

12. febbraio

## Tutto è il contrario di tutto: possibili “side effects” degli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone

*Il divino è ciò in cui gli opposti coesistono:  
tutto e il contrario di tutto; la bellezza e l'orrore;  
l'odio e l'amore. È tutto lì. Non c'è dualità.*

Tiziano Terzani

La scienza e gli effetti collaterali dietro i farmaci dimagranti semaglutide medicinali a base di semaglutide possono aiutare le persone obese o in sovrappeso a perdere peso rapidamente, ma sono stati anche collegati a effetti collaterali come perdita di capelli e possibili pensieri suicidi

**Ozempic** e **Wegovy** sono marchi del farmaco semaglutide.



Molti paesi hanno approvato **Wegovy** per la perdita di peso nelle persone obese o in sovrappeso e **Ozempic** per le persone con diabete di tipo 2 .

### Come funzionano questi farmaci?

Farmaci come semaglutide imitano le azioni di un ormone chiamato peptide-1 simile al glucagone o GLP-1. Questi cosiddetti analoghi del GLP-1 hanno diversi effetti, tra cui rallentare lo svuotamento dello stomaco, agire sul cervello per ridurre l'appetito e aumentare il rilascio di insulina, che aiuta a regolare i livelli di zucchero nel sangue. Per più di un decennio, gli analoghi del GLP-1 sono stati utilizzati per aiutare le persone con diabete di tipo 2 a controllare il livello di zucchero nel sangue e alcuni utenti hanno riscontrato una modesta perdita di peso. Questi farmaci potenziano un sistema già esistente all'interno del corpo umano, il cui ruolo è quello di sopprimere l'appetito dopo l'ingestione di un pasto.

### Perché stanno facendo notizia adesso?

Gli analoghi del GLP-1 hanno iniziato a essere prescritti per la perdita di peso nelle persone senza diabete di tipo 2. Sono diventati disponibili anche in formulazioni più potenti e più facili da usare. Inizialmente gli analoghi del GLP-1 erano stati approvati per l'uso a una dose inferiore e dovevano essere somministrati tramite iniezioni due volte al giorno. Nelle formulazioni più recenti si tratta di iniezioni una volta settimanali, con la dose completa di **Wegovy** pari a 2,4 milligrammi per la perdita di peso e Ozempic utilizzato a una dose massima di 2 milligrammi per il diabete di tipo 2.

### Quanto sono ampiamente disponibili?

Nel 2021, **Wegovy** è stato approvato per la perdita di peso in diversi paesi, tra cui Stati Uniti e Canada. Gli elogi di alcuni utenti famosi gli hanno portato un'ampia pubblicità. Problemi di produzione hanno fatto sì che il suo produttore, Novo Nordisk, avesse difficoltà a soddisfare la domanda globale, quindi alcuni medici hanno iniziato a prescrivere Ozempic, che era stato approvato per le persone con diabete di tipo 2 in alcuni paesi diversi anni prima. Ciò ha portato a carenze per le persone che ne avevano bisogno per il controllo del diabete.

Nel Regno Unito, Wegovy è stato approvato nel 2021, ma ha ottenuto il consenso dell'ente inglese per le linee guida mediche,



il **National Institute for Health and Care Excellence**, solo nel marzo 2023, quando ha affermato che il farmaco dovrebbe essere somministrato dalle cliniche per la perdita di peso all'interno del servizio sanitario nazionale del paese. Si prevede che **Wegovy** sarà disponibile nel Regno Unito quest'anno, mentre Ozempic è disponibile per il diabete di tipo 2 dal 2019.

Nel giugno 2023, il governo del Regno Unito ha annunciato l'introduzione di un progetto pilota di due anni che offre alle persone affette da obesità l'accesso a nuovi farmaci, come Wegovy, al di fuori del contesto ospedaliero.

### Quanto sono efficaci?

Molto. È un cliché, ma i medici dell'obesità parlano di un cambiamento di paradigma nel campo della gestione dell'obesità. In precedenza, una perdita di circa il 5% del peso corporeo sarebbe stata considerata un buon risultato per qualsiasi intervento di perdita di peso al di fuori della chirurgia dello stomaco ed è considerata un punto di riferimento negli studi sui farmaci per l'obesità. **Wegovy** porta ad una riduzione del peso corporeo di circa il 15% in un anno, se combinato con l'esercizio fisico e un'alimentazione sana.

In effetti, alcune persone sembrano ritenere che gli analoghi del GLP-1 li abbiano resi troppo magri, come si riflette nell'aumento dei termini di ricerca "faccia Ozempic" e "culo Ozempic".



"Ozempic non fa nulla di specifico sulla pelle", afferma **Alexander Miras dell'Ulster University, Regno Unito**. È la perdita di peso che causa questi effetti

collaterali apparenti, con risultati simili che spesso si verificano anche dopo un intervento chirurgico per la perdita di peso, dice.

### I farmaci hanno effetti collaterali?

Gli effetti collaterali possono essere lievi, come nausea, stitichezza e diarrea , che tendono a verificarsi man mano che le persone si abituano al farmaco. Gli effetti collaterali più preoccupanti includono l'infiammazione del pancreas , anche se questo è relativamente raro.

### Che ne dici della caduta dei capelli?

Alcuni utilizzatori di semaglutide hanno segnalato la perdita dei capelli. Questo a volte si osserva anche dopo una significativa perdita di peso dovuta ad altre cause, come un intervento chirurgico allo stomaco. Si ritiene che la caduta dei capelli a seguito di un intervento chirurgico per la perdita di peso sia dovuta allo stress fisiologico del corpo che fa sì che un numero maggiore di follicoli piliferi entri nella fase di "riposo", che porta alla caduta dei capelli pochi mesi dopo. La perdita di peso si ferma quando la perdita di peso si stabilizza, ma non sempre i capelli ricrescono,

### Questi farmaci provocano pensieri suicidi?

Gli analoghi del GLP-1 – come Ozempic e Wegovy – sono oggetto di indagine da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) dopo recenti segnalazioni secondo cui potrebbero causare pensieri suicidi o autolesionistici. Ciò è avvenuto dopo che l'autorità sanitaria islandese ha ricevuto tre segnalazioni di questo tipo riguardanti semaglutide e un altro farmaco chiamato **liraglutide**, che è un precedente analogo del GLP-1.

L'EMA afferma che sta analizzando circa 150 segnalazioni di possibili casi di autolesionismo e pensieri suicidi . Ciò non significa però che i medicinali abbiano causato questi effetti, ma solo che le persone hanno riferito di queste esperienze dopo aver iniziato ad assumerli.



"È necessario ulteriore lavoro per determinare se esiste un nesso causale", afferma **Michael Schwartz** dell'Università di Washington a Seattle.

Un portavoce di Novo Nordisk, il produttore di **liraglutide** e dei farmaci semaglutide Ozempic e Wegovy, ha dichiarato a New Scientist : *"Gli agonisti del recettore GLP-1 sono stati usati per trattare il diabete di tipo 2 da più di 15 anni e per il trattamento dell'obesità da otto anni. I dati sulla sicurezza raccolti da ampi programmi di studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing non hanno dimostrato un'associazione causale tra semaglutide o liraglutide e pensieri suicidi e autolesionistici"*.

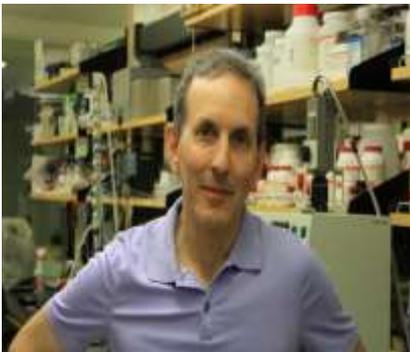
### Questi farmaci aiutano con le dipendenze?

Forse. Ci sono state molte segnalazioni aneddotiche di persone che assumono questi medicinali per il diabete o per il controllo del peso che hanno perso la voglia di bere alcolici o hanno visto il declino di altre abitudini che potrebbero essere descritte come “**dipendenze comportamentali**”, **come lo shopping compulsivo**.



Ciò è supportato dalla ricerca sugli animali che ha scoperto che gli analoghi del GLP-1 riducono il consumo di alcol e droghe che creano dipendenza. Un piccolo studio condotto su persone ha suggerito un effetto simile da parte di un **analogo del GLP-1 chiamato exenatide**, che riduceva il consumo eccessivo di alcol, ma solo nelle persone obese .

La spiegazione potrebbe essere collegata al modo in cui i farmaci agiscono sul cervello per ridurre il desiderio di cibo, ma il meccanismo esatto non è chiaro.



Siamo solo all'inizio della comprensione di come questi trattamenti potrebbero aiutare le persone con dipendenza da alcol e droghe, afferma **Daniel Drucker del Sinai Health di Toronto, Canada**. *"I dati degli studi clinici non sono ancora arrivati a suffragare gli aneddoti."*

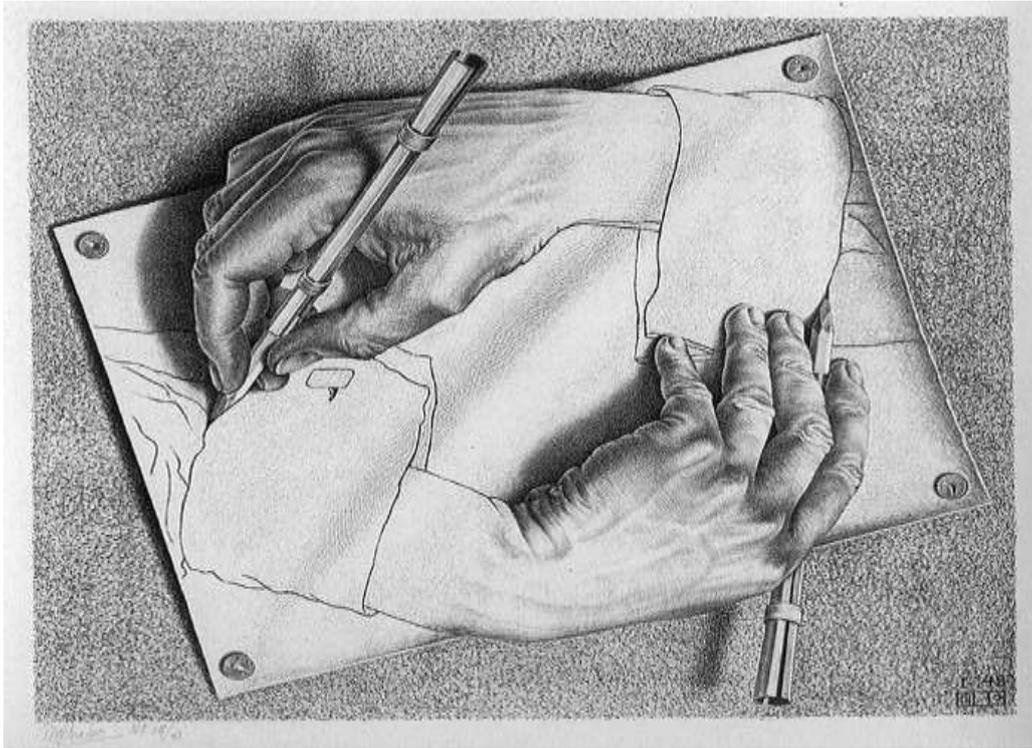
### **Cosa succede al peso di un utente a lungo termine?**

Lo studio più lungo di **Wegovy** è durato due anni e ha riscontrato che il peso delle persone si è sostanzialmente stabilizzato nel secondo anno .

Nella maggior parte dei paesi, **Wegovy** è stato approvato per l'uso per due anni, ma se le persone interrompono l'assunzione del farmaco, generalmente riacquistano il peso perso: due terzi dopo un anno, secondo uno studio .

La perdita di peso è sostenuta solo finché viene assunto il farmaco perché non appena si interrompe il farmaco, tutti quei processi fisiologici che cercano di ripristinare il peso corporeo si riattivano

Ciò suggerisce che dopo due anni di utilizzo, i consumatori chiederanno ai medici di continuare a prescrivere il farmaco “off label **Ozempic** può essere prescritto a lungo termine per il diabete di tipo 2 perché la condizione dura solitamente tutta la vita.



Team A: Anna Miller, RN • Brendan Joyce  
Team B: Kersten Bartelt, RN • Joe Deckert, PhD



un COSMOS STUDY condotto da due team differenti

*Team A: Anna Miller, RN • Brendan Joyce*

*Team B: Kersten Bartelt, RN • Joe Deckert, PhD*

**Most GLP-1 Medications Correlated with  
a Lower Likelihood of Anxiety and Depression Diagnoses**

Secondo un nuovo studio, i pazienti che assumono Ozempic, Mounjaro e Wegovy hanno meno probabilità di essere diagnosticati con ansia o depressione rispetto a quelli che non ricevono i popolari farmaci per il diabete e la perdita di peso .

Una revisione di oltre 4 milioni di cartelle cliniche condotta da Epic Research ha rilevato che i pazienti diabetici hanno meno probabilità di soffrire di ansia se assumono qualsiasi agonista del recettore del peptide-1 simile al glucagone.

I ricercatori hanno analizzato cinque diversi GLP-1:

**tirzepatide (Mounjaro, Zepbound,  
semaglutide (Ozempic, Wegovy, Rybelsus)  
dulaglutide (Trulicity)  
liraglutide (Saxenda, Victoza)  
exenatide (Byetta, Bydureon)**

I pazienti che assumevano GLP-1 per la perdita di peso sono stati confrontati con quelli che ricevevano un altro tipo di farmaco per la perdita di peso, e i pazienti diabetici sono stati confrontati con persone che non assumevano GLP-1.

**Tra i pazienti non diabetici, semaglutide era correlato con una minore probabilità di depressione e ansia.**

**Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra coloro che assumevano liraglutide.**

Al momento dello studio, solo le soluzioni di **semaglutide** e **liraglutide** erano approvate per la gestione cronica del peso.

Alla fine del 2023, la FDA ha approvato **Zepbound di Eli Lilly** come un altro GLP-1 per la perdita di peso.

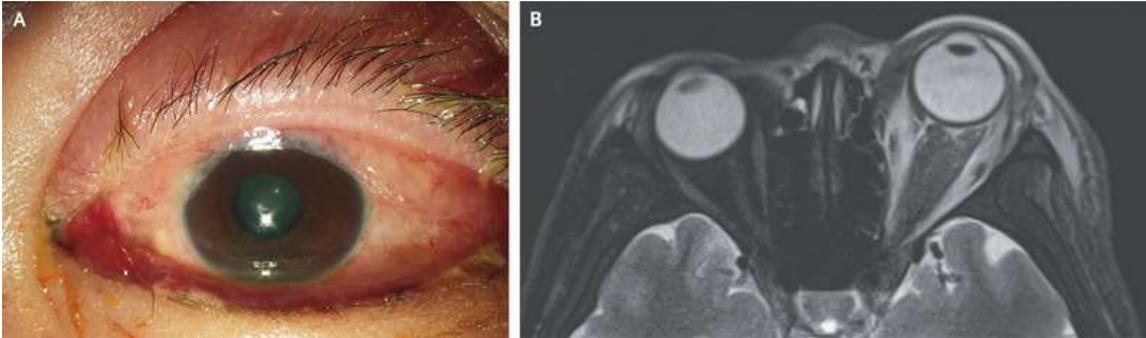
Tra i pazienti diabetici, quelli che assumevano tutti i farmaci **tranne liraglutide** hanno mostrato livelli ridotti di depressione e tutti i farmaci hanno mostrato un effetto positivo sui livelli di ansia. I pazienti diabetici trattati con tirzepatide hanno mostrato i livelli più bassi sia di ansia che di depressione.

Non è chiaro se le diagnosi più basse di depressione e ansia siano dovute ai farmaci, ai risultati della perdita di peso o a entrambi.

La ricerca segue la revisione preliminare della FDA su **un legame tra GLP-1 e un potenziale aumento del rischio di ideazione suicidaria.**

L'agenzia ha affermato di non aver trovato prove ma di continuare a indagare.

## Briefing della settimana



Un uomo di 44 anni si è presentato al pronto soccorso con un'anamnesi di perdita della vista e dolore all'occhio sinistro da 3 giorni. I sintomi erano iniziati dopo che era rimasto svenuto per 3 ore in una posizione che esercitava pressione sull'occhio sinistro; prima di perdere conoscenza, aveva preso farmaci per l'insonnia e aveva consumato alcol.

All'esame obiettivo si riscontrava un relativo difetto pupillare afferente e un'assenza di percezione della luce nell'occhio sinistro. Erano presenti anche proptosi e oftalmoplegia completa dell'occhio sinistro. Un esame del segmento anteriore ha mostrato chemosi emorragica e una pupilla fissa e mediamente dilatata (pannello A).

La pressione intraoculare nell'occhio sinistro era normale. L'esame del fondo oculare ha mostrato uno sbiancamento retinico diffuso, un reperto compatibile con un infarto, e la tomografia a coerenza ottica ha rivelato un edema retinico a tutto spessore. La risonanza magnetica dell'orbita ha mostrato un ingorgo dei muscoli extraoculari e del tessuto orbitale (pannello B).

### Che diagnosi ritieni sia la più probabile ?

È stata fatta diagnosi di **retinopatia ischemica e coroidopatia** dovute a compressione orbitale prolungata.

Storicamente questa condizione è conosciuta come "retinopatia del sabato sera" per la sua associazione con l'uso di alcol e sostanze sedative.

Non c'è consenso sulla gestione della condizione.

Il paziente ha ricevuto un trattamento con glucocorticoidi sistemici ad alte dosi e agenti topici per prevenire l'aumento della pressione intraoculare.; tuttavia, durante il follow-up telefonico 4 mesi dopo la valutazione iniziale, il paziente ha riferito di essere rimasto cieco all'occhio sinistro.

Da.

**Ischemic Retinopathy from Prolonged Orbital Compression**

Yung-Kang Chen and Ching-Lung Chen, M.D.  
N Engl J Med 2024; 390:e14 OI: 10.1056/NEJMicm2309081

**Vedi Video allegato**



[download.htm](#)