



Semaglutide

Agostino Milluzzo¹ · Laura Sciacca¹

Accettato: 1 novembre 2021 / Pubblicato online: 8 marzo 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Introduzione

Nell'ottica di un approccio terapeutico multifattoriale al paziente con diabete mellito tipo 2 (DM2), mirato non solo al compenso glicemico ma alla riduzione del rischio cardiovascolare, gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) sono molecole di primissima scelta e dagli indubbi vantaggi. Tra essi si annoverano molecole a breve (*short-acting*) e lunga durata d'azione (*long-acting*) (Tabella 1). I GLP-1 RA modulano il rilascio di insulina e glucagone in maniera glucosio-dipendente, con bassissimo rischio, quindi, di ipoglicemia. Inoltre, inducono sazietà, riducono il peso corporeo, migliorano lipidi e pressione arteriosa e, aspetto fondamentale, riducono il rischio cardio-vascolare (CV) e renale. L'effetto collaterale più comune, ovvero la nausea, è presente in una piccola percentuale di soggetti ed è, nella maggioranza dei casi, controllabile e reversibile.

Semaglutide è, in ordine temporale, l'ultimo GLP-1 RA approvato per il trattamento del DM2. Inizialmente disponibile in formulazione sottocute (s.c.) *long-acting* (somministrazione settimanale), da aprile 2020 è in commercio in Europa semaglutide orale giornaliera – primo GLP-1 RA con formulazione orale – valida opzione per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti meno inclini alle iniezioni (Tabella 1).

Effetto su emoglobina glicosilata (HbA1c), profilo lipidico e pressione arteriosa

I GLP-1 RA sono la classe di farmaci per il diabete con maggiore efficacia sulla riduzione dell'HbA1c (escludendo la ben nota efficacia dell'insulina). Tale effetto è più marcato

per i composti *long- vs short-acting* e raggiunge il massimo effetto con semaglutide s.c. che, al dosaggio di 1 mg a settimana, determina negli studi di confronto una riduzione di HbA1c di 1,8 vs 1,2–1,4% degli altri GLP-1 RA *long-acting* s.c. e 1,1% di semaglutide orale (Fig. 1) [1, 2].

La riduzione del rischio CV correlata ai GLP-1 RA è in parte spiegata dall'effetto su lipidi e pressione arteriosa. In particolare, semaglutide settimanale, al dosaggio di 1 mg, ha dimostrato, in un trial randomizzato controllato crossover effettuato su 30 soggetti obesi non affetti da diabete, una significativa riduzione, dopo 12 settimane di trattamento, dell'assetto lipidico a digiuno (colesterolo totale, HDL, trigliceridi, VLDL) e post-prandiale (trigliceridi, VLDL, ApoB-48) [3]. Gli stessi autori hanno osservato un simile miglioramento del profilo lipidico, in un trial successivo, dal disegno speculare al precedente, che ha invece arruolato 15 soggetti con DM2 trattati con semaglutide orale (14 mg/die) [4]. Tale effetto sul metabolismo lipidico, in particolare sulla lipemia post-prandiale, sembrerebbe correlarsi al rallentato svuotamento gastrico indotto da tali farmaci.

Semaglutide, in linea a quanto osservato per lira- e dulaglutide, riduce i livelli di pressione arteriosa. Negli studi SUSTAIN 6 e PIONEER 6, semaglutide, sia nella modalità s.c. che orale, determinava una riduzione media della pressione sistolica di 2,6 mmHg [5, 6]. Tali effetti sulla pressione arteriosa, sembrerebbero indipendenti dalla perdita di peso e si esplicano attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia arteriosa e l'aumento della natriuresi mediata dai peptidi natriuretici atriali.

Effetto sul peso corporeo

La riduzione di almeno il 5% del peso corporeo è fortemente raccomandata nei soggetti con DM2 in sovrappeso e obesi, e rappresenta la linea “zero” dell'approccio terapeutico a tutti i pazienti affetti da “diabesità” per i dimostrati benefici metabolici e CV.

Semaglutide sembra essere il GLP-1 RA con maggiore efficacia sul decremento ponderale. Negli studi di confron-

Proposto da L. Sciacca.

✉ L. Sciacca
lsciacca@unict.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Tabella 1 Caratteristiche delle molecole della classe dei GLP-1 RA disponibili in Italia. *GLP-1 RA*, Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist; *EMA*, Agenzia Europea per i Medicinali; *Da*, Dalton; *B.I.D.*, bis in die; *RP*, rilascio prolungato

Molecola	Nome commerciale (anno approvazione EMA)	Via di somministrazione	Peso molecolare (Da)	Durata di azione	Emivita di eliminazione	Posologia	Modalità di somministrazione
<i>Somministrazione giornaliera</i>							
Exenatide B.I.D.	Byetta (2006)	s.c.	4186,6	Breve	3–4 ore	30 giorni: 5 µg dopo: 10 µg	Due volte al dì, entro 60 minuti dalla colazione e cena
Liraglutide	Victoza (2009)	s.c.	3751,2	Lunga	12–14 ore	7 giorni: 0,6 mg dopo: 1,2 o 1,8 mg	Una volta al dì, preferibilmente allo stesso orario, indipendentemente dai pasti
Lixisenatide	Lyxumia (2013)	s.c.	4858,5	Breve	2–3 ore	14 giorni: 10 µg dopo: 20 µg	Una volta al dì, entro 60 minuti da qualsiasi pasto, preferibilmente lo stesso pasto
Semaglutide	Rybelsus (2020)	per os	4113,6	Lunga	6–7 giorni	30 giorni: 3 mg dopo: 7 o 14 mg	Una volta al dì, a stomaco vuoto, a qualsiasi orario, attendendo almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o assumere altri medicinali
<i>Somministrazione settimanale</i>							
Exenatide RP	Bydureon (2012)	s.c.	4186,6	Lunga	3–4 ore	2 mg	Una volta a settimana, a qualsiasi orario, indipendentemente dai pasti
Dulaglutide	Trulicity (2014)	s.c.	59670,6	Lunga	5–6 giorni	0,75 mg o 1,5 mg	Una volta a settimana, a qualsiasi orario, indipendentemente dai pasti
Semaglutide	Ozempic (2018)	s.c.	4113,6	Lunga	6–7 giorni	30 giorni: 0,25 mg dopo: 0,5 o 1 mg	Una volta a settimana, a qualsiasi orario, indipendentemente dai pasti

Fig. 1 Riduzione media dell'HbA1c osservata in studi clinici di confronto tra le differenti molecole della classe dei GLP-1 RA. *HbA1c*, emoglobina glicosilata; *s.c.*, sottocute; *RP*, rilascio prolungato; *B.I.D.*, bis in die

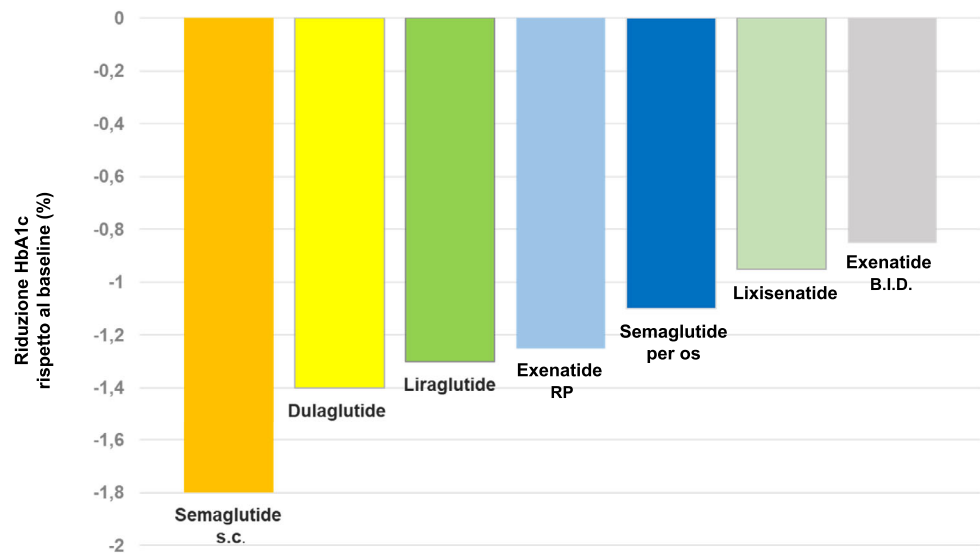
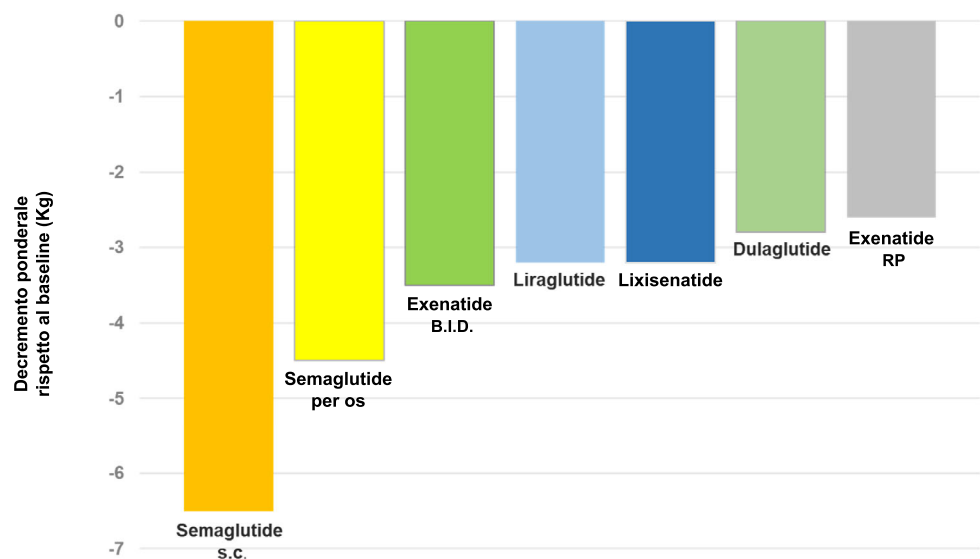


Fig. 2 Riduzione media del peso corporeo osservata in studi clinici di confronto tra le differenti molecole della classe dei GLP-1 RA. *s.c.*, sottocute; *B.I.D.*, bis in die; *RP*, rilascio prolungato



to, in soggetti diabetici, semaglutide s.c. settimanale, al dosaggio massimale di 1 mg, riduceva il peso corporeo di circa 6,5 Kg, mentre per la formulazione orale la riduzione era di circa 4,5 Kg (Fig. 2) [1, 7]. Gli altri GLP-1RA determinano un decremento ponderale minore (2,5–3,5 Kg), in ordine decrescente: exenatide *short-acting*, lira- e lixisenatide, dulaglutide ed exenatide *long-acting* (Fig. 2) [1, 7].

Gli effetti incoraggianti sulla riduzione del peso corporeo hanno portato a testare semaglutide in soggetti obesi non diabetici. Dopo 60 settimane di trattamento con semaglutide 2,4 mg/settimana s.c., si è ottenuto un decremento ponderale medio, rispetto al baseline, del 14,9% (15,3 Kg), con una perdita di almeno il 15% del peso corporeo nella metà dei soggetti [8]. La riduzione di peso indotta dai GLP-1 RA è in gran parte mediata da effetti centrali che si traducono in un maggior controllo dell'introito alimentare.

Effetto cardiovascolare, renale e oculare

Lo studio SUSTAIN 6 ha valutato la non inferiorità di semaglutide s.c., rispetto al placebo, sull'incidenza dei *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) in 3297 soggetti con DM2, l'83% dei quali con malattia CV o renale nota [5]. Semaglutide ha ridotto significativamente sia l'incidenza di MACE (HR 0,74, $p < 0,001$ non inferiorità, $p = 0,02$ superiorità), diminuendo soprattutto l'evenienza di ictus non fatale, che il tasso di progressione o nuova insorgenza di nefropatia, agendo soprattutto sull'albuminuria (HR 0,64, $p = 0,005$). L'aumento del rischio di complicanze retiniche (HR 1,76, $p = 0,02$), quasi esclusivo dei soggetti con retinopatia preesistente, e probabilmente determinato dal rapido miglioramento del compenso glicemico, suggerisce un cauto utilizzo di semaglutide in soggetti con retinopatia [5]. Nello studio PIONEER 6 semaglutide orale, rispetto al placebo, ha

dimostrato la non inferiorità (HR 0,79, $p < 0,001$) ma non la superiorità ($p = 0,17$) sul rischio di incidenza di MACE [6].

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili indicano che semaglutide s.c. è il GLP-1 RA con maggiore impatto sulla riduzione di HbA1c e peso corporeo. I risultati sulla perdita di peso fanno intravedere un potenziale utilizzo nei soggetti obesi anche se non diabetici. In tale popolazione è in corso lo studio SELECT (ClinicalTrials.gov NCT03574597) che sta valutando l'efficacia di semaglutide s.c. sulla prevenzione dei MACE.

La protezione CV e renale di semaglutide è stata, ad oggi, dimostrata soprattutto in soggetti ad alto rischio CV, in prevenzione secondaria e relativamente alla formulazione s.c. settimanale. Sono in corso gli studi SOUL (ClinicalTrials.gov NCT 03914326) e FLOW (ClinicalTrials.gov NCT03819153) che forniranno ulteriori indicazioni, rispettivamente, sull'effetto di semaglutide orale sul rischio CV e di semaglutide s.c. sulla progressione del danno renale.

Lo studio FOCUS (ClinicalTrials.gov NCT03811561) sta, invece, approfondendo la relazione tra retinopatia e semaglutide s.c. emersa nello studio SUSTAIN 6.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Agostino Milluzzo e Laura Sciacca dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non hanno richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long

as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al (2021) GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 46:101102
2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al (2018) Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:275–286
3. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A et al (2018) Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 20(3):610–619
4. Dahl K, Brooks A, Almazedi F et al (2021) Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 23(7):1594–1603
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–1844
6. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381:841–851
7. Gallwitz B, Giorgino F (2021) Clinical perspectives on the use of subcutaneous and oral formulations of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:645507
8. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S et al (STEP 1 Study Group) (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384(11):989

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.