

4. Febbraio

Quarantadue buoni motivi per utilizzare farmaci GLP-1

*Durante un incendio nella foresta, mentre tutti fuggivano,
un colibrì volava in senso contrario con una goccia d'acqua nel becco.*

Cosa credi di fare? gli chiese il leone.

Vado a spegnere l'incendio! rispose il piccolo volatile.

Con una goccia d'acqua? disse il leone con un sogghigno di irrisione.

Ed il colibrì, proseguendo il volo, rispose: lo faccio la mia parte!

Favola Africana

dal libricino delle Favole di mio nipote

Diversi anni fa, un farmaco poco conosciuto chiamato Ozempic, precedentemente utilizzato solo per curare il diabete, è emerso come un nuovo promettente farmaco per la gestione del peso. L'approvazione di Ozempic da parte della Food and Drug Administration nel 2021 per il trattamento della perdita di peso ha inaugurato una nuova era per la classe di farmaci denominati agonisti del peptide-1 simile al glucagone, o GLP-1.

Oggi, i farmaci GLP-1, tra cui Wegovy, Mounjaro e Zepbound, sono diventati nomi familiari e strumenti chiave nella lotta contro l'obesità: 1 adulto americano su 8 afferma di aver utilizzato un farmaco GLP-1 e le previsioni indicano che entro il 2030, 1 americano su 10 probabilmente utilizzerà questi farmaci.



Il team della Washington University in S. Lous diretto da **Ziyad Al-Aly** nel report

Xie Y, Choi T, Al-Aly Z.

**Mapping the effectiveness
and risks of GLP-1 receptor agonists.**

Nat Med. 2025 Jan 20. .

ipotizza che i farmaci GLP-1 potrebbero aiutare a curare anche decine di altri disturbi, tra cui problemi cognitivi e problemi di dipendenza..

Lo studio condotto su **oltre 2,4 milioni di persone** che ha valutato i rischi e i benefici dei farmaci GLP-1 in 175 possibili esiti per la salute ed ha dimostrato che questi farmaci **hanno ridotto i rischi di 42 esiti per la salute**, quasi un quarto del totale analizzato. Questi includono disturbi neurocognitivi come il morbo **di Alzheimer e la demenza, disturbi da uso di sostanze e dipendenza, disturbi della coagulazione e diverse altre condizioni.**

Purtroppo, è stato anche rilevato che i farmaci GLP-1 **hanno effetti collaterali significativi e aumentano il rischio di 19 condizioni di salute**, come problemi gastrointestinali, calcoli renali e pancreatite acuta, in cui il pancreas si infiamma e diventa disfunzionale.

Benefici cognitivi

Uno dei benefici per la salute più importanti che abbiamo scoperto è che i farmaci GLP-1 hanno ridotto il rischio di disturbi neurodegenerativi, tra cui il morbo di Alzheimer e la demenza. Questi risultati sono in linea con altre ricerche, tra cui le prove di studi preclinici che mostrano che questi farmaci possono ridurre l'infiammazione nel cervello e migliorare la capacità del cervello di formare e rafforzare connessioni tra le sue cellule, migliorando il modo in cui comunicano tra loro. Questi effetti contribuiscono ad attenuare il declino cognitivo.

Altri due studi chiave hanno dimostrato che i pazienti trattati con un farmaco GLP-1 per il diabete avevano un rischio inferiore di demenza.

Tutti questi studi indicano fortemente un potenziale uso terapeutico dei farmaci GLP-1 nel trattamento del declino cognitivo.

Gli studi randomizzati in corso, il gold standard per la valutazione di nuovi usi dei farmaci, stanno esaminando gli effetti dei farmaci GLP-1 nella malattia di Alzheimer precoce, con risultati attesi più avanti nel 2025.

Frenare la dipendenza e l'ideazione suicidaria

I farmaci GLP-1 hanno anche dimostrato di avere un potenziale nel ridurre i rischi di diversi disturbi da uso di sostanze come quelli che coinvolgono alcol, tabacco, cannabis, oppioidi e stimolanti. Ciò potrebbe essere dovuto alla capacità di questi farmaci di modulare i percorsi di ricompensa, il controllo degli impulsi e i processi infiammatori nel cervello.

L'efficacia dei farmaci GLP-1 nel limitare i comportamenti di dipendenza potrebbe spiegare il loro spettacolare successo nel trattamento dell'obesità, una malattia cronica che molti hanno ipotizzato essere in realtà un disturbo da dipendenza alimentare.

Lo studio ha dimostrato un rischio ridotto di pensieri suicidi e autolesionismo tra le persone che usano farmaci GLP-1. (***Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort***) Questa scoperta è particolarmente significativa dati i precedenti resoconti di pensieri suicidi e autolesionismo nelle persone che usano farmaci GLP-1 (***EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists***)

In risposta a tali resoconti, l'Agenzia europea per i medicinali ha condotto una revisione di tutti i dati disponibili e ha concluso che non vi erano prove di un aumento del rischio di suicidalità nelle persone che usano farmaci GLP-1.

Ora almeno due studi, dimostrano che i farmaci GLP-1 in realtà riducono il rischio di suicidalità. (***Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort***)

Altri vantaggi

Oltre agli effetti ben documentati dei farmaci GLP-1 nella riduzione dei rischi di esiti avversi cardiovascolari e renali, il nostro studio mostra un effetto significativo nella riduzione del rischio di coagulazione del sangue, nonché di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Una scoperta "sconcertante" dello studio del team di San Louis è il rischio ridotto di malattie infettive come polmonite e sepsi. I nostri dati integrano un altro studio recente che è giunto a una

conclusione simile, dimostrando che i farmaci GLP-1 hanno ridotto il rischio di morte cardiovascolare e morte per cause infettive, principalmente COVID-19.

(The Effect of Semaglutide on Mortality and COVID-19–Related Deaths: An Analysis From the SELECT Trial)

Ciò è particolarmente importante poiché il COVID-19 è considerato un fattore di rischio cardiovascolare significativo. È necessario valutare attentamente se i farmaci GLP-1 compensino completamente l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari associato al COVID-19.

I farmaci GLP-1 possono anche essere utili nel trattamento della steatosi epatica e di condizioni che vanno dall'asma alla broncopneumopatia cronica ostruttiva, all'apnea notturna, all'osteoartrite, alla depressione e ai disturbi oculari.

Rischi e sfide

Nonostante il loro ampio potenziale terapeutico, i farmaci GLP-1 non sono esenti da rischi.

Tra gli effetti avversi più comuni associati ai farmaci GLP-1 rientrano i problemi gastrointestinali, quali nausea, vomito, stitichezza e reflusso gastroesofageo.

Lo studio ha inoltre individuato altri rischi, tra cui bassa pressione sanguigna, problemi di sonno, mal di testa, formazione di calcoli renali, malattie della cistifellea e malattie associate ai dotti biliari. È stato anche osservato un aumento dei rischi di infiammazione indotta da farmaci dei reni e del pancreas, entrambe gravi condizioni che possono causare problemi di salute a lungo termine. Questi risultati sottolineano l'importanza di un attento monitoraggio nelle persone che assumono farmaci GLP-1.

Una sfida significativa nell'uso dei farmaci GLP-1 è l'elevata frequenza con cui i pazienti smettono di usarli, spesso a causa del loro costo esorbitante o dell'insorgenza di effetti avversi. L'interruzione può portare a un rapido aumento di peso.

Questo è un problema, perché l'obesità è una malattia cronica. I farmaci GLP-1 forniscono un trattamento efficace ma non affrontano le cause sottostanti dell'obesità e della disfunzione metabolica. Di conseguenza, i farmaci GLP-1 devono essere assunti a lungo termine per mantenere la loro efficacia e prevenire l'aumento di peso di rimbalzo.

Inoltre, rimangono molte domande sull'efficacia a lungo termine e sui rischi di questi farmaci, nonché sulle differenze tra le formulazioni GLP-1. Affrontare queste domande è fondamentale per guidare la pratica clinica.



Un problema con l'analisi è che il team non ha segnalato il numero effettivo di persone colpite da ciascuna condizione, rendendo difficile interpretare i risultati, afferma **Daniel Drucker dell'Università di Toronto**, che ha lavorato con aziende

farmaceutiche per l'obesità. Mentre le riduzioni del rischio in condizioni comuni come infarti e demenza valgono probabilmente la pena di essere prese sul serio, afferma, i collegamenti con condizioni più rare come la pancreatite potrebbero riguardare un numero molto piccolo di casi e quindi rappresentare un rischio minimo per la maggior parte delle persone. Oil team di Al-Aly afferma che il team presenterà numeri di casi specifici in uno studio futuro.