hanno anche registrato una perdita di peso [142].

La non inferiorità di exenatide settimanale rispetto a liraglutide iniettabile quotidianamente per un periodo di trattamento di 26 settimane non è stata stabilita in uno studio che ha coinvolto 911 partecipanti. Lo studio DURATION-6 ha confrontato questi due agonisti del recettore GLP-1 e ha rilevato che i pa-

zienti che ricevevano liraglutide avevano una maggiore riduzione dell'HbA (1c) (-1,48%, SE 0,05; n = 386) rispetto a quelli che ricevevano exenatide (-1,28%, 0,05; 390). Tuttavia, la differenza di trattamento non ha soddisfatto gli standard di non inferiorità prestabiliti (limite superiore dell'IC 0,25%; 0,21%, 95% IC 0,08-0,33). Entrambe le formulazioni di liraglutide ed exenatide una volta alla settimana hanno mostrato miglioramenti nel controllo glicemico, con la liraglutide che ha portato a riduzioni maggiori. Questi risultati, combinati con le differenze nella frequenza delle iniezioni e nella tollerabilità, possono aiutare a guidare le decisioni terapeutiche per i pazienti con T2DM [143].

Lo studio DURATION-7 mirava a indagare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di exenatide 2 mg una volta alla settimana o di placebo alla titolazione di insulina glargine (IG) ± metformina nei pazienti con T2DM che avevano un controllo glicemico inadeguato. Su 464 pazienti randomizzati, il 91% ha completato lo studio di 28 settimane. Il trattamento con exenatide ha comportato una riduzione media di HbA1c dello 0,73% rispetto al placebo, con il 32,5% dei pazienti trattati con exenatide che hanno raggiunto un livello di HbA1c inferiore al 7,0%, rispetto al 7,4% del gruppo placebo. Il peso corporeo è stato ridotto in media di 1,5 kg con l'exenatide rispetto al placebo [144].

Nello studio DURATION-NEO-1, che ha seguito i pazienti con T2DM per 52 settimane, il passaggio da exenatide due volte al giorno a exenatide sospensione autoiniettabile una volta alla settimana ha portato a un ulteriore miglioramento del controllo glicemico. I pazienti che hanno effettuato il passaggio hanno sperimentato riduzioni aggiuntive dell'A1C di circa lo 0,5% (la variazione media dell'A1C rispetto al basale è stata di -1,4% alla settimana 52) e riduzioni sostenute dei livelli di glucosio plasmatico a digiuno dalla settimana 28 alla 52. I pazienti che hanno continuato a prendere exenatide due volte al giorno hanno ottenuto un ulteriore miglioramento del controllo glicemico. I pazienti che hanno continuato la terapia con exenatide QWS-AI per 52 settimane hanno mantenuto i livelli di A1C e la perdita di peso senza ulteriori problemi di sicurezza o tollerabilità [144].

L'ultimo studio della serie presentata è stato lo studio DURATION-NEO-2, che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di una sospensione autoiniettabile di exenatide una volta alla settimana rispetto a sitagliptin o a un placebo di metformina nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Si tratta di uno studio multicentrico in aperto che ha coinvolto 365 pazienti con T2DM che avevano un controllo glicemico non ottimale con la monoterapia con metformina. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere exenatide 2,0 mg QWS-AI, sitagliptin 100 mg una volta al giorno o un placebo orale. L'endpoint primario era la variazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) dal basale a 28 settimane.

A 28 settimane, l'exenatide QWS-AI ha ridotto significativamente l'HbA1c dal basale rispetto a sitagliptin (-1,13% vs. -0,75% [basale, 8,42% e 8,50%, rispettivamente]; p = 0,02) e al placebo (-0,40% [valore basale, 8,50%]; p = 0,001). Una percentuale maggiore di pazienti trattati con exenatide QWS-AI ha raggiunto un'HbA1c < 7,0% rispetto ai pazienti trattati con sitagliptin o placebo (43,1% contro 32,0% e 24,6%, entrambi p < 0,05). Exenatide QWS-AI e sitagliptin hanno ridotto il glucosio plasmatico a digiuno dal basale a 28 settimane (-21,3 e -11,3 mg/dL) rispetto al placebo (+9,6 mg/dL), senza differenze significative tra i due trattamenti attivi. Il peso corporeo è diminuito con entrambi i trattamenti attivi (-1,12 e -1,19 kg), ma non con il placebo (+0,15 kg). Tuttavia, non è stato osservato alcun miglioramento della pressione sanguigna in nessuno dei due gruppi.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che exenatide QWS-AI ha ridotto l'HbA1c più di sitagliptin o placebo ed è stato ben tollerato [142,143,144]. I principali esiti ed effetti collaterali osservati negli studi clinici di GLP1-RA contro l'obesità sono riassunti nella Tabella 5.

Studio	Dosaggio/Pazienti/ Durata	Risultati principali, riduzione del peso	Effetti collaterali	Rif.
Duration -1	Exenatide 2 mg/settimana, rispetto alla versione preesistente di 10 µg/ due volte al giorno N = 295, 30 settimane	Nessun aumento del rischio di ipoglicemia e riduzioni simili del peso corporeo.	La nausea è stata segnalata in entrambi i trattamenti, ma più spesso per la formulazione da 10 µg/due volte al giorno.	[136]
Duration -2	Exenatide (2 mg una volta alla settimana) rispetto alle dosi massime approvate di sitagliptin, tiazolidinedione o pioglitazone, nei pazienti trattati con metformina.	Perdita media di peso di 2,3 kg nel gruppo exenatide, riduzione di 0,8 kg nel gruppo sitagliptin e aumento di peso di 2,8 kg con pioglitazone.	Nausea e diarrea nei gruppi exenatide e sitagliptin	[137]
Duration -3	Exenatide (2 mg una volta alla settimana) rispetto all'insulina glargine, titolata in base agli obiettivi di glucosio. N = 456, 84 settimane	Diminuzione media di 2,6 kg del peso corporeo con exenatide, rispetto a un aumento di 1,4 kg con glargine, accompagnata da un migliore controllo glicemico.	Nessuna prova	[145]
Duration- 4	Exenatide una volta alla settimana (EQW) rispetto a metformina, pioglitazone e sitagliptin (SITA) N = 820, 26 settimane	Diminuzione di 2,0 kg con exenatide rispetto alla riduzione di 0,8 kg con sitagliptin e all'aumento di 1,5 kg con pioglitazone.	L'exenatide una volta alla settimana induce nausea e diarrea	[146]
Duration -5	Exenatide (2 mg una volta alla settimana) rispetto a exenatide due volte al giorno (5 µg durante 4 settimane seguite da 10 µg durante 20 settimane) per migliorare il controllo glicemico, il peso corporeo e la sicurezza. N = 252, 24 settimane	Riduzioni simili del peso corporeo medio dal basale alla settimana 24 osservate in entrambi i gruppi (-2,3 ± 0,4 kg e -1,4 ± 0,4 kg).	In entrambi i gruppi, la maggior parte della nausea è stata transitoria e di intensità da lieve a moderata, mentre l'incidenza è diminuita nel tempo.	[138]

Duration -6	Exenatide una volta alla settimana (2 mg) rispetto a liraglutide (1,8 mg) una volta al giorno nei pazienti con T2DM. N = 911, 26 settimane	Migliore riduzione del peso corporeo nel gruppo liraglutide (media 2,68-3,57 kg).	Nausea prevalentemente nel gruppo exenatide; diarrea e vomito più frequentemente nel gruppo liraglutide e con incidenza decrescente nel tempo in entrambi i gruppi.	[144]
Duration -7	Exenatide 2 mg una volta alla settimana o placebo nei pazienti con T2DM non adeguatamente controllato nonostante la titolazione di insulina glargine ± metformina. N = 461, 28 settimane	Riduzione media del peso corporeo di 1,5 kg con exenatide rispetto al placebo.	Gli eventi avversi gastrointestinali e al sito di iniezione sono più frequenti con exenatide + IG che con placebo + IG.	[140]
Duration Neo-1	Exenatide 2 mg una volta/settimana, sospensione autoiniettabile Miglyol (QWS-AI) rispetto a exenatide 10 µg due volte al giorno (BID) N = 375, 28 settimane	Il peso corporeo è stato ridotto in modo significativo in entrambi i gruppi.	Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati segnalati nel 22,7% dei pazienti nel gruppo exenatide QWS-AI e nel 35,6% nel gruppo exenatide BID.	[141,142]
Duration -Neo-2	Exenatide 2 mg una volta alla settimana, sospensione di Miglyol per autoiniezione (QWS-AI) rispetto a sitagliptin (100 mg una volta al giorno per via orale) o placebo. N = 364, 28 settimane	Diminuzione media di 1,12 kg e, rispettivamente, di 1,19 kg del peso corporeo nei gruppi exenatide e sitagliptin rispetto all'aumento di 0,15 kg del placebo.	Eventi gastrointestinali e reazioni al sito di iniezione	[142]

Tabella 5. Riassunto degli studi clinici che hanno analizzato la perdita di peso con exenatide.

12.8 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Una migliore comprensione dell'omeostasi metabolica negli individui sani e del fenotipo metabolico alterato nel T2DM porterà probabilmente allo sviluppo di trattamenti migliori per il T2DM. Il ruolo del sistema nervoso, della genetica e degli ormoni coinvolti nell'omeostasi metabolica (come l'insulina, il glucagone, il GLP-1 e il GIP), così come le diete glucotossiche e i comportamenti alimentari, lo stile di vita sedentario, l'alterazione del comportamento delle cellule dell'isolotto, l'alterazione del comportamento extra-pancreatico e i fattori di rischio (come lo stress psicologico), fanno parte dell'eziologia e della patogenesi del T2DM. Dato che il T2DM è una malattia multifattoriale che coinvolge diversi ormoni, i loro recettori e la conseguente attività intracellulare, la futura ricerca terapeutica deve considerare come l'azione di tutti questi ormoni interagisca sinergicamente nel T2DM per produrre il fenotipo metabolico alterato e anche come i trattamenti, per esempio le terapie basate sull'attivazione del GLP-1R, possano influenzare questo sinergismo ormonale per produrre un fenotipo metabolico simile a quello di un individuo sano. Gli agonisti del GLP-1R sono un obiettivo interessante per la creazione di terapie più efficaci per il T2DM, visti gli effetti benefici riportati su diversi organi del corpo coinvolti nella patologia della malattia.

Esiste ancora un potenziale per ulteriori ricerche per migliorare e ottimizzare l'uso del GLP-1 nel diabete e nell'obesità non diabetica, per ridurre la morbilità e la mortalità associate a questi disturbi metabolici e migliorare la qualità della vita. Tuttavia, alcuni potenziali effetti aggiuntivi oltre alla perdita di peso potrebbero ipoteticamente contribuire ad alcuni risultati clinici, ma mancano prove da studi sull'uomo. La diminuzione dell'effetto delle incretine è comune in diverse condizioni accompagnate da insulino-resistenza ed è particolarmente ben documentata nel T2DM.

Nella maggior parte degli studi, i livelli di GLP-1 non erano correlati alla concentrazione di insulina o alle misure di re-

sistenza all'insulina. Nei modelli preclinici, il GLP-1 dimostra principalmente un effetto stimolante sull'asse HPG. Pertanto, la stimolazione farmacologica del GLP-1R da parte del GLP-1RA potrebbe essere in grado di invertire la soppressione delle gonadotropine in vari stati di squilibrio metabolico.

A causa della complessità dei sistemi biologici, l'effetto finale del GLP-1 sull'asse HPG è multifattoriale e sembra integrare altri fattori metabolici ed endocrini sinergici e controbilancianti. Inoltre, il GLP-1 sembra avere un effetto diretto antifibrotico e antinfiammatorio sui tessuti riproduttivi periferici.

Sono ancora necessarie ulteriori prove basate su studi reali con follow-up a lungo termine dell'efficacia terapeutica, della tollerabilità e degli effetti avversi, sia per la modalità di somministrazione (iniettabile/orale). Inoltre, è necessario prestare particolare attenzione al modo in cui i medici prescrittori applicano le raccomandazioni delle linee guida internazionali, al fine di evitare il più possibile l'inerzia clinica, per migliorare l'efficienza cardio-reno-metabolica e la sicurezza nei pazienti obesi con o senza diabete.

In conclusione, gli studi clinici e la distribuzione anatomica del GLP-1R suggeriscono che il GLP-1 potrebbe svolgere un ruolo vitale come segnale modulatore tra i sistemi metabolici e riproduttivi. La gestione delle comorbidità sempre più comuni nei pazienti con T2DM, come l'obesità e le malattie epatiche, deve essere affrontata meglio. A questo proposito, gli studi in corso forniranno ulteriori informazioni sul fatto che i benefici del GLP-1 si estendano a queste indicazioni.

13. LA SEMAGLUTIDE MIGLIORA CONTEMPORANEAMENTE SIA GLI INDICI VASCOLARI SIA GLI INDICI EPATICI NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2 E STEATOSI EPATICA

Tratto e tradotto da

Emmanouil Korakas, Aikaterini Kountouri, George Pavlidis, Evangelos Oikonomou, Emmanouil Vrentzos, Eleni Michalopoulou, Vasiliki Tsigkou, Konstantinos Katogiannis, Loukia Pliouta, Konstantinos Balampanis, Sotirios Pililis, Konstantinos Malandris, Apostolos Tsapas, Gerasimos Siasos, Ignatios Ikonomidis, Vaia Lambadiari, *Semaglutide Concurrently Improves Vascular and Liver Indices in Patients With Type 2 Diabetes and Fatty Liver Disease*, Journal of the Endocrine Society, Volume 8, Issue 8, August 2024, bvae122.

https://doi.org/10.1210/jendso/bvae122

Contesto

I benefici cardiovascolari di semaglutide sono accertati; tuttavia, i suoi effetti sui marcatori vascolari surrogati e sulla funzione epatica non sono noti.

Obiettivo

Studiare gli effetti di semaglutide sulla funzione vascolare, endoteliale ed epatica nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM) e steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

Metodi

Complessivamente, sono stati arruolati 75 soggetti consecutivi con T2DM e NAFLD: 50 pazienti hanno ricevuto semaglutide 1 mg (gruppo di trattamento) e 25 pazienti hanno ricevuto inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (gruppo di controllo). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un esame clinico, vascolare ed epatico con elastografia Fibroscan a 4 e 12 mesi dall'inclusione nello studio.

Risultati

Il trattamento con semaglutide ha comportato una riduzione del punteggio del Controlled Attenuation Parameter (CAP), del punteggio della fibrosi E, del punteggio della fibrosi NAFLD, del punteggio della fibrosi-4 (FIB-4) e della regione limite perfusa (PBR) a 4 e a 12 mesi ($P < .05$), rispetto ai controlli. I pazienti trattati con semaglutide hanno mostrato una maggiore diminuzione della pressione arteriosa sistolica centrale (SBP) (-6% vs -4%, $P = .048$ e -11% vs -9%, $P = .039$), dell'Augmentation Index (AIx) (-59% vs -52%, $P = .041$ e -70% vs -57%, $P = .022$), e della velocità dell'onda di polso (PWV) (-6% vs -3,5%, $P = .019$ e -12% vs -10%, $P = .036$) rispettivamente a 4 e a 12 mesi. In tutti i pazienti, il ΔPWV e il ΔPBR sono stati correlati a una corrispondente riduzione dei punteggi CAP, fibrosi E, fibrosi NAFLD e FIB-4.

Conclusione

Il trattamento di dodici mesi con semaglutide migliora contemporaneamente la rigidità arteriosa, la funzione endoteliale e la steatosi e la fibrosi epatica nei pazienti con T2DM e NAFLD.

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è oggi considerata la malattia epatica più frequente a livello mondiale, con una prevalenza globale che raggiunge il 32,4% [1]. È caratterizzata dall'accumulo di grasso nel fegato che, se non trattato, può progredire fino alla steatoepatite non alcolica (NASH), alla fibrosi e alla cirrosi [2]. La sua stretta associazione e i percorsi patogenetici comuni con gli elementi della sindrome metabolica, come l'insulino-resistenza, il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e la dislipidemia, sono stati ben stabiliti negli ultimi anni. Più specificamente, l'insulino-resistenza promuove una maggiore gluconeogenesi e lipogenesi epatica, mentre allo stesso tempo riduce l'assorbimento di glucosio muscolare e la lipolisi del tessuto adiposo. L'effetto cumulativo è l'aumento dei livelli di glucosio e di acidi grassi liberi, che, a loro volta, vengono immagazzinati come trigliceridi nel fegato [3]. Le prove attuali mostrano che le donne con prediabete e T2DM hanno un rischio maggiore di NAFLD rispetto agli

uomini [4]. Nonostante alcuni effetti inizialmente promettenti del pioglitazone e della vitamina E sulla funzione epatica, attualmente non esiste un trattamento ufficialmente approvato per la NAFLD, e l'unica misura efficace è la perdita di peso di almeno il 10%. Grazie ai loro effetti benefici sul controllo glicemico e sull'obesità, gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA) rappresentano una potenziale opzione terapeutica per la NAFLD e si stanno accumulando prove crescenti sulla loro efficacia, attraverso meccanismi che vanno oltre la perdita di peso [5].

Oltre alle loro azioni metaboliche, i GLP-1RA esercitano notevoli benefici cardiovascolari. In 5 dei 7 studi clinici con esito cardiovascolare, sono state riportate riduzioni statisticamente significative degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e questi effetti erano indipendenti dalle loro azioni di riduzione del glucosio [6]. Il meccanismo più importante sembra essere il miglioramento dell'aterosclerosi. Tuttavia, a causa degli effetti dannosi del diabete sull'endotelio nelle prime fasi della malattia, negli ultimi anni la disfunzione endoteliale è stata considerata un predittore affidabile di malattia cardiovascolare [7]. Oltre alla sua funzione di barriera e alla regolazione della permeabilità cellulare, l'endotelio partecipa alla regolazione della pressione sanguigna, delle cascate immunitarie e infiammatorie e della coagulazione. Il T2DM e l'obesità promuovono la disfunzione endoteliale principalmente attraverso una riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico (NO), ma anche attraverso l'accumulo di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione. Anche la rigidità arteriosa, valutata dalla velocità dell'onda di polso (PWV), è stata riscontrata come elevata nel T2DM [8]. L'endotelio può rappresentare un bersaglio diretto per i GLP-1RA, come suggerito dalla presenza del recettore corrispondente nelle cellule endoteliali e nei macrofagi, e da diversi studi in vitro in cui è stato dimostrato un ruolo protettivo del trattamento con GLP-1RA [9]. Una stima credibile dell'integrità endoteliale può essere ottenuta attraverso l'imaging del glicocalice endoteliale. Questa rete di glicoproteine, proteoglicani e glicosaminoglicani

associati ricopre l'endotelio ed è gravemente compromessa negli stati di iperglicemia, senza alcun trattamento stabilito al momento. Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi clinici che hanno analizzato i cambiamenti degli indici vascolari con i GLP-1RA; tuttavia, i dati sono ancora scarsi [10-13].

La semaglutide, un GLP-1RA a lunga durata d'azione, presenta le azioni metaboliche più benefiche ed è stata sotto i riflettori per il suo possibile ruolo nella NAFLD [14, 15]. D'altra parte, nonostante i suoi impressionanti effetti cardiovascolari, non esistono dati sufficienti sui marcatori surrogati della funzione vascolare. Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare i cambiamenti nei marcatori della rigidità arteriosa, della funzione endoteliale, della steatosi epatica e della fibrosi nei soggetti con T2DM e NAFLD dopo 12 mesi di trattamento con semaglutide.

13.1 MATERIALI E METODI

13.1.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Complessivamente, sono stati arruolati nello studio 75 soggetti consecutivi con T2DM e NAFLD, che frequentavano l'ambulatorio di diabetologia. Di questi soggetti, 50 pazienti hanno ricevuto semaglutide 1 mg (gruppo di trattamento) e 25 pazienti (gruppo di controllo) hanno ricevuto inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) (linagliptin o alogliptin o vildagliptin o sitagliptin). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un esame clinico, vascolare ed epatico con elastografia Fibroscan a 4 e 12 mesi dall'inclusione nello studio. I criteri di esclusione erano i tumori maligni, le malattie infiammatorie croniche, le malattie renali croniche (velocità di filtrazione glomerulare stimata < 60 mL/min/m^2 per un periodo di almeno 90 giorni), le malattie vascolari periferiche, la retinopatia, il consumo di alcol > 2 drink al giorno per gli uomini e > 1 drink al giorno per le donne e la precedente terapia con un agonista del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Nessuna delle pazienti di sesso femminile era in tratta-

mento ormonale sostitutivo. Non sono state fornite raccomandazioni dietetiche specifiche oltre a quelle standard per il T2DM. L'indagine è conforme ai principi delineati nella Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo dello studio è stato approvato dall'Institutional Review Board del Policlinico Universitario "Attikon". Inoltre, tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato scritto.

13.1.2 GLICOCALICE ENDOTELIALE

La regione di confine perfusa (PBR) dei microvasi arteriosi sublinguali con un diametro che variava da 5 a 25 µm è stata misurata utilizzando l'imaging Sidestream Dark Field (Microscan, Glycocheck, Microvascular Health Solutions Inc, Salt Lake City, UT). La PBR è lo strato povero di cellule che risulta dalla separazione tra la colonna di globuli rossi in movimento e il plasma sulla superficie del lume vascolare. Un aumento del valore PBR indica una penetrazione più profonda delle cellule del sangue nella parte luminale della glicocalice ed è quindi un indice di integrità della glicocalice danneggiata.

13.1.3 EMODINAMICA CENTRALE

Abbiamo misurato la velocità dell'onda di polso carotideo-femorale (PWV), dell'Augmentation Index (AIx) e le pressioni aortiche centrali (sistolica e diastolica centrale) usando la tonometria Complior (Alam Medical, Vincennes, Francia). I valori normali erano PWV < 10 m/s. L'AIx è stato calcolato con la formula: 100 × (P2 - P1)/PP, dove P2 è l'onda sistolica posteriore tardiva, P1 è l'onda sistolica anteriore precoce e PP è la pressione del polso.

13.1.4 TEST DEL FEGATO

La steatosi e la rigidità del fegato sono state misurate con Fibroscan® Mini + 430 (Echosens, Parigi, Île-de-France). Il punteggio del Controlled Attenuation Parameter (CAP) è stato utilizzato come indice del contenuto di grasso del fegato, con valori

normali < 238 dB/m. Il punteggio E è stato utilizzato come indice di fibrosi epatica, con valori normali da 2 a 6 kPa.

13.1.5 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Versione 26.0. Armonk, NY, USA). Le variabili continue sono state espresse come media ± SD, a eccezione dei valori AIx, che sono stati presentati come mediana con intervallo interquartile (primo quartile-terzo quartile) in base alla loro distribuzione. Le differenze nelle variabili continue sono state valutate con il test t di Student e il test U di Mann-Whitney, a seconda dei casi. Le variabili categoriche sono state presentate come numeri con percentuali corrispondenti e sono state analizzate eseguendo il test chi-quadro o il test esatto di Fisher. Tutte le analisi erano intention-to-treat.

L'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute è stata eseguita per (a) le misure dei marcatori esaminati al basale e a 4 e 12 mesi di trattamento antidiabetico, che è stato considerato come un fattore all'interno del soggetto e (b) per gli effetti dei diversi trattamenti, come fattore tra i soggetti (semaglutide e controllo). L'età, il sesso, l'ipertensione, l'iperlipidemia, i trattamenti medici concomitanti, il glucosio a digiuno, l'emoglobina glicata (HbA1c), l'indice di massa corporea (IMC), la pressione arteriosa media e i loro cambiamenti a 4 e 12 mesi di trattamento sono stati inclusi come covariate nel modello.

Sono stati calcolati i valori F e P dell'interazione tra il tempo di misurazione dei marcatori esaminati e il tipo di trattamento. Inoltre, sono stati stimati i valori F e P corrispondenti del confronto tra i trattamenti. Tutti i test statistici erano a due code e un P < .05 è stato considerato statisticamente significativo.

13.2 RISULTATI

13.2.1 CARATTERISTICHE BASALI

Le caratteristiche basali della popolazione dello studio sono presentate nella Tabella 1. L'età media dei partecipanti era di 57 ± 12 anni e il 61% di loro era di sesso maschile. Inoltre, il 26% dei pazienti aveva una malattia coronarica evidente (CAD). Tutti i pazienti avevano età, sesso, IMC, fattori di rischio e uso di farmaci cardiovascolari simili. Inoltre, non c'erano differenze nei livelli di glucosio a digiuno e di HbA1c al basale tra i 2 gruppi di studio (P > .05; Tabella 2).

	Totale (n = 75)	Semaglutide (n = 50)	Controlli (n = 25)	Valore P
Età, anni	57 ± 12	57.5 ± 11	56 ± 13	.643
Sesso, maschio, n (%)	46 (61)	31 (62)	15 (60)	.902
CAD, n (%)	20 (26)	14 (28)	6 (24)	.211
Fattori di rischio, n (%)				
Ipertensione	47 (62)	33 (66)	14 (56)	.197
Iperlipidemia	42 (56)	29 (58)	13 (52)	.516
Fumatore attuale	41 (54)	28 (56)	13 (52)	.334
Storia familiare CAD	21 (28)	14 (28)	7 (28)	.979
Farmaci, n (%)				
ACEi/ARBs	20 (26)	14 (28)	6 (24)	.858
CCB	18 (24)	13 (26)	5 (20)	.258
β-Bloccanti	17 (22)	10 (20)	7 (28)	.176
Diuretici	19 (25)	13 (26)	6 (24)	.649
MRA	7 (9)	5 (10)	2 (8)	.875
Statine	39 (52)	28 (56)	11 (44)	.292
Fibrati	10 (13)	6 (12)	4 (16)	.488
Antipiastrine	20 (26)	14 (28)	6 (24)	.211

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio. I dati sono espressi come media ± SD o numero (%). Abbreviazioni: ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccanti del recettore dell'angiotensina; CAD, malattia coronarica; CCB, calcioantagonisti; MRA, antagonisti del recettore mineralcorticoide.

	Totale (n = 75)	Semaglutide (n = 50)	Controlli (n = 25)
Glucosio a digiuno (mg/dL)			
Basale	152 ± 47	155 ± 46	148 ± 49
4 mesi	125 ± 25[a]	127 ± 26[b]	122 ± 25[c]
12 mesi	112 ± 19[b]	110 ± 20[b]	119 ± 13[c]
HbA1c (%)			
Basale	7.42 ± 0.94	7.51 ± 0.95	7.27 ± 0.91
4 mesi	6.48 ± 0.76[a]	6.45 ± 0.73[a]	6.55 ± 0.84[c]
12 mesi	6.07 ± 0.47[b]	6.06 ± 0.58[b]	6.15 ± 0.49[c]
IMC (kg/m²)			
Basale	34 ± 6.4	35 ± 5.8	31.8 ± 7.4
4 mesi	31.7 ± 5.8[a]	32.2 ± 5.5[a]	30.4 ± 6.4[b]
12 mesi	29.4 ± 3.6[b]	30.4 ± 3.5[b]	29.3 ± 4.5[b,d]
Punteggio CAP (dB/m)			
Basale	312 ± 40	319 ± 37	298 ± 45
4 mesi	284 ± 50[a]	283 ± 46[a]	286 ± 59
12 mesi	264 ± 39[b]	270 ± 40[c]	279 ± 38[d]
E (kPa)			
Basale	6.6 ± 3.7	6.9 ± 3.9	6.1 ± 4.4
4 mesi	5.4 ± 2.1c	5.5 ± 2.2[c]	5.4 ± 2.1
12 mesi	5.1 ± 1.7[c]	5.2 ± 1.5[c]	5 ± 1.8[d]
Punteggio fibrosi NAFLD			
Basale	0.15 ± 1.19	0.058 ± 1.1	0.45 ± 1.39
4 mesi	-0.058 ± 1.06[b]	-0.156 ± 1.04[b]	0.25 ± 1.21
12 mesi	0.12 ± 0.63[c]	-0.020 ± 0.53[b]	0.26 ± 0.96[d]
Punteggio FIB-4			
Basale	1.14 ± 0.52	1.12 ± 0.46	1.21 ± 0.72
4 mesi	1.03 ± 0.55[a]	1 ± 0.41[b]	1.14 ± 0.52
12 mesi	1.06 ± 0.51[b]	1.01 ± 0.29[c]	1.17 ± 0.67[d]
PBR 5-25 µm			
Basale	2.25 ± 0.22	2.23 ± 0.23	2.29 ± 0.18
4 mesi	2.21 ± 0.25	2.21 ± 0.25	2.22 ± 0.24
12 mesi	2.03 ± 0.43[c]	1.99 ± 0.46[c]	2.19 ± 0.27[d]
SBP (mmHg)			
Basale	142 ± 16	143 ± 15	140 ± 18
4 mesi	139 ± 18	141 ± 20	137 ± 15
12 mesi	133 ± 11[c]	135 ± 10[c]	132 ± 8[c]

DBP (mmHg)			
Basale	84 ± 9	85 ± 8	82 ± 10
4 mesi	84 ± 9	84 ± 9	81 ± 11
12 mesi	83 ± 8	82 ± 12	79 ± 6
SBP centrale (mmHg)			
Basale	135 ± 19	136 ± 20	133 ± 19
4 mesi	128 ± 16[c]	128 ± 16[c]	127 ± 17[c]
12 mesi	121 ± 8[c]	121 ± 9[c]	120 ± 12[c,d]
AIx (%)			
Basale	18.9 (4.6-28.4)	19.1 (4.8-28.6)	17 (2.8-25.4)
4 mesi	7.8 (2.1-15.4)[c]	7.8 (1.8-18.6)[c]	7.3 (2.7-15.5)[c]
12 mesi	6.1 (-6.2-18.1)[c]	5.7 (-6.5-12.3)[c]	8.1 (0.8-18.7)[c,d]
PWV (m/s)			
Basale	11.5 ± 2.7	11.5 ± 2.6	11.4 ± 3
4 mesi	10.9 ± 2.5[c]	10.8 ± 2.2[c]	11 ± 3.2[c]
12 mesi	10.1 ± 1.5[b]	10.1 ± 1.7[c]	10.2 ± 1.1[c,d]

*Tabella 2. Effetti di semaglutide rispetto al controllo sul controllo glicemico, sui marcatori endoteliali e vascolari e sulla steatosi e fibrosi epatica durante il periodo di studio. I dati sono presentati come media ± SD. I valori dell'indice di incremento (AIx) sono presentati come mediana (primo quartile-terzo quartile). Abbreviazioni: IMC, indice di massa corporea; CAP, Controlled Attenuation Parameter; DBP, pressione arteriosa diastolica; E, punteggio di fibrosi; HbA1c, emoglobina glicosilata; NAFLD, steatosi epatica non alcolica; PBR, regione limite perfusa; PWV, velocità dell'onda del polso; SBP, pressione arteriosa sistolica. a**P < .001 per i confronti di 4 o 12 mesi rispetto al basale. b**P < .01. c**P < .05. d**P < .05 per l'interazione tempo × trattamento ottenuta mediante ANOVA a misure ripetute.*

13.2.2 EFFETTO DEL TRATTAMENTO SUL CONTROLLO GLICEMICO E SULLA PERDITA DI PESO

Tutti i pazienti hanno migliorato i livelli di glucosio a digiuno e di HbA1c a 4 mesi (P < .001) e a 12 mesi (P = .002 e P = .001, rispettivamente). Inoltre, l'IMC è stato ridotto nell'intera popolazione dello studio a 4 mesi (P = .002) e a 12 mesi dal trattamento (P = .001). Tuttavia, c'era un'interazione significativa del tempo con il tipo di trattamento antidiabetico e l'IMC (F = 4.292, P per l'interazione = .021). I pazienti che hanno ricevuto semaglutide hanno mostrato una maggiore diminuzione dell'IMC a 4 mesi

(-8% vs -4%, P= .025) e a 12 mesi (-13% vs -7%, P = .008) rispetto al gruppo di controllo.

13.2.3 EFFETTO DEL TRATTAMENTO SULLA STEATOSI EPATICA E SULLA FIBROSI

Rispetto al basale, tutti i pazienti hanno ridotto significativamente il punteggio CAP, il punteggio di fibrosi E, il punteggio NAFLD e il punteggio Fibrosi-4 (FIB-4) a 4 e 12 mesi (P < .05 per tutti i confronti; Tabella 2). Da notare che è stata osservata un'interazione significativa del tempo di follow-up con il tipo di trattamento per quanto riguarda il punteggio CAP (F = 2.982, P per l'interazione = .042), il punteggio di fibrosi E (F = 4.542, P per l'interazione = .039) il punteggio NAFLD (F = 6.348, P per l'interazione = .038) e il punteggio FIB-4 (F = 3,035, P = .032) in un modello che includeva età, sesso, ipertensione, iperlipidemia, trattamenti medici concomitanti, glucosio a digiuno, HbA1c, IMC, pressione arteriosa media e i loro cambiamenti a 4 e 12 mesi di trattamento. Il trattamento con semaglutide ha comportato una riduzione del punteggio CAP, del punteggio di fibrosi E, del punteggio NAFLD e del punteggio FIB-4 a 4 e a 12 mesi (P < .05 per tutti i confronti), mentre i controlli non hanno presentato una riduzione significativa dei suddetti marcatori negli stessi momenti (P > .05 per tutti i confronti; Tabella 2).

13.2.4 EFFETTO DEL TRATTAMENTO SUI MARCATORI ENDOTELIALI E VASCOLARI

Tutti i pazienti hanno migliorato l'integrità della glicocalice endoteliale, come valutato dalla riduzione della PBR a 12 mesi di trattamento (P = .037). Tuttavia, c'era un'interazione significativa del tempo con il tipo di trattamento e la PBR (F = 3.129, P per l'interazione = .040). La semaglutide ha portato a una notevole riduzione della PBR a 12 mesi (P= .026), mentre il gruppo di controllo non ha mostrato una riduzione significativa della PBR nello stesso periodo (P = .482). Inoltre, tutti i pazienti avevano una riduzione della SBP a 12 mesi e una riduzione della SBP

centrale, dell'AIx e della PWV a 4 e a 12 mesi di trattamento (P < .05; Tabella 2). È interessante notare un'interazione significativa del tempo di follow-up con il tipo di trattamento in base alla SBP centrale (F = 4.238, P per interazione = .041), all'AIx (F = 3.228, P = .039) e alla PWV (F = 3.743, P per interazione = .032). Più specificamente, i pazienti con semaglutide hanno mostrato una maggiore diminuzione della SBP centrale (-6% vs -4%, P = .048 e -11% vs -9%, P = .039), dell'AIx (-59% vs -52%, P = .041 e -70% vs -57%, P= .022) e della PWV (-6% vs -3.5%, P = .019 e -12% vs -10%, P = .036) rispettivamente a 4 e a 12 mesi (Tabella 2).

13.2.5 DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NELL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO SULLA PERDITA DI PESO, SULLA STEATOSI EPATICA E SUI MARCATORI VASCOLARI

Tra i pazienti trattati con semaglutide, le donne hanno mostrato una maggiore riduzione dell'IMC rispetto agli uomini a 4 e 12 mesi di trattamento (-10,2% vs -6,7%, P = .039 e -15,8% vs -11,3%, P = .014, rispettivamente) in parallelo con una maggiore riduzione del punteggio CAP (-13.7% vs -9,5%, P = .044 e -17,6% vs -13,9%, P = .018), del punteggio FIB-4 (-12,1% vs -9,8%, P = .045 e -11% vs -9%, P = .031) e della SBP centrale (-7,2% vs -5,3%, P = .042 e -12,4% vs -10,2%, P = .039) agli stessi punti temporali. Non ci sono state differenze statisticamente significative legate al sesso nei suddetti marcatori nel gruppo placebo (P > .05, dati non mostrati).

13.2.6 CORRELAZIONE DEI MARCATORI METABOLICI, ENDOTELIALI E VASCOLARI CON LA STEATOSI EPATICA E LA FIBROSI

In tutti i pazienti dello studio, l'HbA1c al basale era correlata al punteggio CAP (r = 0,34, P = .018), al punteggio di fibrosi E (r = 0,32, P = .027), alla PWV (r = 0,39, P = .004) e alla PBR (r = 0,28, P= .045). Inoltre, la PBR era associata al punteggio CAP (r = 0,26, P = 0,044), al punteggio di fibrosi E (r = 0,25, P = .048) e alla SBP centrale (r = 0,29, P = .036).

Nell'intera popolazione dello studio, la riduzione percentuale della rigidità arteriosa, valutata dalla PWV, è stata correlata con una corrispondente riduzione dei marcatori della steatosi epatica, ossia il punteggio CAP (r = 0,487, P = .030 e r = 0,529, P = .028), il punteggio di fibrosi E (r = 0,449, P = .008 e r = 0,565, P = .007), il punteggio di fibrosi NAFLD (r = 0,253, P = .039 e r = 0,548, P = .001) e il FIB-4 (r = 0,281, P = .034 e r = 0,625, P = .002), rispettivamente a 4 e 12 mesi dal trattamento.

Dopo un trattamento di 12 mesi con semaglutide, la diminuzione percentuale di PBR è stata associata alla riduzione percentuale di CAP (r = 0,323, P = .035), al punteggio di fibrosi E (r = 0,342, P = .023), al punteggio di fibrosi NAFLD (r = 0,486, P = .009) e alla FIB-4 (r = 0,317, P= .041).

13.3 DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo dimostrato che il trattamento con semaglutide per 12 mesi ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'IMC, della PWV e della SBP centrale, e ha migliorato lo spessore del glicocalice endoteliale. Inoltre, ha migliorato significativamente il punteggio CAP e la rigidità epatica, ed è stata notata un'interrelazione positiva tra questi indici e i miglioramenti della funzione vascolare.

A oggi, sono pochi gli studi che hanno indagato l'effetto dei GLP-1RA sulla rigidità arteriosa e sulla funzione endoteliale, e la maggior parte di essi ha incluso liraglutide come farmaco interventistico. In uno studio di Lambadiari et al [11], il trattamento di 6 mesi con liraglutide ha ridotto la PWV (11,8 ± 2,5 vs 10,3 ± 3,3 m/s) nei pazienti, rispetto ai soggetti che hanno ricevuto solo metformina; questo effetto positivo è stato riprodotto in un'altra relazione dello stesso gruppo, in cui la liraglutide ha determinato una riduzione statisticamente significativa della PWV, che è stata mantenuta dopo 12 mesi di trattamento (11,6 ± 2,8 vs 10,5 ± 1,9 m/s) [12]. Inoltre, il trattamento con liraglutide da solo ha migliorato l'integrità della glicocalice endoteliale, riducendo la

PBR del 2,9% dopo 12 mesi (2,1 ± 0,29 vs 2,04 ± 0,2 μm). In una meta-analisi di 26 studi, che includevano pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici più recenti, i GLP-1RA hanno ridotto significativamente la PWV (differenza media [MD] in pool = -1,97; 95% CI, da -2,65 a -1,30; P < .001), ma, sorprendentemente, non hanno presentato lo stesso effetto benefico sulla dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD), che è un indice della funzione endoteliale (MD in pool = 2,37%; 95% CI, da -0,51 a 5,25; P = .107) [16]. Al contrario, oltre alle riduzioni della PWV (11,2 ± 0,9 vs 10,6 ± 0,8 m/s), il trattamento di 9 mesi con dulaglutide ha migliorato anche la funzione endoteliale, come descritto da un aumento dell'indice di iperemia reattiva [13]. Tuttavia, vi è una grave scarsità di prove riguardo a semaglutide e la maggior parte dei dati deriva da studi su animali o in vitro. Nelle cellule progenitrici endoteliali, la semaglutide ha inibito l'espressione di miR-155 negli esosomi da parte dei macrofagi indotta dal lipopolisaccaride e ha migliorato la vitalità delle cellule e lo stato infiammatorio [17]. Nei topi ApoE-/- dopo una lesione vascolare e una perturbazione del flusso sanguigno, la semaglutide ha ridotto l'area intimale e mediale del ~66% e del ~11%, rispettivamente, e ha ridotto i marcatori infiammatori [18], e questo effetto antinfiammatorio e antiproliferativo sul rimodellamento vascolare è stato osservato con i GLP-1RA in precedenti studi in vitro con le cellule muscolari lisce vascolari [19, 20]. Un miglioramento della lesione aortica è stato rilevato anche nei topi C57BL/6J obesi; la semaglutide ha ridotto la PWV e l'analisi istologica ha mostrato una diminuzione dei livelli di collagene e un'attenuazione del danno all'elastina [21]. I dati clinici con la semaglutide, tuttavia, sono scarsi e questa è considerata una novità del nostro studio. Un confronto diretto con il nostro studio può essere fatto solo con il lavoro di Navodnik et al [22], che ha arruolato pazienti con diabete mellito di tipo 1 e ha misurato la FMD e il flusso sanguigno dell'avambraccio come parametri della funzione endoteliale, nonché la PWV e la resistenza periferica come parametri della rigidità arteriosa. Si è notato un miglioramento statisticamente significativo di 1,9 vol-

te della FMD nei pazienti che hanno ricevuto semaglutide per 3 mesi, insieme a una diminuzione della resistenza periferica, mentre c'era una tendenza favorevole per quanto riguarda la PWV (7,32 ± 1,66 m/s vs 6,98 ± 2,0 m/s) e l'AIx (29,9 ± 9,1 vs 27,4 ± 10,2), anche se non era statisticamente significativa. Ancora più importante, questi effetti erano indipendenti dai miglioramenti di IMC, HbA1c e variabilità del glucosio, un fatto che conferma che la semaglutide esercita azioni indipendenti dal glucosio sulla parete vascolare. Naturalmente, l'impatto dell'insulino-resistenza e dell'obesità che accompagnano il T2DM sulla funzione vascolare non può essere ignorato, e questo deve essere preso in considerazione quando si confrontano questi risultati con il nostro studio che, a nostra conoscenza, è l'unico a misurare direttamente gli effetti di semaglutide sulla rigidità arteriosa e sul glicocalice endoteliale nei soggetti con T2DM.

I meccanismi attraverso i quali i GLP-1RA esercitano le loro azioni vasculoprotettive non sono ancora stati completamente chiariti, ma sicuramente vanno oltre il miglioramento metabolico. La presenza dei recettori GLP-1 (GLP-1R) nelle cellule endoteliali è oggetto di dibattito [23]. L'espressione di GLP-1R è stata rilevata nelle arterie mesenteriche o coronariche di topo in studi di immunoistochimica che hanno utilizzato anticorpi GLP-1R; tuttavia, la loro validità si è dimostrata non specifica in alcuni casi [24]. D'altra parte, nei modelli umani, il Western blotting ha confermato l'espressione della proteina GLP-1R nelle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVECs) [25], ma nei campioni di cuore umano non sono stati rilevati trascritti di GLP1-R mRNA a lunghezza piena [26]. Nonostante questi risultati contraddittori, l'azione diretta dei GLP-1RA sulle cellule endoteliali non può essere contestata. Il trattamento con liraglutide o exendin-4 ha aumentato la fosforilazione della NO sintasi endoteliale (eNOS) e la produzione di NO in modo dipendente dalla 5′AMP-activated protein kinase (AMPK) [27, 28]. Inoltre, la liraglutide ha ridotto l'attivazione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα) indotta dal fattore nucleare kappa B nelle HUVEC, insieme all'espressione di molecole di adesione, come VCAM-1 e

MCP-1 [29]. In uno studio precedente del nostro gruppo, il trattamento di 6 mesi con liraglutide ha ridotto la malondialdeide e i carbonili proteici, che sono marcatori dello stress ossidativo; effetti simili sono stati riprodotti in altri studi [11, 30]. In generale, non è ancora stato chiarito se l'azione vasculoprotettiva dei GLP1-RA sia principalmente attribuita alla stimolazione locale del GLP-1R o agli effetti periferici che migliorano l'aterosclerosi [31, 32]; tuttavia, le proprietà antinfiammatorie di questa classe di farmaci svolgono indiscutibilmente un ruolo centrale.

Per quanto riguarda l'effetto di semaglutide sulla NAFLD e sulla NASH, i dati esistenti supportano un miglioramento significativo del grado di steatosi, ma risultati meno promettenti in termini di fibrosi. In uno studio di fase 2 in doppio cieco, controllato con placebo, in cui adulti con cirrosi NASH correlata alla biopsia e con un IMC di 27 kg/m^2 sono stati assegnati a semaglutide 2,4 mg o a placebo, non è stata notata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella proporzione di pazienti che avevano un miglioramento della fibrosi epatica di 1 o più stadi dopo 48 settimane, e lo stesso valeva per l'endpoint della risoluzione della NASH [33]. Al contrario, però, la semaglutide ha portato a riduzioni degli enzimi epatici e della steatosi epatica, rappresentata da una diminuzione di > 30% della risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa (MRI-PDFF). Uno studio molto interessante, che può essere paragonato più direttamente ai nostri risultati grazie all'uso di Fibroscan, è stato quello di fase 2 in doppio cieco, della durata di 72 settimane, che ha coinvolto pazienti con NASH confermata da biopsia e fibrosi epatica di stadio F1, F2 o F3, in cui i pazienti sono stati assegnati a semaglutide una volta al giorno alla dose di 0,1, 0,2 o 0,4 mg o al corrispondente placebo [34]. Anche in questo caso, il miglioramento del 43% dello stadio di fibrosi nel gruppo da 0,4 mg non era statisticamente significativo rispetto al placebo; tuttavia, la risoluzione della NASH è stata osservata nel 59% dei pazienti nel gruppo da 0,4 mg, un dato significativo rispetto al 17% del gruppo placebo. La sorprendente discrepanza tra la regressione della fibrosi e la risoluzione

della NASH non è del tutto comprensibile; la breve durata dei suddetti studi è stata proposta come possibile fattore confondente. Tuttavia, sono state osservate riduzioni dose-dipendenti degli enzimi epatici, come nel caso della rigidità epatica valutata da Fibroscan, simile al nostro studio. Contrariamente ai nostri risultati, Flint et al [35] non hanno osservato differenze significative nella rigidità epatica né alla settimana 24 né alla settimana 48 di trattamento con semaglutide, anche se va notato che la rigidità epatica è stata valutata con l'elastografia a risonanza magnetica (MRE) e non con il Fibroscan, quindi la differenza tra i due studi potrebbe essere attribuita a diversità metodologiche. Un maggior numero di soggetti ha ottenuto una riduzione ≥ 30% del contenuto di grasso epatico alle settimane 24, 48 e 72 (tutti P< .001) e una riduzione degli enzimi epatici con semaglutide, tuttavia, in accordo con i nostri risultati. Gli scarsi risultati relativi alla rigidità epatica potrebbero essere parzialmente spiegati dalla bassa sensibilità della MRE nel rilevare i cambiamenti nella malattia meno avanzata, sempre insieme al breve periodo di follow-up di 48 settimane. Nello studio di Volpe et al [36], che ha arruolato una coorte molto simile alla nostra, semaglutide 0,5 mg per 52 settimane ha portato a una riduzione di almeno 1 classe nella stadiazione semiquantitativa a 4 punti della NAFLD diagnosticata tramite ecografia, oltre ai miglioramenti attesi negli enzimi epatici, nel controllo glicemico e nella massa grassa viscerale. In una revisione sistemica e meta-analisi di 8 studi clinici controllati e randomizzati che hanno coinvolto 468 pazienti e che hanno valutato l'efficacia dei GLP-1RA nei pazienti con T2DM e NAFLD, i GLP-1RA hanno ridotto significativamente il contenuto di grasso epatico misurato con la risonanza magnetica, insieme all'alanina aminotransferasi (differenza media ponderata [WMD] = −3.82 IU/L; 95% CI, da −7.04 a −0.60; P = .02), all'aspartato aminotransferasi (WMD = -2.4 UI/L; 95% CI, da -4.55 a -0.25; P = .03), all'HbA1c, al colesterolo totale e ai trigliceridi, mentre non è stato evidenziato alcun miglioramento nell'indice FIB-4 [37]. In generale, la maggior parte dei dati disponibili dipende da studi che coinvolgono liraglutide, e sono necessari più studi

con semaglutide per dimostrare associazioni solide. Va notato che l'uso di diversi metodi di valutazione della rigidità epatica (Fibroscan, MRE, biopsia epatica) è una differenza metodologica molto grave tra i vari studi citati e, inevitabilmente, porta a serie difficoltà nel confrontare sia le popolazioni studiate che gli eventuali effetti del trattamento.

I potenziali meccanismi d'azione dei GLP-1RA nella NAFLD sono vari. Naturalmente, poiché il pilastro del trattamento della NAFLD è la perdita di peso, gli effetti benefici dei GLP-1RA, in particolare di liraglutide e semaglutide, sono il meccanismo di trattamento più importante in questi pazienti [38]. Tuttavia, poiché la resistenza all'insulina è la pietra angolare della patogenesi sia del T2DM che della NAFLD, i percorsi che mirano alla resistenza all'insulina epatica e periferica sono di estrema importanza. I ligandi del GLP-1 sono in grado di promuovere la fosforilazione di AKT, un effetto che successivamente innesca la cascata di segnalazione postrecettoriale a valle del substrato del recettore dell'insulina-2 (IRS-2), portando a una riduzione dell'accumulo di trigliceridi epatocitari e, quindi, a una riduzione della steatosi epatica [39]. I GLP-1RA ripristinano anche i livelli sierici di adiponectina [40], inibiscono la lipogenesi de novo e l'espressione del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-γ) [41]. La stimolazione del GLP-1R aumenta l'autofagia e mitiga lo stress del reticolo endoplasmatico (ER) e, pertanto, inibisce l'apoptosi degli epatociti e previene l'ulteriore progressione del danno epatico [42]. Anche la riduzione ben consolidata dell'infiammazione cronica di basso grado e dello stress ossidativo con i GLP-1RA svolge un ruolo decisivo [43, 44] e forse spiega la correlazione tra l'aumento degli indici vascolari e la steatosi epatica nel nostro campione.

L'associazione tra PWV e punteggio CAP non è nuova. Nello studio di Yu et al [45], è stato riscontrato che la fibrosi significativa nella NAFLD aveva un'associazione indipendente con l'aumento della rigidità arteriosa dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare, e i risultati di altri studi erano simili [46-48]. Tuttavia, occorre sottolineare che, nella maggior parte

dei dati, le relazioni tra NAFLD e fibrosi epatica con PWV erano evidenti solo nei soggetti asintomatici, il che rappresenta una differenza notevole rispetto ai nostri risultati, in cui i partecipanti avevano il T2DM e, cosa ancora più importante, i punteggi CAP ed E erano associati all'HbA1c. Inoltre, non esistono dati relativi all'associazione della variazione percentuale tra i marcatori epatici e arteriosi, poiché gli studi precedenti erano principalmente di natura osservazionale. Al contrario, nella nostra coorte, è stato dimostrato un miglioramento simultaneo della PWV, della PBR e degli indici epatici, il che sottolinea lo sfondo fisiopatologico reciproco di un'alterazione vascolare ed epatica, forse sotto forma di infiammazione cronica di basso grado.

In accordo con studi precedenti [49], nel nostro studio abbiamo riscontrato che le donne che hanno ricevuto semaglutide hanno presentato una maggiore riduzione dell'IMC rispetto agli uomini. Il meccanismo preciso che spiega le differenze sesso-specifiche nella perdita di peso causata dal GLP-1RA rimane poco chiaro, ma potrebbe essere legato alla maggiore esposizione al farmaco nelle donne, a causa del loro peso corporeo medio inferiore. Inoltre, per questa differenza tra i sessi sono stati considerati l'impatto degli ormoni sessuali nella regolazione del comportamento alimentare e la diversa velocità di svuotamento gastrico [50]. È interessante notare che nel presente studio è stato osservato un miglioramento maggiore dei marcatori di steatosi epatica e della SBP centrale nelle donne rispetto agli uomini. Pertanto, il trattamento con semaglutide può essere utile per ridurre la maggiore prevalenza di NAFLD nelle donne diabetiche e per prevenire le complicanze cardiovascolari.

Una limitazione del nostro studio è il basso numero di soggetti con malattia avanzata, che potrebbe aver reso difficile rilevare una diminuzione della rigidità epatica. Inoltre, i pazienti non sono stati randomizzati ai bracci dello studio, ma è stato fatto ogni sforzo per minimizzare le differenze basali ed eliminare i bias di selezione. D'altra parte, la durata di 12 mesi del nostro studio è considerata un tempo di follow-up sufficiente, soprattutto se confrontato con la letteratura esistente. Inoltre, a nostra

conoscenza, è il primo studio che esamina gli effetti di semaglutide sulla glicocalice endoteliale e, cosa ancora più importante, i suoi effetti simultanei sulla malattia vascolare e sulla NAFLD.

In conclusione, il trattamento di 12 mesi con semaglutide migliora la rigidità arteriosa, la funzione endoteliale e la steatosi e la fibrosi epatica nei pazienti con T2DM e NAFLD. Sono necessari altri studi clinici prospettici su larga scala per consolidare ulteriormente questi risultati e fornire approfondimenti sui percorsi fisiopatologici attraverso i quali la semaglutide esercita le sue azioni nell'intero spettro della malattia cardiometabolica.

14. AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLUCAGONE PEPTIDE-1 E PRINCIPALI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI IN PAZIENTI CON E SENZA DIABETE: UNA METANALISI DI STUDI RANDOMIZZATI E CONTROLLATI

Tratto e tradotto da

Hosseinpour, A., Sood, A., Kamalpour, J., Zandi, E., Pakmehr, S., Hosseinpour, H., Sood, A., Agrawal, A. and Gupta, R. (2024), *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With and Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials*. Clinical Cardiology, 47: e24314.

https://doi.org/10.1002/clc.24314

Introduzione

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) hanno mostrato risultati incoraggianti per quanto riguarda gli esiti cardiovascolari, soprattutto nei pazienti con diabete. Nel presente studio, abbiamo confrontato l'efficacia dei GLP-1 RA negli eventi cardiovascolari tra pazienti con e senza diabete.

Metodi

Dopo aver trovato studi idonei che valutavano l'impatto dei GLP-1 RA sugli eventi cardiovascolari nei pazienti con e senza diabete, utilizzando una ricerca sistematica, abbiamo eseguito una meta-analisi sugli studi randomizzati-controllati (RCT) che confrontavano gli esiti cardiovascolari tra i pazienti che assumevano GLP-1 RA e placebo stratificati in base alla presenza o all'assenza di diabete. Il rischio relativo (RR) e il suo intervallo di confidenza al 95% (CI) sono stati impostati come dimensione dell'effetto di segnalazione utilizzando il modello a effetti casuali.

Risultati
Sono stati inclusi un totale di 24 RCT (50 033 con GLP-1 RA e 44 514 con placebo). I pazienti con GLP-1 RA avevano un rischio inferiore di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) (RR 0,87, 95% CI 0,82-0,93), morte cardiovascolare (RR 0,88, 95% CI 0,82-0,94), infarto miocardico (MI) (RR 0,87, 95% CI 0,77-0,97), ictus (RR 0,86, 95% CI 0,80-0,92) e ricovero per insufficienza cardiaca (RR 0,90, 95% CI 0,83-0,98). Entrambi i sottogruppi si sono dimostrati efficaci in termini di MACE e mortalità. I pazienti non diabetici hanno diminuito il rischio di ricovero per insufficienza cardiaca e MI, mentre il sottogruppo diabetico ha avuto un'efficacia marginalmente non significativa.

Conclusione
I risultati di questa meta-analisi indicano che i pazienti in sovrappeso/obesi ma senza diabete hanno una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari avversi paragonabile a quella dei pazienti con diabete. Questi risultati devono essere ulteriormente confermati da studi randomizzati su larga scala in futuro.

14.1 INTRODUZIONE

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) sono una classe di farmaci che hanno dimostrato efficacia nell'abbassare i livelli di glucosio nel sangue e sono comunemente utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2 [1]. I GLP-1 RA stimolano direttamente i recettori GLP-1, determinando un forte effetto anti-iperglicemico attraverso l'aumento della secrezione di insulina [2]. Negli ultimi anni, questi farmaci hanno dimostrato di essere promettenti in molte aree, compreso il loro ruolo nella riduzione degli eventi cardiovascolari [3]. Nel 2008, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha emesso un mandato che richiede ai nuovi farmaci antiiperglicemici di dimostrare la sicurezza e l'efficacia cardiovascolare attraverso ampi studi di esito cardiovascolare (CVOT) [4].

Si prevede che il miglioramento dell'HbA1c riduca il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. I benefici cardiovascolari dei GLP-1 RA dimostrati nei CVOT potrebbero essere in parte dovuti a un migliore controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 [5]. Sebbene studi precedenti abbiano dimostrato la superiorità dei GLP-1 RA rispetto al placebo in termini di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), mortalità e ictus [6, 7], vi è una scarsità di dati sull'efficacia cardiovascolare dei GLP-1 RA nei pazienti senza diabete. I risultati recentemente pubblicati di SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), uno studio su larga scala sugli esiti cardiovascolari dei pazienti sovrappeso/obesi non diabetici che assumono iniezioni una volta alla settimana di semaglutide rispetto al placebo, hanno mostrato gli effetti cardioprotettivi di questa classe di farmaci [8]. La maggior parte degli studi precedenti si è concentrata sulla sicurezza e sull'efficacia dei GLP-1 RA nei pazienti diabetici e una parte considerevole di questi pazienti è solitamente anche sovrappeso/obesa; gli effetti dei GLP-1 RA sui pazienti non diabetici sono stati studiati meno. È degno di nota il fatto che le sperimentazioni di GLP-1 RA sui non diabetici siano in genere condotte su individui in sovrappeso/obesi.

A questo proposito, una meta-analisi sugli esiti cardiovascolari dei GLP-1 RA può confrontare questi endpoint tra diabetici e non diabetici, mentre non è possibile differenziare tra individui sovrappeso/obesi e magri, poiché non molti studi hanno incluso pazienti non sovrappeso/obesi. Non è stato chiarito se i benefici cardiovascolari dei GLP-1 RA abbiano un'entità simile di effetto nei pazienti con e senza diabete. In questa meta-analisi, abbiamo cercato di confrontare i MACE tra i pazienti che assumono GLP-1 RA e placebo in aggiunta allo standard di cura, in relazione alla loro condizione stratificata dalla presenza o assenza di diabete.

14.2 METODI

14.2.1 PROCESSO DI RICERCA E CRITERI DI SELEZIONE

Il protocollo per questa revisione sistematica è stato registrato presso PROSPERO con un ID di registrazione di CRD42024502652. Questa meta-analisi è stata condotta sulla base del quadro proposto dalle linee guida PRISMA [9]. Dopo aver definito i criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti, il processo è stato avviato con la ricerca di parole chiave specifiche pertinenti all'argomento nelle banche dati online (PubMed, Scopus ed Embase). Non è stato utilizzato alcun filtro per i risultati della ricerca e l'arco temporale era dalla data di inizio fino all'11 novembre 2023. I risultati della ricerca sono stati aggiornati il 9 aprile 2024. È stata ricercata la combinazione delle seguenti parole chiave: ((semaglutide) OR (efpeglenatide) OR (albiglutide) OR (dulaglutide) OR (exenatide) OR (liraglutide) OR (lixisenatide) OR (GLP-1) OR (glucagon-like peptide 1)) AND ((cardiovascular outcome*) OR (death) OR (mortality) OR (myocardial infarction) OR (major adverse cardiovascular event*) OR (embolism) OR (thrombosis) OR (atrial fibrillation) OR (heart failure) OR (hospitalization) OR (stroke)) AND ((randomized) OR (randomised) OR (trial)) NOT (review). Successivamente, i risultati della ricerca sono stati uniti in un file principale, ripulito grazie al rilevamento e alla rimozione dei duplicati. I record rimanenti sono stati caricati sull'applicazione web Rayyan [10], uno strumento online che aiuta il processo di screening, e i titoli e gli abstract sono stati valutati in dettaglio da due persone esperte (A.H. e J.K.). I revisori, in base a criteri di inclusione ed esclusione, hanno quindi recuperato e valutato i testi completi dei documenti potenzialmente idonei. Un'ulteriore valutazione degli articoli inclusi con meta-analisi simili è stata eseguita per trovare altri record.

Abbiamo considerato gli studi idonei in base ai seguenti criteri di inclusione: (1) studi randomizzati e controllati; (2) studi che hanno valutato i MACE; (3) studi che hanno confrontato un

gruppo sperimentale che ha ricevuto un agente appartenente agli agonisti GLP-1, indipendentemente dai regimi di dosaggio e dalla via di somministrazione; (4) studi che hanno incluso pazienti con diabete o altre condizioni come sovrappeso/obesità e insufficienza cardiaca; e (5) studi con una durata minima di 52 settimane (1 anno). Gli studi sono stati esclusi se (1) gli esiti confrontati tra i gruppi non erano tra gli esiti correlati all'apparato cardiovascolare; (2) abstract di conferenze e studi di laboratorio; (3) il braccio di confronto riceveva qualsiasi trattamento attivo, tra cui l'insulina, i farmaci ipoglicemizzanti orali e qualsiasi altro agente appartenente al gruppo degli agonisti GLP-1 che il braccio di intervento non riceveva; (4) analisi *post hoc* di studi randomizzati; e (5) studi sul polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e sui doppi agonisti GLP-1.

L'esito primario del presente studio è stato il MACE all'ultimo follow-up disponibile. Altri esiti di interesse includevano la morte cardiovascolare e per tutte le cause, l'infarto del miocardio (MI), l'ictus/attacco ischemico transitorio e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

14.2.2 ESTRAZIONE DEI DATI E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

I dati necessari per la sintesi quantitativa sono stati estratti dal testo, dalle figure e dalle tabelle degli studi inclusi. I dati generali e specifici sono stati estratti da ogni articolo in fogli di calcolo prestabiliti. Le caratteristiche generali includevano il nome dello studio, il numero di identificazione, i dettagli dell'intervento fornito al gruppo sperimentale, la comorbilità della popolazione studiata e la durata del follow-up più lungo. I dati relativi agli esiti includevano la dimensione del campione dei gruppi di intervento e di confronto e i tassi di eventi verificatisi in ciascuno dei gruppi.

Per l'esame della qualità, gli studi randomizzati inclusi in questa meta-analisi sono stati sottoposti a una valutazione approfondita, utilizzando la versione rivista dello strumento risk-of-bias di Cochrane per la valutazione della qualità degli studi randomizza-

ti (RoB 2) [11]. Questo strumento valuta il potenziale rischio di bias derivante da cinque domini principali che comprendono la randomizzazione, la deviazione dall'intervento pianificato, i dati di esito mancanti, il metodo di misurazione degli endpoint di interesse e la selezione degli esiti riportati. A ogni studio è stato assegnato un rischio complessivo di parzialità in base ai criteri specificati da due dei revisori (J.K. e A.H.). Qualsiasi disaccordo è stato risolto tramite discussione e consenso. I grafici che visualizzano il rischio di parzialità sono stati costruiti utilizzando lo strumento online robvis [12].

14.2.3 ANALISI STATISTICA

È stata intrapresa una metanalisi convenzionale a coppie per riassumere i risultati nel software R versione 4.3.2 [13]. Tutti gli esiti di interesse erano variabili binarie e, per riassumere i risultati, abbiamo presentato un rischio relativo (RR) e il suo intervallo di confidenza al 95% (CI) utilizzando i pacchetti "meta" e "metafor". Per l'esito primario (MACE), è stato calcolato un log hazard ratio (HR) con il suo errore standard nel software RevMan, utilizzando i limiti inferiore e superiore dell'HR riportato. L'HR in pool è stato calcolato con un metodo generico di varianza inversa, utilizzando la funzione "metagen". Come analisi di sottogruppo, gli studi sono stati raggruppati in base alla comorbilità basale della popolazione studiata per tutti gli esiti. Per ogni studio, è stato misurato un RR, con un peso assegnato a ogni studio in base al metodo Mantel-Haenszel. La variabilità all'interno di ogni sottogruppo con più di uno studio incluso è stata valutata utilizzando le statistiche I^2 e il relativo *valore p*. Il livello di eterogeneità è stato considerato sostanziale quando $I^2 > 50\%$. Poiché tutti i risultati sono stati ottenuti sulla base di un'analisi di sottogruppo che stratificava gli studi in base alla comorbilità, la valutazione del bias di pubblicazione mediante il test di Egger o la costruzione di un funnel plot non era applicabile. L'analisi di sensibilità è stata eseguita anche con il metodo leave-one-out, che ha escluso uno per uno tutti gli studi inclusi e ha stimato nuo-

vamente la dimensione dell'effetto complessivo per determinare se ci fosse un cambiamento significativo nei risultati. I risultati complessivi sono stati considerati statisticamente significativi se $p < 0,05$ o se l'IC al 95% non contiene 1,0.

14.3 RISULTATI

14.3.1 RISULTATI DELLA RICERCA E CARATTERISTICHE GENERALI

Attraverso una ricerca in tre database digitali è stato identificato un totale di 5980 pubblicazioni, da cui sono stati rilevati e poi esclusi 1261 record duplicati. Per i restanti 4719 record è stato eseguito uno screening del titolo e dell'abstract. Poi, sono stati recuperati i testi completi di 192 pubblicazioni potenzialmente idonee per un'ulteriore valutazione. Complessivamente, la sintesi quantitativa ha incluso un totale di 24 studi randomizzati-controllati che hanno confrontato pazienti che assumevano GLP-1 RA o placebo [3, 8, 14-35] (Figura 1). La dimensione totale del campione era di 94 547 partecipanti (50 033 nel gruppo sperimentale e 44 514 nel gruppo di confronto) e l'età media (95% CI) della popolazione totale studiata era di 58,22 anni (55,02; 61,43). La percentuale (95% CI) di pazienti di sesso maschile era del 49,56% (41,90; 57,24) tra la popolazione. La popolazione arruolata in 17 studi comprendeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 [3, 14, 16-27, 29, 30, 32], mentre sette studi hanno valutato l'efficacia degli agonisti GLP-1 in pazienti sovrappeso/obesi senza diabete [8, 15, 28, 31, 33-35]. Oltre alle comorbidità menzionate, i pazienti avevano ricevuto in precedenza una diagnosi di malattia cardiovascolare (CVD) o presentavano un elevato rischio cardiovascolare. Il periodo di follow-up mediano per i MACE variava da 1 a 5,4 anni. Gli agonisti GLP-1 utilizzati nei gruppi sperimentali comprendevano dulaglutide, efpeglenatide, albiglutide, lixisenatide, exenatide, semaglutide e liraglutide. Questi farmaci sono stati somministrati per via orale o tramite un'iniezione sottocutanea una volta al giorno o setti-

manalmente. Uno studio ha esaminato l'efficacia dell'iniezione sottocutanea continua di exenatide attraverso una combinazione farmaco-dispositivo (ITCA 650) [14] (Tabella 1).

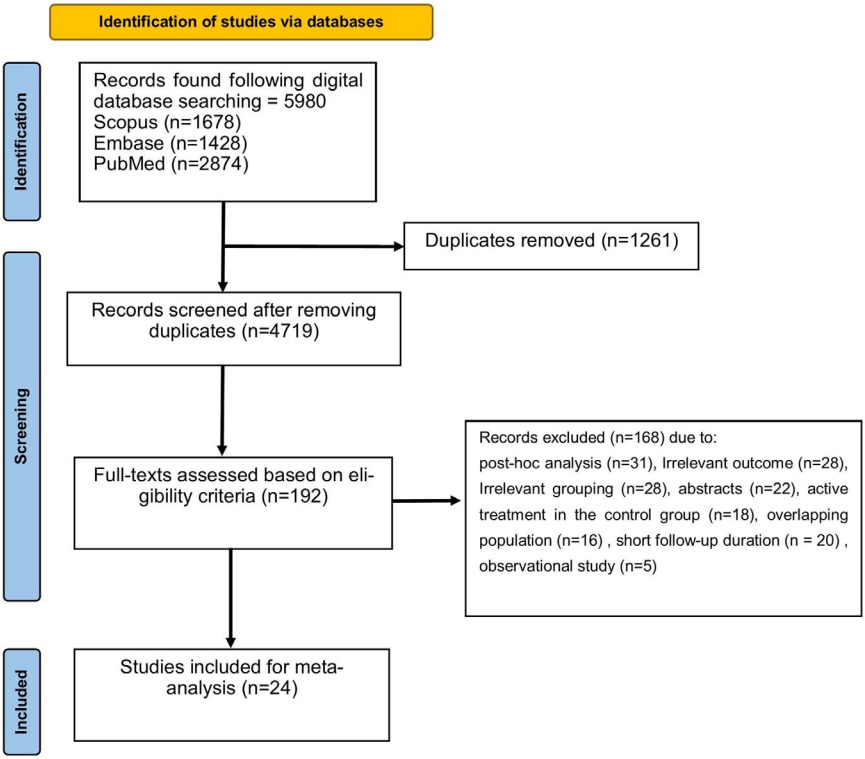


Figura 1. Diagramma di flusso che mostra il processo di selezione dello studio.

Studio	ID di registrazione	Braccio di intervento	Dimensione del campione		Criteri di inclusione	Durata del follow-up
			Sperimentale	Controllo		
REWIND	NCT01394952	Iniezione sottocutanea di 1,5 mg di dulaglutide ogni settimana	4949	4952	≥50 anni con T2DM e precedente malattia cardiovascolare o alto rischio cardiovascolare	5,4 anni

AMPLITUDE-O	NCT03496298	Iniezione sottocutanea di 4 o 6 mg di efpeglenatide ogni settimana	2717	1359	T2DM con precedente malattia cardiovascolare o malattia renale e alto rischio cardiovascolare	1,81 anni
Harmony Outcomes	NCT02465515	Iniezione sottocutanea di 30-50 albiglutide ogni settimana	4731	4732	≥40 anni con T2DM e malattia cardiovascolare	1,5 anni
EXSCEL	NCT01144338	Iniezione sottocutanea di 2 mg di exenatide alla settimana	7356	7396	T2DM con o senza malattia cardiovascolare	3,2 anni
PIONEER 6	NCT02692716	14 mg di semaglutide orale una volta al giorno	1591	1592	T2DM e alto rischio cardiovascolare	15,9 mesi
STEP-HFpEF	NCT04788511	Iniezione sottocutanea di 2,4 mg di semaglutide alla settimana	263	266	HFpEF e IMC ≥ 30 kg/m^2	1 anno
SELECT	NCT03574597	Iniezione sottocutanea di 2,4 mg di semaglutide ogni settimana	8803	8801	≥45 anni con precedente malattia cardiovascolare e IMC ≥ 27 kg/m^2 e nessun diabete	39,8 mesi
LEADER	NCT01179048	Iniezione sottocutanea di 1,8 mg di liraglutide al giorno	4668	4672	T2DM e alto rischio cardiovascolare	3,8 anni
SUSTAIN-6	NCT01720446	Iniezione sottocutanea di 0,5-1 mg di semaglutide a cadenza settimanale	1648	1649	T2DM e ≥50 anni e precedente malattia cardiovascolare o CKD stadio 3 e superiore o ≥60 anni con alto rischio cardiovascolare	2 anni
ELIXA	NCT01147250	Iniezione sottocutanea di 10-20 mcg di lixisenatide al giorno	3034	3034	T2DM con una precedente storia di MI o ricoverato per angina instabile	25 mesi
FREEDOM CVO	NCT01455896	Iniezione sottocutanea continua di ITCA 650 (20 mcg/die di exenatide per 3 mesi, seguiti da 60 mcg/die per 6 mesi)	2075	2081	T2DM con malattia cardiovascolare accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare	16 mesi

STEP 1	NCT03548935	Iniezione sottocutanea di 2,4 mg (da 0,25 a 2,4 mg, con aumento ogni 4 settimane) di semaglutide una volta alla settimana.	1306	655	IMC ≥ 30 o ≥27 kg/m^2 con un'altra comorbilità senza diabete	68 settimane
STEP 2	NCT03552757	Iniezione sottocutanea di 2,4 o 1,0 mg (da 0,25 a scalare ogni 4 settimane) di semaglutide a cadenza settimanale.	807	403	IMC ≥ 27 kg/m^2 e HbA1c 7%-10%	68 settimane
STEP 5	NCT03693430	Una volta alla settimana 2,4 mg di semaglutide	152	152	IMC ≥ 30 o ≥27 kg/m^2 con un'altra comorbilità senza diabete	104 settimane
HARMONY 1	NCT00849056	30 mg di albiglutide per iniezione sottocutanea una volta alla settimana	150	151	Diabete mellito di tipo 2 con IMC 20-45 kg/m^2 su pioglitazone	3 anni
HARMONY 2	NCT00849017	Una volta alla settimana 30 o un'elevazione a 50 mg di albiglutide	200	101	Diabete di tipo 2 e IMC 20-45 kg/m^2 senza uso di altri farmaci per abbassare il glucosio	3 anni
HARMONY 3	NCT00838903	Albiglutide sottocutaneo 30 mg una volta alla settimana	302	101	Pazienti con diabete di tipo 2 e HbA1c ≥ 7,0% con metformina ≥ 3 mesi prima dello screening.	104 settimane
HARMONY 5	NCT00839527	Iniezione sottocutanea di albiglutide 30 mg/ settimana	271	115	Diabete mellito di tipo 2 con metformina e una sulfonilurea e IMC 20-45 kg/ m^2 e HbA1c 7,0%-10,0%.	156 settimane
STEP-HFpEF DM	NCT04916470	Semaglutide sottocutaneo una volta alla settimana, con un'escalation da 0,25 a 2,4 mg, aggiunto ai farmaci anti-iperglicemici di base.	310	306	Insufficienza cardiaca con LVEF ≥ 45% e IMC ≥ 30 kg/m^2 e diabete di tipo 2	52 settimane

O'Neil 2018	NCT02453711	0,05-0,4 mg al giorno di semaglutide sottocutaneo o 3,0 mg di liraglutide una volta al giorno	821	136	Individui con un IMC ≥ 30 kg/m^2 senza diabete	52 settimane
PIONEER 8	NCT03021187	Semaglutide orale 3, 7 o 14 mg	546	184	Pazienti diabetici di tipo 2 (HbA1c 7%-9,5%) in trattamento con insulina con o senza uso di metformina	52 settimane
SCALE Obesity and Prediabetes	NCT01272219	Una volta al giorno 3,0 mg di liraglutide sottocutanea	2487	1244	Sovrappeso con dislipidemia o ipertensione/pazienti obesi senza diabete di tipo 2	56 settimane
SCALE Diabetes	NCT01272232	Iniezione sottocutanea una volta al giorno di 1,8 o 3,0 mg di liraglutide	634	212	Diabetici di tipo 2 con IMC ≥ 27 kg/m^2 in trattamento con 0-3 ipoglicemizzanti	56 settimane
SCALE Maintenance	NCT00781937	Iniezione sottocutanea una volta al giorno di 3,0 mg di liraglutide	212	210	IMC ≥ 27 con comorbidità o ≥30 kg/m^2 che hanno perso il 5% o più del peso corporeo durante il run-in di una dieta ipocalorica	56 settimane

Tabella 1. Caratteristiche generali degli studi inclusi. Abbreviazioni: IMC, indice di massa corporea; CKD, malattia renale cronica; HFpEF, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata; HFrEF, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; MI, infarto del miocardio; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

14.3.2 RISK OF BIAS

La valutazione della qualità degli studi inclusi ha mostrato un rischio di parzialità complessivamente basso per 16 studi [3, 8, 16, 17, 19-22, 25, 29-35], mentre 6 studi [14, 18, 24, 26-28] sono stati valutati con qualche preoccupazione. Inoltre, 2 studi [15, 23] hanno mostrato un rischio di parzialità complessivamen-

te elevato, dovuto principalmente alla misurazione dell'esito e alla deviazione dall'intervento previsto, nonché alla mancanza di dati sull'esito. Tutti gli studi inclusi erano a basso rischio di potenziale bias derivante dalla randomizzazione, dall'occultamento dell'assegnazione e dalla segnalazione selettiva dei risultati. Per un totale di 4 studi [14, 15, 18, 24] si è ipotizzato che avessero un livello medio o elevato di bias dovuto alle deviazioni dall'intervento previsto, in quanto vi era un alto livello di non aderenza (interruzione principalmente a causa di effetti collaterali gastrointestinali avversi), senza che l'analisi di sensibilità limitata alla popolazione per-protocollo confermasse i risultati complessivi, che avrebbero potuto potenzialmente influenzare i risultati finali (Figura 2).



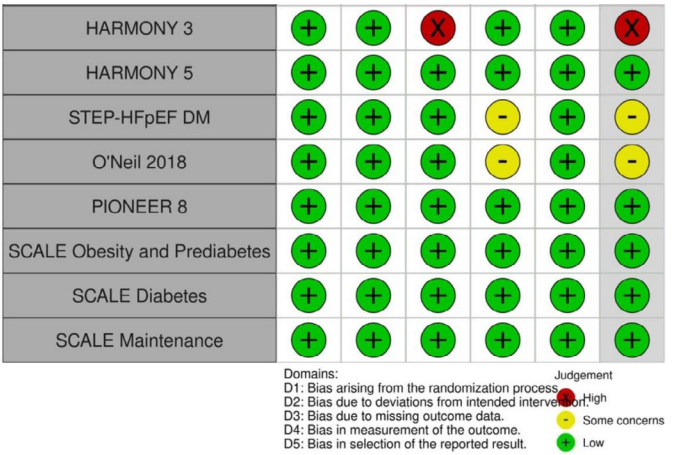


Figura 2. *Aprire in figure viewer di PowerPoint. Semaforo della valutazione del rischio di bias (REWIND: the Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes, AMPLITUDE-O, Harmony, EXSCEL: the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, PIONEER 6: Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6, STEP-HFpEF: Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity, SELECT: the Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity, LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, SUSTAIN-6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes, ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, STEP: Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity, SCALE: Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals).*

14.3.3 AGONISTI DEL GLP-1 ED EVENTI CLINICI AVVERSI MAGGIORI

Nella nostra analisi, i pazienti che assumevano GLP-1 RA avevano una diminuzione statisticamente significativa del RR di MACE in entrambi i sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 (RR 0,88, 95% CI 0,81-0,96) e pazienti sovrappeso/obesi (RR 0,81, 95% CI 0,74-0,88) rispetto al placebo (popolazione complessiva: RR 0,87, 95% CI 0,82-0,93, I^2 = 28%, p = 0,0005) (Figura 3A). L'assunzione di GLP-1 RA è stata associata a un minore HR di MACE rispetto al placebo (HR 0,85, 95% CI 0,78-0,93, p = 0,0002) sia nei pazienti diabetici (HR 0,86, 95% CI 0,78-0,95, p < 0. 01) che in quelli sovrappeso/obesi (HR 0,81, 95% CI 0,72-

0,90), con un livello sostanziale di eterogeneità tra gli studi sui pazienti diabetici (I^2 = 78%, p < 0,01) (Figura 3B). C'è stata una riduzione del rischio del 12% nel gruppo GLP-1 in termini di morte per tutte le cause nell'intera popolazione (n = 94 524, RR 0,88, 95% CI 0,84-0,92, p < 0,0001). Questa associazione è stata osservata nei pazienti con diabete (n = 69 024, RR 0,89, 95% CI 0,84-0,95) e nei pazienti sovrappeso/obesi (n = 25 500, RR 0,81, 95% CI 0,74-0,90) (Figura 3C). Il confronto del gruppo GLP-1 con i controlli ha dimostrato una riduzione del rischio del 12% di morte correlata al sistema cardiovascolare (n = 87 434, RR 0,88, 95% CI 0,82-0,94, p = 0,0011) ed entrambi i sottogruppi di diabetici di tipo 2 (n = 64 852, RR 0,88, 95% CI 0,81-0,97) e di pazienti sovrappeso/obesi senza diabete (n = 22 582, RR 0,85, 95% CI 0,73-0,98) avevano un rischio di mortalità cardiovascolare statisticamente ridotto (Figura 3D). Il RR complessivo di MI (RR 0,87, 95% CI 0,77-0,97, p = 0,0190) (Figura 4A) e di ictus (RR 0,86, 95% CI 0,80-0,92, p = 0,0006) (Figura 4B) era significativamente più basso nel gruppo GLP-1 rispetto al gruppo placebo. Nel sottogruppo diabetico, gli agonisti GLP-1 hanno ridotto il RR di sviluppare un ictus (RR 0,85, 95% CI 0,78-0,92), ma l'associazione per l'MI è stata marginalmente non significativa (RR 0,90, 95% CI 0,80-1,01, I^2 = 42%). Nei pazienti sovrappeso/obesi senza diabete, l'assunzione di GLP-1 RA poteva ridurre il rischio di MI del 27% (RR 0,73, 95% CI 0,55-0,96), ma non vi era alcun cambiamento significativo nel rischio di ictus (RR 0,93, 95% CI 0,65-1,32). Il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è diminuito del 10% nel gruppo GLP-1 RA rispetto al gruppo placebo (RR 0,90, 95% CI 0,83-0,98, p = 0,02). Questa associazione era statisticamente significativa nel sottogruppo di pazienti sovrappeso/obesi (RR 0,73, 95% CI 0,56-0,95) ma non nei pazienti diabetici (RR 0,93, 95% CI 0,85-1,01, I^2 = 0%), sebbene non sia stata osservata alcuna differenza significativa tra i sottogruppi (p = 0,09) (Figura 4C). L'analisi di sensibilità non ha mostrato alcun cambiamento significativo nei risultati, se si escludono gli studi uno alla volta.

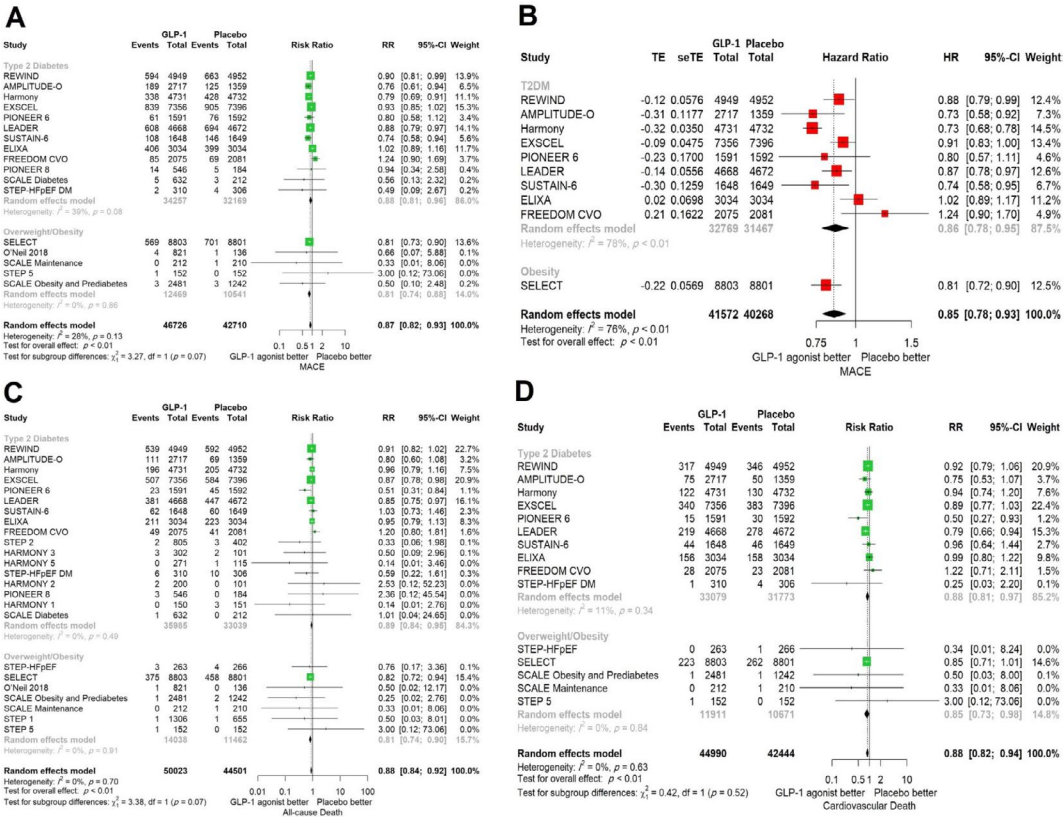


Figura 3. Confronto tra agonisti del recettore GLP-1 e placebo stratificato per comorbilità in termini di (A) MACE (RR), (B) MACE (HR), (C) morte per tutte le cause e (D) morte cardiovascolare. CI, intervallo di confidenza; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HR, hazard ratio; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; RR, rischio relativo.

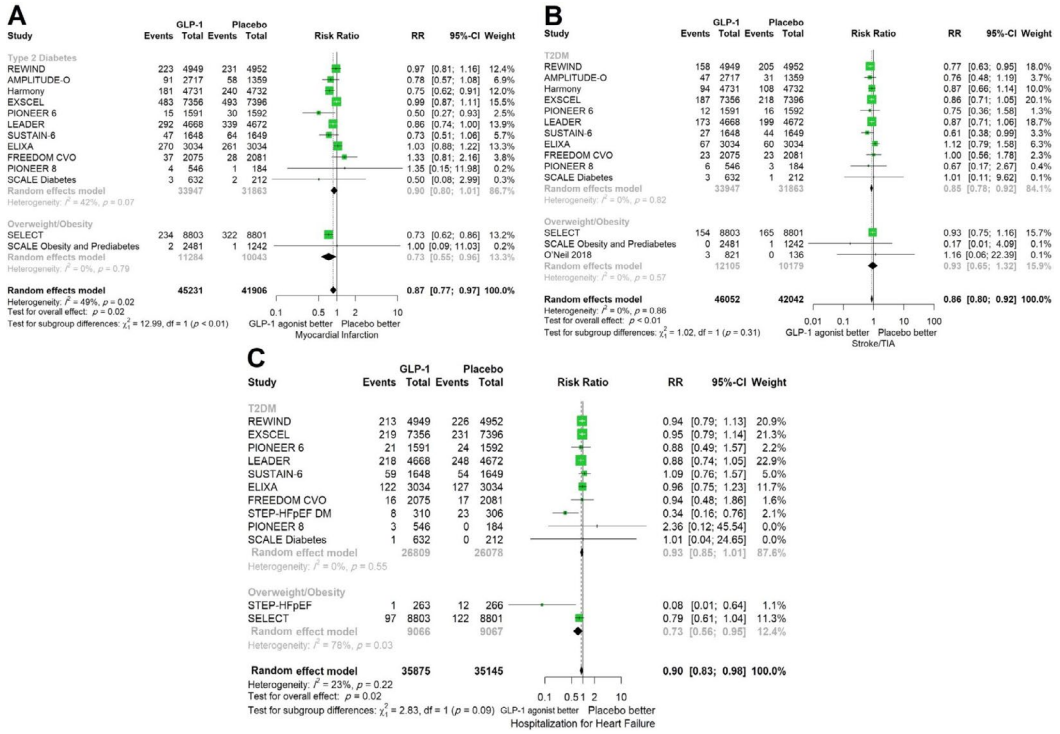


Figura 4. Confronto tra agonisti del recettore GLP-1 e placebo stratificato per comorbilità in termini di (A) infarto miocardico, (B) ictus e (C) ricovero per insufficienza cardiaca. CI, intervallo di confidenza; GLP-1, glucagon-like peptide-1; RR, rischio relativo.

14.4 DISCUSSIONE

La relazione tra i GLP-1 RA e la salute cardiovascolare ha trasformato l'approccio alla gestione non solo del diabete, ma anche di condizioni cardiovascolari più ampie. I GLP-1 RA sono stati inizialmente lodati per il controllo glicemico, ma il loro potenziale nel prevenire il MACE ha catturato l'attenzione della comunità medica. Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti che ricevevano questi

agenti. Le riduzioni significative di MACE, MI, ictus e mortalità cardiovascolare sottolineano i potenziali effetti cardioprotettivi dei GLP-1 RA. Oltre alla regolazione del glucosio, questi agonisti esercitano effetti vasodilatatori, riducono l'infiammazione, migliorano la funzione endoteliale e potenzialmente stabilizzano le placche, fattori cruciali per evitare eventi cardiovascolari avversi [36-38]. Questa azione sfaccettata suggerisce un'influenza più estesa sul sistema cardiovascolare di quanto si pensasse inizialmente. Sfruttare gli agonisti del recettore GLP-1 nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti non diabetici sfida i paradigmi tradizionali. L'integrazione di questi agenti negli algoritmi di trattamento esistenti per una popolazione di pazienti più ampia stimola le discussioni sulle strategie terapeutiche ottimali.

Nella presente analisi di 94 547 partecipanti, si devono notare i seguenti risultati chiave: (1) complessivamente, l'uso di GLP-1 RA nei pazienti con diabete e nei pazienti sovrappeso/obesi senza diabete ha mostrato una significativa riduzione del rischio rispetto al placebo in termini di MACE, morte per tutte le cause e cardiovascolare, MI, ictus/TIA e ricovero per insufficienza cardiaca; (2) sia i pazienti diabetici che i pazienti sovrappeso/obesi senza diabete hanno dimostrato un miglioramento degli esiti per quanto riguarda MACE, morte per tutte le cause e mortalità cardiovascolare e non è stata notata alcuna differenza statisticamente significativa tra i sottogruppi; (3) l'incidenza di ictus è diminuita nel sottogruppo dei diabetici, ma non in quello dei partecipanti in sovrappeso senza diabete; e (4) i pazienti diabetici di tipo 2 hanno avuto una riduzione del rischio marginalmente non significativa di MI e di ricovero per insufficienza cardiaca, mentre i partecipanti in sovrappeso senza diabete hanno mostrato risultati significativi, anche se i risultati sono stati per lo più derivati da un singolo studio.

La popolazione di studio di questa metanalisi comprendeva pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 o pazienti sovrappeso/obesi senza diabete. Quasi tutti i partecipanti avevano una diagnosi di precedenti episodi di CVD o avevano un rischio cardio-

vascolare elevato in base ai criteri di inclusione dello studio. La novità notevole della nostra analisi è che questa è la prima metanalisi a valutare gli esiti cardiovascolari nei pazienti in base alla loro comorbilità di base (con e senza diabete). Il nostro endpoint primario di interesse (MACE) ha mostrato benefici verso esiti migliori nei pazienti che assumevano i GLP-1 RA, indipendentemente dalla condizione di partenza. La nostra analisi ha dimostrato che il MACE è stato ridotto del 15% tra i pazienti con diabete o sovrappeso/obesi senza diabete (HR 0,85, 95% CI 0,78-0,93). È degno di nota il fatto che un numero minore di studi abbia studiato gli effetti dei GLP-1 RA nei pazienti sovrappeso/obesi e nei soggetti non diabetici, mentre cominciano a emergere studi che indagano l'impatto di questi agenti sui pazienti non diabetici. Lo studio SELECT, pubblicato di recente, è stato il primo studio randomizzato su larga scala che ha confrontato gli esiti cardiovascolari degli agonisti del GLP-1 con il placebo come endpoint primario di interesse nei pazienti sovrappeso/obesi ma non diabetici [8]. L'importante risultato evidenziato dalla presente analisi è che l'efficacia degli agonisti del GLP-1 nella prevenzione secondaria degli esiti cardiovascolari avversi nei pazienti con sovrappeso/obesità di base ma senza diabete è generalmente simile e addirittura ha un'entità maggiore di effetto rispetto ai CVOT dei pazienti con diabete e condizioni cardiovascolari consolidate (RR = 0,81 vs. 0,88). Le precedenti metanalisi sugli esiti cardiovascolari dei GLP-1 RA hanno limitato la popolazione studiata al sottogruppo di pazienti con diabete. Una precedente metanalisi di otto studi e 60.080 pazienti ha mostrato una riduzione significativa del rischio di MACE, mortalità, infarto e ictus [36]. In questa sede, abbiamo esteso la popolazione inclusa ai pazienti con diabete e anche ai soggetti sovrappeso/obesi senza diabete. I nostri risultati, che mostrano un miglioramento significativo degli esiti cardiovascolari indipendentemente dal diabete di base, sono di grande importanza e dovrebbero motivare futuri studi randomizzati per valutare ulteriormente l'efficacia cardiovascolare degli agonisti del GLP-1 nei pazienti con condizioni cardiovascolari senza diabete.

La maggior parte degli studi di Fase 3 sugli esiti cardiovascolari dei GLP-1 RA ha reclutato partecipanti con CVD conclamata (solitamente definita come un precedente episodio di MI, ictus, rivascolarizzazione o malattia vascolare periferica coesistente) o con un rischio cardiovascolare elevato. I GLP-1 RA a lunga durata d'azione si sono dimostrati efficaci nel ridurre il MACE a lungo termine in alcuni studi in cui un'alta percentuale (> 80%) di pazienti (ad esempio, SUSTAIN-6 [16] e LEADER [19]) o l'intera popolazione eleggibile (Harmony Outcomes [22]) aveva un CVD accertato. Anche gli studi su popolazioni a basso rischio, come REWIND, in cui il 31% dei partecipanti aveva condizioni cardiovascolari coesistenti, hanno mostrato una riduzione del rischio di MACE dopo 6 anni di utilizzo di dulaglutide [20]. Coerentemente con i risultati pubblicati dalla maggior parte degli studi su pazienti diabetici, la nostra analisi ha mostrato anche l'efficacia cardiovascolare dei GLP-1 RA nel sottogruppo di pazienti con diabete di tipo 2.

Cominciano a emergere studi randomizzati e controllati che studiano gli effetti cardiovascolari dei GLP-1 RA nei non diabetici. La popolazione target di questi studi ha solitamente incluso pazienti in sovrappeso/obesi e quelli ad alto rischio di eventi cardiovascolari o con una condizione cardiovascolare consolidata. Lo studio SELECT ha valutato gli esiti cardiovascolari di semaglutide sottocutanea in pazienti sovrappeso/obesi con CVD accertato e senza diabete. Dopo 4 anni di follow-up, l'iniezione di semaglutide è risultata superiore al placebo per quanto riguarda MACE, eventi di insufficienza cardiaca e morte per tutte le cause [8]. Lo STEP-HFpEF è stato un altro studio che ha arruolato più di 500 pazienti con una diagnosi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ≥45% e IMC ≥ 30 kg/m^2 che sono stati assegnati a ricevere un'iniezione settimanale di semaglutide o di placebo. Sebbene gli eventi di insufficienza cardiaca fossero più elevati nel gruppo placebo, il tasso di mortalità per tutte le cause e di mortalità correlata al sistema cardiovascolare era simile tra i gruppi. La durata relativamente piccola del follow-up (1 anno) e anche la dimensione ridotta del campione possono aver contri-

buito a questi risultati clinici non significativi. Inoltre, i MACE non erano tra gli esiti primari di interesse e questo studio era sottopotenziato per confrontare accuratamente questi esiti tra i gruppi studiati [15]. Diversi altri studi hanno riportato eventi cardiovascolari giudicati come esiti secondari in popolazioni non diabetiche che assumevano GLP-1 RA [28, 33, 34]. Una meta-analisi pubblicata di recente sull'efficacia e la sicurezza dei GLP-1 RA in pazienti sovrappeso o obesi senza diabete ha mostrato un MACE migliore, ma ictus e morte cardiovascolare simili nel braccio sperimentale rispetto al placebo [39]. Va notato che lo studio citato includeva studi su tirzepatide, che è un agonista doppio GIP/GLP-1, e anche studi con una durata di follow-up inferiore a 1 anno, che potrebbero aver limitato l'impatto rilevante di questi agenti sugli eventi cardiovascolari. I risultati della presente meta-analisi hanno mostrato che i GLP-1 RA hanno effetti cardioprotettivi nei pazienti sovrappeso o obesi senza diabete e sono necessari altri studi di Fase 3 su pazienti non diabetici per confermare i nostri risultati.

La durata dell'azione dei GLP-1 RA è un altro fattore determinante per l'efficacia clinica di questi farmaci, in quanto gli agenti a breve durata d'azione hanno un'emivita di 2-3 ore, limitando il range terapeutico a poche ore al giorno [40]. Ciò è stato ulteriormente dimostrato dai risultati dello studio ELIXA, che ha valutato gli effetti cardiovascolari di lixisenatide, un GLP-1 RA a breve durata d'azione, nei pazienti con diabete di tipo 2 e un recente episodio di sindrome coronarica acuta. L'aggiunta di lixisenatide alla cura standard non ha mostrato alcuna superiorità rispetto al placebo in termini di esiti cardiovascolari [18]. Si ipotizza anche che ci possa essere un potenziale ritardo tra l'inizio della terapia e la comparsa dei benefici cardiovascolari, e quindi gli studi futuri dovrebbero avere una durata di follow-up più lunga. Uno studio di non inferiorità è stato progettato per studiare i risultati di ITCA 650, una forma continua a rilascio prolungato di exenatide, utilizzando una mini-pompa osmotica per aumentare l'aderenza del farmaco. Lo studio non ha dimostrato alcuna superiorità rispetto al placebo, sebbene la breve

durata del follow-up e il disegno dello studio incentrato sulla non inferiorità possano aver ostacolato la capacità di dimostrare eventuali associazioni, che richiedono ulteriori conferme [14]. Si può concludere che il prolungamento della durata dello studio e l'utilizzo di GLP-1 RA a lunga durata d'azione sono tra i fattori determinanti che influenzano l'efficacia cardiovascolare di questi agenti negli studi e la scelta di una durata ottimale dello studio e di agenti a lunga durata d'azione può portare a migliori effetti cardioprotettivi negli studi GLP-1 RA.

La nostra analisi aveva alcune limitazioni. Gli studi su pazienti senza diabete erano limitati rispetto agli studi su pazienti diabetici. A parte i risultati dello studio SELECT, gli studi su pazienti senza diabete hanno mostrato risultati inconcludenti, poiché erano sottoalimentati per quanto riguarda gli esiti clinici e la dimensione del campione. Inoltre, si osserva una sostanziale eterogeneità nei risultati relativi al MACE. Questa variabilità può essere attribuita a diversi fattori, tra cui le differenze nella durata dell'effetto dei farmaci (a breve durata d'azione rispetto a quelli a lunga durata), la durata del follow-up, la popolazione target e il disegno dello studio. Dobbiamo ricordare che abbiamo eseguito un'analisi di sensibilità a questo proposito, e non è stato osservato alcun cambiamento nei risultati.

14.5 CONCLUSIONE

In conclusione, la nostra analisi ha dimostrato che i GLP-1 RA sono superiori al placebo per quanto riguarda MACE, mortalità per tutte le cause e cardiovascolare, MI, ictus e ricovero per insufficienza cardiaca. Gli agonisti del GLP-1 hanno mostrato un'entità simile di effetto nei pazienti sovrappeso/obesi senza diabete rispetto ai pazienti con diabete in termini di MACE, morte per tutte le cause e morte correlata al sistema cardiovascolare. I benefici cardiovascolari degli agonisti GLP-1 potrebbero non essere limitati ai pazienti con diabete e questo gruppo di farmaci potrebbe essere applicato in una popolazione più ampia, compresi i pazienti sovrappeso/obesi.

15. VARIAZIONI DELL'HBA1C NEL MONDO REALE E CARATTERISTICHE DELLA PRESCRIZIONE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 CHE INIZIANO IL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA PER IL DIABETE

Tratto e tradotto da

Frazer, M., Swift, C., Sargent, A. et al. *Real-world HbA1c changes and prescription characteristics among type 2 diabetes mellitus patients initiating treatment with once weekly semaglutide for diabetes*. J Diabetes Metab Disord 23, 727-737 (2024).

https://doi.org/10.1007/s40200-023-01341-y

Scopo

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le caratteristiche del paziente, del prescrittore e della dose e di valutare i cambiamenti nell'emoglobina glicata (HbA1c) per i pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide una volta alla settimana per il diabete (OW sema T2D).

Metodi

Questo è uno studio retrospettivo basato sui reclami, che ha utilizzato il database di ricerca Optum. Il campione comprendeva pazienti adulti che avevano almeno una richiesta di rimborso per OW sema T2D tra il 1° gennaio 2018 e il 31 dicembre 2019, erano iscritti in modo continuativo al piano sanitario e avevano una diagnosi di diabete di tipo 2 (T2DM) durante i periodi pre-indice o post-indice. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che utilizzavano l'OW sema T2D, così come la dose e la specializzazione del prescrittore ed è stata calcolata la variazione tra le misure di HbA1c pre-indice e post-indice. I risultati sono stati stratificati in base all'ultima misurazione di HbA1c pre-indice (HbA1c maggiore o uguale a 9,0%, non controllata vs. HbA1c minore di 9%, controllata). Sono stati condotti confronti statistici tra i gruppi HbA1c.

Risultati
Alla maggior parte dei pazienti, il 76,3%, è stata prescritta una dose di 0,25/0,50 mg di OW sema T2D. I pazienti hanno avuto una diminuzione complessiva dell'HbA1c dello 0,8% e i pazienti con diabete non controllato hanno avuto una riduzione maggiore dell'HbA1c media rispetto a quelli con diabete controllato (-2,1% vs. -0,3%, $p < 0,001$). La maggior parte dei pazienti aveva la propria dose indice di OW sema T2D prescritta da endocrinologi (27,6%), fornitori di cure primarie (24,6%) e fornitori di medicina interna (21,6%).

Conclusioni
L'OW sema T2D è un trattamento efficace per il T2DM nel mondo reale. La ricerca futura dovrebbe studiare ulteriormente i modelli di utilizzo di questo farmaco nel mondo reale.

15.1 INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 (T2DM) è una sfida critica per la salute pubblica a livello mondiale [1]. Il T2DM è una conseguenza dell'insulino-resistenza - in cui le cellule smettono di rispondere in modo appropriato all'insulina - e della secrezione difettosa di insulina da parte delle cellule β pancreatiche [2]. Questi fattori alterano l'omeostasi del glucosio e i sintomi includono la minzione frequente, la sete, la visione offuscata, l'intorpidimento delle mani e dei piedi e la stanchezza, tra gli altri [3]. Poiché i sintomi si sviluppano lentamente nel corso degli anni, i pazienti spesso non li notano [3]. I fattori di rischio includono il sovrappeso o l'obesità, l'età superiore ai 45 anni, una storia familiare di diabete e l'inattività fisica [3]. Il diabete è associato a complicazioni microvascolari, macrovascolari e neurologiche [4,5,6]. Dal 1980, la prevalenza del T2DM negli adulti è aumentata o rimasta invariata in ogni regione del mondo e il numero di adulti che vivono con il diabete è quadruplicato [7]. Negli Stati Uniti, si stima che

30,2 milioni di americani abbiano il diabete, il 90-95% dei quali ha il T2DM [8].

Per i pazienti con T2DM, sono importanti un trattamento e un intervento adeguati. Le linee guida raccomandano che le persone con diabete ricevano assistenza medica da un team collaborativo e integrato [4,5,6, 9, 10]. L'emoglobina glicata (HbA1c) è una misura del controllo glicemico nei 90 giorni precedenti ed è stato dimostrato che predice le complicanze legate al diabete; si raccomanda di eseguire test regolari per i pazienti con diabete [11]. È stato dimostrato che il controllo glicemico rallenta la progressione delle complicanze come la retinopatia diabetica, la nefropatia e la neuropatia nei pazienti con T2DM [12]. Secondo Stratton et al., una riduzione dell'HbA1c dell'1% è associata a una riduzione del rischio del 21% per qualsiasi end-point correlato al diabete [13]. Le attuali linee guida per l'HbA1c dell'American Diabetes Association incoraggiano i pazienti a raggiungere e mantenere i livelli ottimali di HbA1c [11]. È stato dimostrato che abbassare l'HbA1c al di sotto del 7% riduce le complicanze del diabete ed è un obiettivo per molti pazienti adulti [4,5,6, 10, 11].

Gli agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) sono una classe di farmaci anti-iperglicemici approvati per la prima volta nel 2005 per il trattamento dei pazienti con T2DM [14]. I GLP-1 RA hanno dimostrato di ridurre i livelli di HbA1c di almeno l'1% e di avere un impatto positivo su peso, pressione sanguigna e livelli lipidici [14]. I farmaci GLP1-RA sono raccomandati per i pazienti che devono ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e contribuire a promuovere una sana gestione del peso [15, 16]. Semaglutide una volta alla settimana per il diabete (OW sema T2D) è un GLP-1 RA somministrato settimanalmente come iniezione sottocutanea, approvato per la prima volta dalla FDA nel 2017. Negli studi clinici Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN), l'OW sema T2D è stato efficace nel ridurre i livelli di HbA1c nei pazienti con T2DM [17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27]. In tutti gli studi SUSTAIN, una dose da 1,0 mg di OW sema

T2D ha dimostrato di ridurre l'HbA1c dell'1,5-1,8% dopo 30-56 settimane [28]. Inoltre, i pazienti che utilizzano l'OW sema T2D hanno ridotto il loro peso corporeo in misura significativamente maggiore rispetto ai pazienti che hanno utilizzato i farmaci DPP-4, SGLT-2, GLP-1 RA sottocutaneo giornaliero, GLP-1 RA sottocutaneo una volta alla settimana e insulina testati negli studi [28]. Recentemente, i risultati dello studio SUSTAIN-FORTE hanno mostrato che i pazienti che assumevano una dose di OW sema T2D di 2,0 mg hanno ridotto i loro livelli di HbA1c in media del 2,1%.27 Le istruzioni per il dosaggio di OW sema T2D raccomandano una dose iniziale di 0,25 mg settimanali e che questa dose venga aumentata a 0,50 mg settimanali dopo 4 settimane [29]. Dopo 4 settimane alla dose di 0,50 mg, si può utilizzare una dose settimanale di 1,0 mg se il paziente necessita di un ulteriore controllo glicemico [29]. Al momento in cui è stato condotto questo studio, la dose settimanale di 1,0 mg era la dose massima; una dose settimanale di 2,0 mg è stata approvata nel 2022 e questa dose può essere prescritta se è necessario un ulteriore controllo glicemico [27].

L'OW sema T2D ha un profilo di sicurezza simile a quello di altri GLP-1 RA [14]. È stato dimostrato che l'OW sema T2D induce disturbi gastrointestinali (GI) lievi e transitori e aumenta il rischio di colelitiasi [14]. A causa del suo robusto effetto di riduzione del glucosio, i pazienti con retinopatia diabetica potenzialmente instabile che utilizzano GLP-1 RA devono essere monitorati attentamente [14]. I fornitori possono aiutare i pazienti a gestire gli eventi avversi (AE), con AE gastrointestinali lievi (ad esempio, nausea) gestiti con modifiche dello stile di vita raccomandate, AE dipendenti dalla dose gestiti modificando il programma di dosaggio e AE più gravi (ad esempio, diarrea grave, vomito persistente) valutati e trattati medicalmente [30]. Inoltre, i pazienti anziani devono essere valutati per la sarcopenia e si raccomanda un allenamento di resistenza, se necessario, per ridurre il rischio di peggiorare questa condizione con la perdita di peso [30].

L'evidenza del mondo reale (RWE) può aumentare la base di conoscenze degli studi clinici e aiuta a costruire la comprensione dell'efficacia degli interventi sul diabete in un contesto reale [31]. Williams et al. hanno condotto uno studio osservazionale sul mondo reale di pazienti che hanno iniziato il trattamento con OW sema T2D in Galles [32] e hanno scoperto che l'OW sema T2D ha ridotto significativamente l'HbA1c. Visaria et al. hanno anche esaminato le variazioni di HbA1c in 1.888 pazienti che hanno iniziato la terapia con OW sema T2D tra il 1° dicembre 2017 e il 30 aprile 2019 in una coorte di pazienti assicurati commercialmente e nel piano Medicare Advantage [33]; hanno riscontrato una variazione media di HbA1c nella popolazione complessiva dello 0,9%.

Questo studio si basa sulle conoscenze degli studi clinici e degli studi RWE per valutare l'efficacia dell'OW sema T2D in un ampio campione di pazienti che hanno iniziato l'OW sema T2D in un periodo di 2 anni. Gli obiettivi di questo studio erano (1) valutare le caratteristiche dei pazienti prima dell'inizio dell'OW sema T2D, insieme alle caratteristiche del prescrittore e ai dosaggi di indice e di mantenimento e (2) valutare i cambiamenti dell'HbA1c tra i pazienti a cui è stato prescritto l'OW sema T2D, compresi quelli a cui è stato prescritto l'OW sema T2D per almeno 90 giorni (pazienti persistenti).

15.2 METODI

15.2.1 DESIGN

Si è trattato di uno studio retrospettivo che ha utilizzato le richieste di rimborso medico, le richieste di rimborso farmaceutico e le informazioni di sottoscrizione dal 1° gennaio 2017 al 31 dicembre 2020 (periodo di studio). La fonte dei dati per questo studio è stato il database di ricerca Optum (ORD), una delle fonti di dati reali più grandi e complete per i pazienti statunitensi. I dati contenuti nell'ORD provengono da membri di piani

sanitari commerciali e Medicare Advantage, sono completamente deidentificati e conformi all'Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA). I dati includono i dati delle richieste mediche e farmaceutiche (compresa l'iscrizione collegata) dal 1993 a oggi, su oltre 73 milioni di persone.

Le richieste mediche per questa indagine sono state identificate utilizzando i codici di diagnosi e i codici di procedura dell'International Classification of Diseases, 10th Revisions, Clinical Modification, i codici della Current Procedural Terminology, i codici dell'Healthcare Common Procedure Coding System, i codici del place of service, i codici della provider specialty e i codici di revenue.

Le richieste di prestazioni farmaceutiche ambulatoriali rilevanti sono state identificate utilizzando il National Drug Code. Questo studio non ha richiesto l'approvazione dell'Institutional Review Board o l'esonero dall'autorizzazione, poiché non è stato effettuato l'accesso a informazioni sanitarie protette identificabili.

15.2.2 CAMPIONE DI STUDIO

I pazienti sono stati inclusi nel campione di studio se avevano almeno una richiesta di risarcimento per OW sema T2D (data della prima richiesta = indice) tra il 1° gennaio 2018 e il 31 dicembre 2019 (periodo di identificazione), avevano almeno 18 anni nell'anno della data indice, erano iscritti in modo continuativo al piano sanitario per almeno 12 mesi prima della data indice inclusa (periodo pre-indice) e 12 mesi dopo la data indice (periodo post-indice), e avevano almeno una richiesta di risarcimento che indicava una diagnosi di T2DM durante i periodi pre-indice o post-indice. Sono stati esclusi i pazienti con almeno una richiesta di risarcimento che indicava una gravidanza durante il periodo pre-indice o post-indice, così come i pazienti con informazioni mancanti sull'età, il sesso o la regione e i pazienti per i quali non era stato registrato un valore di HbA1c durante il periodo pre-indice.

15.2.3 VARIABILI DELLO STUDIO

I dati sulle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono stati raccolti dalle richieste di rimborso, tra cui età, sesso, tipo di assicurazione e regione geografica. Il punteggio di comorbilità Charlson è stato calcolato in base alla presenza di codici di diagnosi sulle richieste di rimborso medico nel periodo pre-indice [34, 35]. Le condizioni generali di comorbilità sono state definite utilizzando il Clinical Classifications Software gestito dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [36]. I dati sulle classi di farmaci pre-indice sono stati raccolti analizzando la proporzione di pazienti con almeno una richiesta di farmacia per le classi di farmaci dell'American Hospital Formulary Service (AHFS). I dati sulle classi di farmaci per il diabete pre-indice sono stati ottenuti esaminando la proporzione di pazienti con almeno una richiesta di prescrizione farmaceutica per un agente antidiabetico (biguanidi, inibitori del cotrasportatore-2 del sodio-glucosio [SGLT-2s], GLP-1 RA, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP-4s], tiazolidinedioni [TZDs], sulfoniluree e insulina) durante il periodo pre-indice. Altri agenti, tra cui gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, i meglitinidi, i sequestranti degli acidi biliari, gli agonisti della dopamina-2 e i mimetici dell'amilina, sono stati valutati ma non inclusi in questa analisi.

Sono stati raccolti i dati di prescrizione per i pazienti a cui è stato prescritto l'OW sema T2D. La dose sulla prima richiesta di prescrizione farmaceutica (richiesta indice) per l'OW sema T2D durante il periodo di identificazione è stata la dose indice, e la dose di mantenimento è stata la dose con la maggior percentuale di giorni coperti a partire dalla data indice fino alla fine del follow-up. I dati sulla specializzazione del prescrittore sono stati ottenuti utilizzando la specializzazione registrata sulla richiesta della farmacia indice. I dati raccolti relativi alle misure di HbA1c includevano la variazione dell'ultimo valore di HbA1c misurato durante il periodo pre-indice e l'ultimo valore di HbA1c misurato durante il periodo post-indice. Per identificare i risultati di HbA1c nei pazienti persistenti con OW sema T2D, sono stati

valutati i risultati di HbA1c registrati almeno 90 giorni dopo la data dell'indice in pazienti con almeno 90 giorni di terapia continua. L'interruzione è stata definita come un intervallo di almeno 60 giorni nel trattamento dell'OW sema T2D e la data di interruzione è stata definita come la data in cui l'ultima prescrizione per l'OW sema T2D si sarebbe esaurita prima dell'intervallo nella terapia.

15.2.4 ANALISI

I risultati sono stati stratificati in base all'ultima misurazione HbA1c pre-indice. L'Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS) definisce lo scarso controllo glicemico come un'HbA1c maggiore o uguale al 9% [37]. Per brevità, i pazienti con un'HbA1c superiore o uguale al 9,0% sono stati definiti "non controllati" e quelli con un'HbA1c inferiore al 9% sono stati definiti "controllati". L'analisi si è concentrata sulla coorte non controllata, mentre la coorte "controllata" è stata inclusa per completezza. I risultati della variazione dell'HbA1c sono stati presentati nel sottogruppo di pazienti con valori di HbA1c nei periodi pre-indice e post-indice nel complesso e tra coloro che erano persistenti. I numeri e le percentuali sono stati forniti per le variabili categoriche, le medie e le deviazioni standard sono state fornite per le variabili continue. I confronti statistici tra i gruppi sono stati condotti con test t per le variabili continue e con test chi-quadro per le variabili dicotomiche. Per il confronto dei cambiamenti tra i valori di HbA1c pre-indice e post-indice all'interno dei pazienti, sono stati utilizzati i test t di Student.

15.3 RISULTATI

15.3.1 CAMPIONE DEL PAZIENTE

Il campione dello studio era composto da 7.653 pazienti (Fig. 1). 2.261 pazienti (29,5%) avevano un'ultima misurazione HbA1c pre-indice superiore o uguale al 9% (non controllata) e

5.392 pazienti (70,5%) avevano un'ultima HbA1c pre-indice inferiore al 9% (controllata).

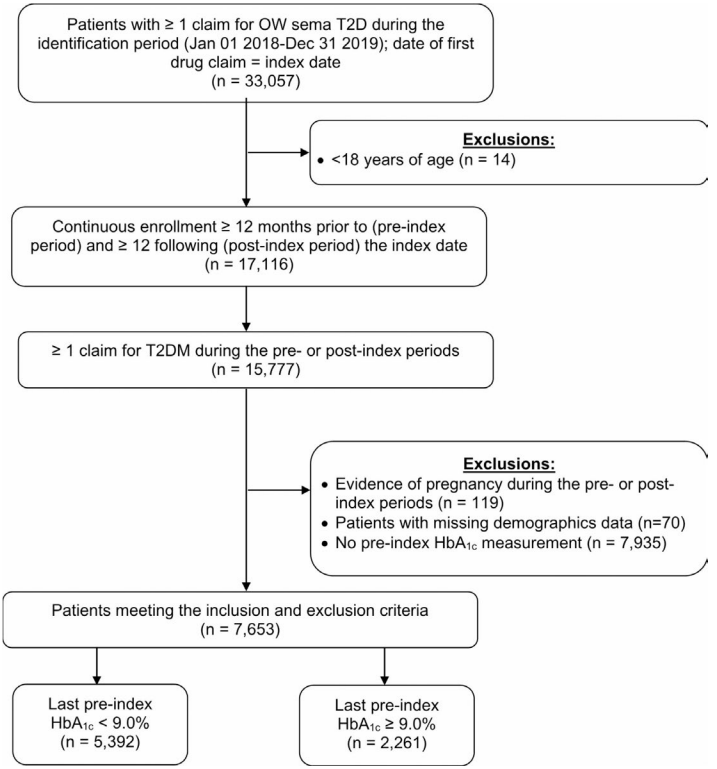


Fig. 1. Selezione del campione di pazienti.

15.3.2 CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE PRE-INDICE

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti prima dell'indicizzazione sono descritte nella Tabella 1. Complessivamente, l'età media dei pazienti in questo campione era di 58,7 (SD 11,4) anni; la maggior parte dei dati dei pazienti proveniva dal Sud degli Stati Uniti (66,9%), seguito dal Midwest (12,0%) e la maggior parte dei pazienti (62,4%) aveva un'assicurazione commerciale (Tabella 1). L'età media dei pazienti nel gruppo

controllato era significativamente più alta rispetto al gruppo non controllato (59,4 anni contro 57,2 anni, p < 0,001). C'erano meno maschi nel gruppo controllato rispetto al gruppo non controllato (46,8% vs. 52,7%, p < 0,001), e i pazienti del gruppo controllato avevano più probabilità di quelli del gruppo non controllato di essere coperti da Medicare (38,4% vs. 35,4%, p = 0,013).

	Totale (n = 7.653)	HbA1c pre-indice ≥ 9%(n = 2.261)	HbA1c pre-indice < 9% (n = 5.392)	Valore p
Età, media (SD)	58.7 (11.4)	57.2 (11.4)	59.4 (11.3)	< 0.001
Fascia d'età, n (%)				
18-39 anni	396 (5.2)	146 (6.5)	250 (4.6)	0.001
40-64 anni	4,761 (62.2)	1,485 (65.7)	3,276 (60.8)	< 0.001
65-74 anni	1,942 (25.4)	512 (22.6)	1,430 (26.5)	< 0.001
75 + anni	554 (7.2)	118 (5.2)	436 (8.1)	< 0.001
Sesso maschile, n (%)	3,716 (48.6)	1,192 (52.7)	2,524 (46.8)	< 0.001
Tipo di assicurazione, n (%)				
Commerciale	4,779 (62.4)	1,460 (64.6)	3,319 (61.6)	0.013
Medicare	2,874 (37.6)	801 (35.4)	2,073 (38.4)	0.013
Regione, n (%)[1]				
Nord-Est	785 (10.3)	217 (9.6)	568 (10.5)	0.218
Midwest	917 (12.0)	279 (12.3)	638 (11.8)	0.533
Sud	5,119 (66.9)	1,502 (66.4)	3,617 (67.1)	0.581
Ovest	831 (10.9)	263 (11.6)	568 (10.5)	0.159
Punteggio dell'indice di comorbilità Quan-Charlson, media (SD)	1.5 (1.7)	1.5 (1.7)	1.5 (1.7)	0.298
Principali condizioni di comorbilità AHRQ, n (%)				
Disturbo del metabolismo lipidico	6,778 (88.6)	1,971 (87.2)	4,807 (89.2)	0.013
Diabete mellito senza complicazioni	6,678 (87.3)	1,909 (84.4)	4,769 (88.5)	< 0.001
Ipertensione	6,555 (85.7)	1,933 (85.5)	4,622 (85.7)	0.797
Diabete mellito con complicazioni	6,158 (80.5)	1,981 (87.6)	4,177 (77.5)	< 0.001
Altro disturbo nutrizionale, endocrino o metabolico	5,630 (73.6)	1,568 (69.4)	4,062 (75.3)	< 0.001
Valido n[2]	6,042	1,719	4,323	
HbA1c[3] preindice, media (SD)	8.2 (1.8)	10.5 (1.3)	7.3 (0.9)	< 0.001

Tabella 1. Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti. [1] I pazienti di altre regioni non sono presentati a causa della ridotta dimensione del campione. [2] Pazienti con

una misurazione dell'HbA1c sia nel periodo pre-indice che in quello post-indice. [3] *In base al più recente valore di HbA1c misurato durante il periodo pre-indice o alla data dell'indice; SD, deviazione standard; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality.*

15.3.3 CONDIZIONI DI COMORBILITÀ

Il punteggio medio complessivo dell'indice di comorbilità Charlson era di 1,5 (SD 1,7). Il punteggio medio Charlson era simile per i pazienti dei gruppi controllati e non controllati. Le comorbilità AHRQ più comuni per i pazienti erano disturbi del metabolismo lipidico (88,6%), ipertensione (85,7%) e diabete mellito con complicazioni (80,5%). I pazienti con diabete non controllato avevano maggiori probabilità di avere il diabete mellito con complicazioni rispetto a quelli con diabete controllato (87,6% vs. 77,5%, $p < 0,001$).

15.3.4 FARMACI PRE-INDICE

Durante il periodo pre-indice, ai pazienti sono state prescritte in media 13,6 (SD 6,4) diverse classi di farmaci e 15,5 (SD 7,5) diversi composti. Le classi di AHFS più comunemente prescritte includevano agenti antipertensivi (84,2%), agenti antilipemici (78,4%) e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (75,0%) (Fig. 2). I farmaci per il diabete più comunemente prescritti includono: biguanidi (72,3%), insulina (42,1%) e GLP-1 RAs, escluso OW sema T2D (40,4%) (Fig. 3). I pazienti con diabete non controllato avevano meno probabilità di quelli con diabete controllato di avere un'esperienza pre-indice con i GLP-RA (escluso OW sema T2D) (32,4% vs. 43,8%, $p < 0,001$). I pazienti con diabete non controllato avevano anche meno probabilità di quelli con diabete controllato di non avere alcun trattamento pre-indice (2,0% vs. 5,7%, $p < 0,001$). Durante il periodo pre-indice, i pazienti con diabete non controllato avevano maggiori probabilità rispetto a quelli con diabete controllato di ricevere prescrizioni di biguanidi (75,1% vs. 71,1%, $p < 0,001$), DPP-4 (21,5% vs. 17,9%, $p < 0,001$), sulfoniluree (36,5% vs. 25,6%, $p < 0,001$) e insulina (56,2% vs. 36,2%, $p < 0,001$).

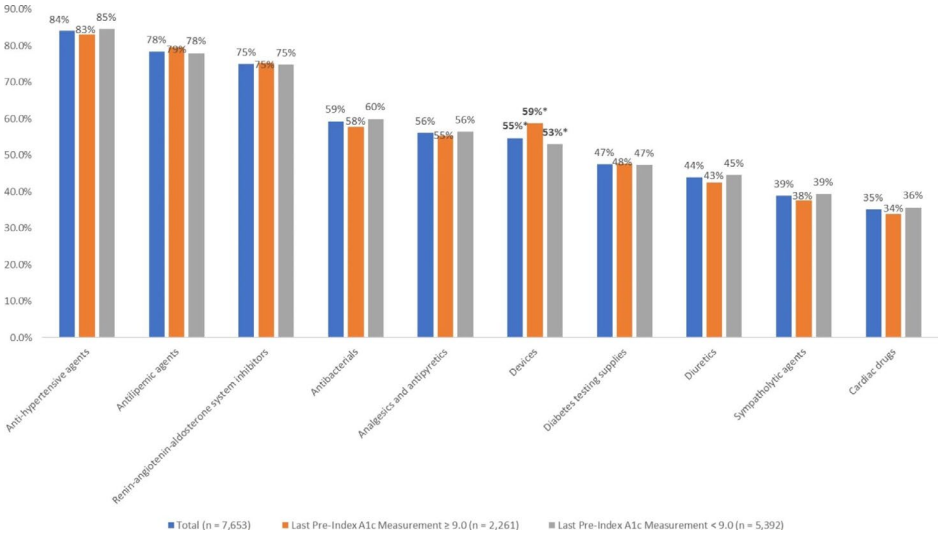


Fig. 2. Le 10 principali classi di farmaci AHFS prescritti nel periodo pre-indice (compresi i farmaci somministrati alla data dell'indice).

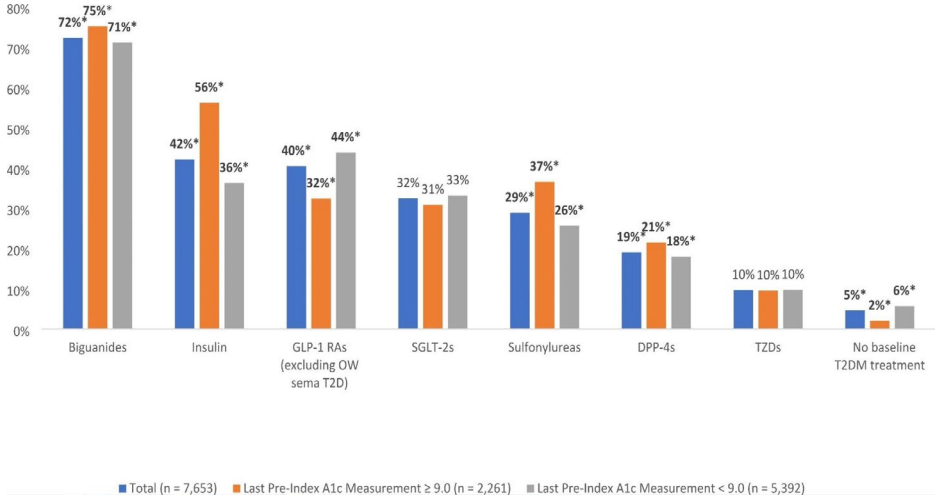


Fig. 3. Farmaci per il diabete somministrati nel periodo precedente all'indice, esclusi i farmaci OW sema T2D (compresi i farmaci somministrati alla data dell'indice).

15.3.5 CARATTERISTICHE DELLA DOSE E DEL PRESCRITTORE

Le caratteristiche della dose indice e del prescrittore sono descritte nella Tabella 2. Non è possibile distinguere tra i pazienti a cui è stata prescritta una dose di 0,25 mg e quelli a cui è stata prescritta una dose di 0,50 mg, in quanto vengono dispensati nella stessa penna iniettabile pre-riempita e la dose appropriata viene selezionata al momento dell'iniezione. Per quanto riguarda le prescrizioni iniziali, al 76,3% di tutti i pazienti è stata inizialmente prescritta una dose di 0,25/0,50 mg di OW sema T2D, mentre al 23,7% è stata prescritta una dose iniziale di 1,0 mg. La percentuale di pazienti a cui è stata prescritta una dose di mantenimento di 0,25/0,50 mg è scesa al 61,2% durante il periodo di follow-up, mentre la percentuale di pazienti a cui è stata prescritta una dose di mantenimento di 1,0 mg è salita al 38,8%. Stratificando in base all'HbA1c basale, a una percentuale significativamente più alta di pazienti con diabete non controllato è stata prescritta una dose iniziale di 0,25/0,5 mg rispetto a quelli con diabete controllato (80,4% vs. 74,6%, $p < 0,001$), mentre al 63,5% dei pazienti nel gruppo non controllato e al 60,2% dei pazienti nel gruppo controllato è stata prescritta una dose di mantenimento di 0,25/0,50 ($p = 0,007$). Complessivamente, al 27,6% dei pazienti la dose indice di OW sema T2D è stata prescritta da un endocrinologo, mentre al 24,6% la dose indice è stata prescritta da un medico di base e al 21,6% dei pazienti la dose indice è stata prescritta da uno specialista di medicina interna. Ai restanti pazienti è stata prescritta la dose indice da cardiologi (0,5%), altri prescrittori (19,5%) e prescrittori con specializzazione sconosciuta (6,3%). Una percentuale maggiore di pazienti con diabete non controllato ha ricevuto la prescrizione della dose indice di OW sema T2D da medici di base rispetto a quelli con diabete controllato (27,5% vs. 23,4%, $p < 0,001$). Rispetto a quelli con diabete controllato, una percentuale inferiore di pazienti con diabete non controllato ha ricevuto la prescrizione dell'indice OW sema T2D da medici internisti (19,4% vs. 22,4%, $p = 0,003$) e da endocrinologi (25,5% vs. 28,5%, $p = 0,008$).

Indice OW sema variabile T2D	Totale (n = 7,653)	Ultima misurazione HbA1c pre-indice ≥ 9,0 (n = 2,261)	Ultima misurazione HbA1c pre-indice < 9,0 (n = 5,392)	Valore p
Dose giornaliera iniziale di OW sema T2D, n (%)				
0,25/0,5 mg	5,841 (76.3)	1,818 (80.4)	4,023 (74.6)	< 0.001
1,0 mg	1,812 (23.7)	443 (19.6)	1,369 (25.4)	< 0.001
Specializzazione del prescrittore sulla richiesta di rimborso del farmaco[1], n (%)				
Medicina di base	1,882 (24.6)	622 (27.5)	1,260 (23.4)	< 0.001
Medicina interna	1,649 (21.6)	439 (19.4)	1,210 (22.4)	0.003
Endocrinologo	2,112 (27.6)	577 (25.5)	1,535 (28.5)	0.008
Altro	1,492 (19.5)	460 (20.3)	1,032 (19.1)	0.225
Sconosciuto	479 (6.3)	158 (7.0)	321 (6.0)	0.088
Dose di mantenimento di OW sema T2D, n (%)				
0,25/0,5 mg	4,683 (61.2)	1,436 (63.5)	3,247 (60.2)	0.007
1,0 mg	2,970 (38.8)	825 (36.5)	2,145 (39.8)	0.007

Tabella 2. Dose e specializzazione del fornitore. [1] I pazienti con un prescrittore neurologo o cardiologo non sono presentati a causa delle dimensioni ridotte del campione; la categoria della medicina di base è composta da Clinic/Family Practice, Family/General Practice, Ginecologia/Ginecologia, Pediatria, Geriatria; l'altra categoria comprende le specialità che non fanno parte di nessun'altra categoria.

15.3.6 VARIAZIONI DELL'HBA1C

Le variazioni di HbA1c tra coloro che avevano valori di HbA1c pre-indice e post-indice (n = 6.042) sono riassunte nella Tabella 3. La variazione media tra l'ultima misura pre-indice e l'ultima misura post-indice dell'HbA1c è stata di - 0,8% (SD 1,6), con il 38,5% dei pazienti che ha avuto una diminuzione dell'HbA1c superiore o uguale all'1%. Stratificando in base all'HbA1c basale, i pazienti con diabete non controllato hanno avuto una variazione media statisticamente significativa di HbA1c pari a -2,1% (SD 2,0) (p < 0,001). Quasi tre quarti (73,2%) dei pazienti con diabete non controllato hanno avuto una diminuzione dell'HbA1c superiore o uguale all'1% rispetto al 24,7% dei pazienti con diabete controllato (p < 0,001). Tra i pazienti persistenti con OW sema T2D e con una misurazione

valida dell'HbA1c durante il periodo di trattamento persistente (n = 3.748), la diminuzione media dell'HbA1c è stata di - 1,0% (SD 1,5) e il 42,3% ha avuto una diminuzione dell'HbA1c superiore o uguale all'1%. I pazienti persistenti con diabete non controllato hanno avuto una variazione media statisticamente significativa di HbA1c pari a -2,5% (SD 1,8), (p < 0,001). La maggior parte (81,8%) dei pazienti persistenti con diabete non controllato ha avuto una diminuzione dell'HbA1c superiore o uguale all'1%.

		Totale (n = 7,653)	**Pre-indice HbA1c ≥ 9% (n = 2,261)**	**Pre-indice HbA1c < 9% (n = 5,392)**	**Valore p**
Pazienti con misurazioni di HbA1c ≥ 1 sia nel periodo pre-indice che in quello post-indice, n (%)		6,042 (79.0)	1,719 (76.0)	4,323 (80.2)	< 0.001
Variazione dell'HbA1c tra l'ultima misurazione dell'HbA1c pre-indice e l'ultima misurazione dell'HbA1c post-indice	Valido n Media (SD)	6,042 -0.8* (1.6)	1,719 -2.1* (2.0)	4,323 -0.3* (1.1)	 < 0.001
Pazienti con diminuzione dell'HbA 1c ≥ 1.0%, n (%)		2,326 (38.5)	1,259 (73.2)	1,067 (24.7)	< 0.001
Giorni dall'ultima misurazione HbA1c pre-indice all'ultima misurazione post-indice HbA1c, media (SD)		321.4 (114.4)	309.5 (117.2)	326.1 (112.9)	< 0.001
Pazienti con ≥ 90 giorni di trattamento continuo con OW sema T2D, n (%)		5,628 (73.5)	1,568 (69.4)	4,060 (75.3)	< 0.001
Tra i pazienti persistenti, la variazione di HbA1c tra l'ultima misurazione di HbA1c pre-indice e l'ultima misurazione di HbA1c post-indice	Valido n Media (SD)	3,748 -1.0* (1.5)	993 -2.5* (1.8)	2,755 -0.5* (1.0)	 < 0.001

Pazienti con diminuzione dell'A1c ≥ 1.0%, n (%)		1,585 (42.3)	812 (81.8)	733 (28.1)	< 0.001
Giorni dalla data indice all'ultima misurazione di HbA1c, media (SD)		251.4 (80.3)	245.1 (81.6)	253.7 (79.7)	0.004

*Tabella 3. Variazioni dell'HbA1c. * Ho: β = 0; p < 0,001. *p < 0.05. *p <0,05, GLP-1 RA, agonisti del recettore del Glucagon-like peptide 1; SGLT-2, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2; DPP-4s, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; TZDs, tiazolidinedione.*

15.4 DISCUSSIONE

I pazienti dello studio hanno registrato una diminuzione media dell'HbA1c dello 0,8%; i pazienti con diabete non controllato hanno registrato una riduzione media maggiore dell'HbA1c rispetto a quelli con diabete controllato. I pazienti persistenti con diabete non controllato hanno avuto una variazione media di HbA1c di -2,5% (SD 1,8). Mentre le linee guida per la prescrizione indicano che ai pazienti dovrebbe essere inizialmente prescritta una dose di 0,25/0,50 mg di OW sema T2D, al 23,7% dei pazienti della popolazione dello studio è stata inizialmente prescritta una dose di 1,0 mg di OW sema T2D. Tuttavia, è possibile che i pazienti abbiano ricevuto inizialmente i loro farmaci attraverso penne campione che non sono state incluse nei dati delle richieste di rimborso, il che potrebbe comportare una classificazione errata della dose indice. Inoltre, molti pazienti di questo studio (40,4%) avevano avuto un'esperienza precedente con i GLP-1 RA prima della prescrizione iniziale di OW sema T2D, il che potrebbe avere un impatto sul comportamento di prescrizione di OW sema T2D. Al 63,5% dei pazienti del gruppo non controllato è stata prescritta una dose di mantenimento di 0,25/0,50 mg. Sebbene alcuni di questi pazienti abbiano raggiunto gli obiettivi glicemici, i risultati dello studio suggeriscono che esiste l'opportunità di migliorare le pratiche di prescrizione

per ottenere un maggiore controllo glicemico. Le linee guida di prescrizione all'epoca di questo studio indicavano che ai pazienti che non avevano raggiunto il controllo glicemico desiderato poteva essere prescritta una dose settimanale di 1,0 mg, [29] e le linee guida aggiornate indicano che ora ai pazienti può essere prescritta anche una dose settimanale di 2,0 mg, se necessario. Sebbene questa analisi non riveli se il diabete non controllato sia correlato alle caratteristiche del paziente o alle pratiche di prescrizione, è probabile che vi sia l'opportunità di migliorare l'attuazione delle migliori pratiche di prescrizione tra tutti i fornitori.

I pazienti di questo studio erano complessi dal punto di vista medico, con una media di 13,6 (SD 6,4) classi diverse di farmaci e 15,5 (SD 7,5) composti diversi. Ciò significa che questi pazienti erano a rischio di eventi avversi e interazioni farmaco-farmaco, complicando la loro assistenza [38]. I pazienti di questo studio sembravano essere nelle fasi più avanzate del T2DM, con l'80,5% che aveva un diabete con complicazioni; i pazienti presentavano anche una serie di condizioni di comorbilità, tra cui disturbi del metabolismo lipidico (88,6%) e ipertensione (85,7%), complicando ulteriormente le decisioni di cura [39]. Nonostante queste sfide, i pazienti di questo studio hanno registrato riduzioni significative dell'HbA1c.

I risultati dello studio dimostrano che l'OW sema T2D è un trattamento efficace nel mondo reale per la gestione del T2DM e si aggiungono ad altri lavori che hanno dimostrato l'efficacia dell'OW sema T2D nel ridurre i valori di HbA1c [28]. Nell'ambito del programma SUSTAIN, l'efficacia di OW sema T2D è stata valutata in sei studi di fase IIIa e in quattro studi di fase IIIb [17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27]. In tutti gli studi SUSTAIN, OW sema T2D 1,0 mg ha dimostrato di ridurre l'HbA1c dell'1,5-1,8%.28 Più recentemente, lo studio SUSTAIN-FORTE ha dimostrato che una dose di 2,0 mg di OW sema T2D può ridurre i valori di HbA1c del 2,1%.27 Il presente studio dimostra che l'OW sema T2D riduce i valori di HbA1c anche quando viene utilizzato nella pratica clinica al di fuori de-

gli studi clinici. Questo risultato è in linea con altri studi RWE [33, 40,41,42,43,44,45,46,47,48]. In uno studio britannico, i pazienti a cui è stata prescritta la semaglutide hanno mostrato una riduzione dell'HbA1c in tutti i sottogruppi [41]. Nel presente studio, i pazienti che avevano un T2DM non controllato prima di iniziare la terapia con OW sema T2D avevano maggiori probabilità di essere naïve al GLP-1 e presentavano la maggiore variazione di HbA1c. Questo è anche in linea con lo studio del Regno Unito, che ha rilevato che i pazienti naïve al GLP-1 RA avevano la maggiore riduzione di HbA1c [41]. Hansen et al. hanno anche condotto una valutazione real-world di pazienti a cui è stato prescritto l'OW sema T2D in un ambulatorio e hanno trovato risultati simili a quelli riportati negli studi clinici [42]. Altri studi real-world condotti negli Stati Uniti hanno riscontrato in modo simile che l'OW sema T2DM ha ridotto significativamente l'HbA1c nei pazienti dello studio e che i pazienti persistenti hanno avuto riduzioni maggiori di HbA1c rispetto al campione complessivo dello studio [33]. Come nel presente studio, Visaria et al. hanno riscontrato una riduzione complessiva dell'HbA1c pari a -0,9% e hanno riscontrato che i pazienti con un'HbA1c preindice più elevata hanno avuto maggiori riduzioni dell'HbA1c [33]. I risultati del presente studio, che mostrano una maggiore variazione dell'HbA1c tra i pazienti persistenti, sono in linea con questi dati statunitensi, fornendo ulteriori prove dell'efficacia di OW sema T2D nel ridurre l'HbA1c nel mondo reale. Questo studio ha diverse limitazioni. È stato condotto in un'ampia popolazione di assistenza gestita negli Stati Uniti e potrebbe non essere rappresentativo di tutti i pazienti con T2DM. I dati sull'uso dei farmaci sono stati ricavati dalle richieste di rimborso delle farmacie e i pazienti potrebbero non aver assunto i loro farmaci come indicato. I farmaci acquistati come campioni del medico o tramite coupon o programmi di sconto non vengono rilevati nei dati delle richieste di rimborso e non sono stati inclusi in questo studio. I dati di laboratorio non erano disponibili per tutti i pazienti; sono stati esclusi i pazienti che non avevano registrato un valore di HbA1c pre-indice. La variazione di HbA1c

prima e dopo l'indice è stata misurata solo tra i pazienti che avevano almeno un valore di HbA1c prima dell'indice e almeno uno dopo. I pazienti che iniziano l'OW sema T2D potrebbero averlo fatto a causa del peggioramento del diabete e dell'HbA1c elevata; di conseguenza, parte della riduzione dell'HbA1c osservata potrebbe essere una regressione alla media. I dati relativi ai determinanti sociali della salute dei pazienti e ad altri fattori che influenzano l'equità sanitaria o l'accesso alle cure non erano disponibili attraverso le richieste di rimborso. Infine, questo studio si è concluso nel 2020 e non incorpora dati più recenti.

15.5 CONCLUSIONI

L'OW sema T2D è un trattamento efficace per il T2DM nel mondo reale (riduzione di HbA1c di -0,8%), soprattutto per i pazienti con diabete non controllato (riduzione di HbA1c di -2,1%). Questi risultati illustrano il beneficio dell'OW sema T2D nel mondo reale. I risultati dello studio indicano che esiste l'opportunità di migliorare il comportamento prescrittivo relativo alla dose di mantenimento, per allinearsi meglio alle migliori pratiche e ottenere un maggiore controllo glicemico tra i pazienti. Il lavoro futuro dovrebbe basarsi su questi dati, utilizzando dati più recenti e incorporando importanti dati sui determinanti sociali della salute. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere la relazione tra i modelli di prescrizione, la specializzazione del fornitore, l'aumento della dose e i valori di HbA1c.

LE FONTI DI QUESTO NUMERO

JOURNAL OF THE ENDOCRINE SOCIETY

Journal of the Endocrine Society fornisce la pubblicazione rapida e ad accesso libero di un'ampia gamma di contenuti relativi all'endocrinologia, tra cui ricerca di base, traslazionale e clinica, linee guida per la pratica clinica, mini-recensioni, editoriali, prospettive e dichiarazioni della Endocrine Society. Sono inoltre presenti immagini, casi clinici e articoli su database e metodi. Gli articoli sono sottoposti a una peer review semplificata e vengono forniti con metriche a livello di articolo.

JOURNAL OF DIABETES & METABOLIC DISORDERS

Journal of Diabetes & Metabolic Disorders è una rivista peer-reviewed che pubblica articoli clinici e traslazionali originali e recensioni nel campo dell'endocrinologia e fornisce un forum di dibattito della massima qualità su questi temi. Gli argomenti di interesse includono, ma non sono limitati a, diabete, disordini lipidici, disordini metabolici, osteoporosi, pratiche interdisciplinari in endocrinologia, rischio cardiovascolare e metabolico, ricerca sull'invecchiamento, obesità, medicina tradizionale, ricerca psicosomatica, medicina comportamentale, etica e metodi basati sull'evidenza pratica.

BRAIN SCIENCES

Brain Sciences è una rivista scientifica sottoposta a peer review che pubblica articoli originali, recensioni critiche, note di ricerca e brevi comunicazioni nelle aree delle neuroscienze. L'ambito delle scienze del cervello comprende: - Neuroscienze

cognitive - Neuroscienze cliniche - Neuroscienze dello sviluppo - Neuroscienze dei sistemi - Neuroscienze molecolari e cellulari - Ingegneria neurale - Neuroscienze teoriche e computazionali - Neuroimaging - Neurolinguistica - Neuroglia.

JOURNAL OF OBESITY

Journal of Obesity è una rivista ad accesso aperto che si concentra su argomenti quali obesità, metabolismo dei lipidi, sindrome metabolica, diabete, obesità pediatrica, genetica, nutrizione e disturbi alimentari, esercizio fisico e fisiologia umana, controllo del peso e rischi associati all'obesità. Come parte della serie Forward di Wiley, questa rivista offre un'esperienza di pubblicazione semplificata e rapida con una forte enfasi sull'integrità. Gli autori ricevono supporto pratico per massimizzare la portata e la rilevabilità del loro lavoro.

BIOMEDICINES

Biomedicines è una rivista internazionale, peer-reviewed e ad accesso aperto sulla biomedicina pubblicata mensilmente online da MDPI e dedicata a tutti gli aspetti della ricerca sulla salute umana e sulle malattie, sulla scoperta e la caratterizzazione di nuovi bersagli terapeutici, strategie terapeutiche e ricerca di biomedicine, prodotti farmaceutici e prodotti biofarmaceutici guidati dalla natura.

DIABETOLOGY & METABOLIC SYNDROME

Diabetology & Metabolic Syndrome pubblica articoli su tutti gli aspetti della fisiopatologia del diabete e della sindrome metabolica. Dando spazio a materiale originale che esplora qualsiasi area della ricerca di laboratorio, animale o clinica sul diabete e sulla sindrome metabolica, la rivista offre un forum altamente

visibile per nuove intuizioni e discussioni su questioni importanti per la comunità interessata. La rivista mira ad aiutare gli operatori sanitari a migliorare la gestione delle persone affette da queste sindromi aumentando la conoscenza e stimolando la ricerca sul campo.

ECLINICALMEDICINE

eClinicalMedicine copre la ricerca clinica in tutte le specialità mediche: dalla diagnosi al trattamento, dalla prevenzione alle cure palliative, dalla promozione della salute alla politica sanitaria e all'equità. Il nostro scopo è aiutare gli operatori sanitari in prima linea ad affrontare le complesse e rapide transizioni sanitarie che le società di tutto il mondo devono affrontare; aspiriamo a fungere da catalizzatore per ripensare e riformulare il futuro della salute e dell'assistenza sanitaria con l'obiettivo finale di rafforzare i sistemi sanitari come istituzioni fondamentali.

CLINICAL CARDIOLOGY

Clinical Cardiology fornisce un forum Gold Open Access per la pubblicazione di ricerche cliniche originali, nonché brevi revisioni di questioni diagnostiche e terapeutiche in medicina cardiovascolare e chirurgia cardiovascolare. La rivista include indagini cliniche, recensioni, editoriali e commenti indipendenti e contenuti bonus solo online. La rivista pubblica anche supplementi, tavole rotonde di esperti, revisioni cliniche sponsorizzate, progetti di studi clinici, qualità e risultati.

FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY

Frontiers in Endocrinology pubblica ricerche rigorosamente sottoposte a revisione paritaria, dalla comunicazione molecolare e cellulare di base alla cura clinica, facendo avanzare la nostra

comprensione del sistema endocrino e portando a nuove terapie per alcuni dei problemi sanitari più diffusi come l'obesità, il diabete, la riproduzione e l'invecchiamento. Questa rivista multidisciplinare ad accesso aperto è in prima linea nella diffusione e comunicazione della conoscenza scientifica e delle scoperte di grande impatto a ricercatori, accademici, medici e al pubblico di tutto il mondo.

CANCERS

Cancers è una rivista internazionale di oncologia ad accesso aperto sottoposta a revisione paritaria. Pubblica tipi di articoli tra cui documenti di ricerca, recensioni, editoriali, comunicazioni ecc. Il nostro obiettivo è incoraggiare gli scienziati a pubblicare i loro risultati sperimentali e teorici nel modo più dettagliato possibile. È necessario fornire tutti i dettagli sperimentali in modo che i risultati possano essere riprodotti. C'è, inoltre, una caratteristica unica di questa rivista: accettiamo studi che mostrano risultati significativi ma negativi.

MEDICINE®

Medicine® è una pubblicazione ad accesso aperto, che fornisce agli autori la pubblicazione continua di ricerche originali in un ampio spettro di discipline e sottospecialità medico scientifiche. Il processo di revisione di Medicine® enfatizza la validità scientifica, tecnica ed etica delle proposte. La novità o il potenziale di impatto non vengono considerati durante la valutazione o l'aggiudicazione del manoscritto.

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES

L'International Journal of Molecular Sciences offre un forum avanzato per gli studi molecolari in biologia e chimica, con una

forte enfasi sulla biologia molecolare e sulla medicina molecolare. Il nostro obiettivo è fornire una rigorosa revisione tra pari e consentire la rapida pubblicazione di ricerche all'avanguardia per educare e ispirare la comunità scientifica in tutto il mondo. Incoraggiamo gli scienziati a pubblicare i loro risultati sperimentali, teorici e computazionali nel modo più dettagliato possibile, in una sezione regolare o in un numero speciale.

JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Il Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism è la principale rivista peer-reviewed a livello mondiale per la ricerca clinica endocrina e revisioni all'avanguardia della pratica clinica. Ogni numero fornisce la copertura più recente e approfondita dei nuovi sviluppi che migliorano la nostra comprensione, diagnosi e trattamento dei disturbi endocrini e metabolici. Gli aspetti ricorrenti di particolare interesse per i consulenti endocrini includono studi clinici, revisioni cliniche, linee guida sulla pratica clinica, seminari su casi clinici e controversie in endocrinologia clinica, nonché rapporti originali sui più importanti progressi nella ricerca endocrina e metabolica orientata al paziente.

NATURE COMMUNICATIONS

La rivista è nata con lo scopo di pubblicare "articoli rigorosi e completi che rappresentano progressi significativi per gli specialisti di ciascun campo", nonché di servire le comunità che non hanno una sede dedicata nella famiglia Nature o i ricercatori che cercano la pubblicazione in un ampio giornale. Un altro principio fondante è stato quello di offrire una piattaforma per lavori multidisciplinari, dato che "il numero di riviste di ricerca primaria veramente multidisciplinari si può contare sulle dita di una mano". Desideriamo continuare a soddisfare tali esigenze di autori e lettori.

CUREUS

Cureus è una rivista medica multispecialistica ad accesso aperto, solo online, pubblicata da Springer Nature. Cureus è uno dei firmatari della Dichiarazione sulla valutazione della ricerca (DORA), che sottolinea il continuo miglioramento del modo in cui vengono valutati i ricercatori e i risultati della ricerca accademica. Pur riconoscendo che il Journal Impact Factor ha valore per molti, ci concentriamo invece su parametri a livello di articolo come letture, download e citazioni come un modo per democratizzare ulteriormente il modello di rivista medica ad accesso aperto.