



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

SEMAGLUTIDE: FARMACOLOGIA E REALTÀ CLINICA
ALL'INTERNO DEL MITO CONTEMPORANEO.

Relatore: Prof.ssa Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

La Monica Alessia

Anno Accademico 2025/2026

Indice

1	Introduzione.....	1
2	Gli incretino-mimetici. La semaglutide: meccanismi d'azione e aspetti farmacologici.....	3
	2.1 Ruolo fisiologico delle incretine	3
	2.2 Un nuovo fronte: la semaglutide	5
	2.3 Farmacocinetica della semaglutide	15
3	Formulazione e dosaggi: nuove tecnologie a confronto	19
	3.1 Formulazioni disponibili di semaglutide per il trattamento del diabete di tipo 2	19
	3.2 Formulazioni disponibili di semaglutide per il trattamento dell'obesità	23
	3.3 Nuove formulazioni di semaglutide	25
4	Pleiotropismo ed effetti avversi di semaglutide	28
	4.1 Effetti pleiotropici di semaglutide	28
	4.2 Effetti avversi derivanti dall'impiego di semaglutide.....	35
5	Modalità di prescrizione di semaglutide	42
	5.1 Modalità prescrittive di semaglutide per il trattamento del diabete di tipo 2 e uso off-label di Ozempic ®	42
	5.2 Modalità prescrittive di semaglutide per il trattamento dell'obesità	44
6	“Molecola miracolosa”: mistificazione della semaglutide.....	46
	6.1 Impatto mediatico di semaglutide.....	46
	6.2 Approvvigionamento illegale di semaglutide.....	50
7	Conclusioni	55
8	Bibliografia	57
9	Ringraziamenti	62

Immagini

FIGURA 1: meccanismi di attivazione ed inattivazione del recettore GLP-1 [10].....	6
FIGURA 2: meccanismo d'azione GLP-1 RAs nella regolazione del peso corporeo [14].	11
FIGURA 3: profilo farmacocinetico di semaglutide sottocutanea in soggetti sani [21].	16
FIGURA 4: farmacocinetica della semaglutide orale in condizioni di digiuno [22].....	18
FIGURA 5: "Ozempic face" [48].	41
FIGURA 6: cascata decisionale per la prescrizione di semaglutide [49].	43
FIGURA 7: obesità adolescenziale [53].	45
FIGURA 8: volume di ricerca relativo del termine "Ozempic" da marzo 2018 a dicembre 2022 [55].	47
FIGURA 9: volume di ricerca relativo del termine "Ozempic" da maggio 2021 a febbraio 2023 [55].	47
FIGURA 10: logo identificativo nazionale per la vendita online di medicinali [59].	52
FIGURA 11: prodotto originale e prodotto falsificato [61].	54

Tabelle

TABELLA 1: schema di aumento della dose di Ozempic® [24].	20
TABELLA 2: schema di aumento della dose Wegovy® [30].	25

1 Introduzione

Il diabete rappresenta, ad oggi, una delle principali sfide per la salute pubblica. Secondo i dati riportati nel 2024 dal Ministero della Salute, in Italia i soggetti affetti da diabete di tipo 2 sarebbero quasi 4 milioni, ossia circa il 6% della popolazione, senza contare i soggetti affetti dalla patologia ancora non diagnosticata, che si stimano essere circa 1.5 milione. Il diabete di tipo 1 affligge, invece, circa 300.000 persone (0.5% della popolazione) [1]. Il sistema di sorveglianza PASSI (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) dell'Istituto Superiore di Sanità riporta poi che la prevalenza di diabetici cresce con l'età e interessa maggiormente gli uomini rispetto alle donne, colpendo soprattutto fasce di popolazione svantaggiate per istruzione o condizioni economiche [2].

Tra le forme di diabete più impattanti si ritrova il diabete di tipo 2, conseguente a una ridotta sensibilità all'insulina da parte di fegato, muscolo e tessuto adiposo, con un'insorgenza, nel tempo, anche di una mancata secrezione di insulina da parte del pancreas.

Nonostante la causa che conduce all'insorgenza della patologia sia ancora sconosciuta, è possibile affermare con certezza che il rischio di sviluppo della stessa aumenta con l'avanzare dell'età ed è strettamente legato allo stile di vita, in particolare alla mancanza di attività fisica e alla presenza di obesità.

Oltre a costituire un importante fattore di rischio per il diabete, l'obesità rappresenta, di per sé, un'altra emergenza sanitaria che grava sulla popolazione. L'indice di massa corporea IMC (o BMI, body mass index) è utilizzato per definire le condizioni di sovrappeso ed obesità; l'OMS definisce che un soggetto possa essere ritenuto sovrappeso se l'indice di massa corporea è compreso tra 25 e 29,99 kg/m², mentre si ritiene sia presente una condizione di obesità qualora l'indice di massa corporea sia uguale o superiore a 30 kg/m² [3].

Le cause che conducono allo sviluppo di obesità possono essere molteplici; si tratta, in effetti, di una patologia ad eziologia multifattoriale [4]. A questo livello, i fattori genetici risultano essere solo minimamente impattanti sui casi

totali (rappresentati, ad esempio, da mutazioni nel gene della leptina e del suo recettore, ma anche nel sistema melanocortinico. Sono tuttavia numerosi i geni possibilmente coinvolti nell'insorgenza di obesità). Altri fattori influenti sono comportamentali (assunzione di energia tramite cibo che supera il fabbisogno energetico), metabolici (i soggetti obesi presentano un metabolismo energetico più elevato in proporzione alla massa corporea), legati all'attività fisica e ambientali (cambiamenti nella società ed abitudini poco sane).

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità [5] nel biennio 2023-2024 il 43% degli adulti in Italia è stato in eccesso ponderale: il 33% in sovrappeso, mentre il 10% in stato di obesità. Il rischio di eccesso ponderale aumenta all'avanzare dell'età, in maniera diversa tra uomini e donne, ed in maniera diversa nelle diverse regioni italiane, a seconda anche di condizioni socioeconomiche e livelli di istruzione.

Spostando lo sguardo dall'Italia al mondo, per il diabete si osserva una prevalenza in 537 milioni di adulti, con il diabete di tipo 2 ad interessare oltre il 90% dei casi. In particolare, le aree più colpite sono la Cina, l'India e gli Stati Uniti [6].

Per quanto riguarda l'obesità, la situazione nel mondo risulta essere altrettanto preoccupante: l'Organizzazione Mondiale della Sanità riporta che nel 2022 2.5 miliardi di soggetti in età pari o superiore ai 18 anni fosse sovrappeso, mentre circa il 16% fosse obeso. Inoltre, nel 2024 35 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni sono stati ritenuti sovrappeso, mentre l'8% dei bambini e adolescenti di età compresa tra i 5 e 19 anni sono stati ritenuti obesi, dimostrando come la patologia possa esordire e poi proseguire dai primi anni di vita [7].

In questo quadro complesso si inseriscono diverse iniziative di prevenzione volte contrastare alla radice entrambe le patologie, ma anche diverse possibilità terapeutiche; a questo livello la classe degli incretino-mimetici (tra cui la semaglutide) ha rappresentato una svolta terapeutica, parallelamente portando, però, ad un impatto mediatico e ad un utilizzo incontrollato che ha generato conseguenze importanti nella nostra società.

2 Gli incretino-mimetici. La semaglutide: meccanismi d'azione e aspetti farmacologici

2.1 Ruolo fisiologico delle incretine

La regolazione della glicemia avviene ad opera di due ormoni chiave: insulina e glucagone. L'insulina, sintetizzata nel pancreas dalle cellule β , entra in gioco in presenza di iperglicemia: in queste condizioni, per interazione con i propri recettori localizzati sulle cellule in diversi distretti (muscolo scheletrico, tessuto adiposo, fegato), invia un segnale ai trasportatori del glucosio GLUT-4, che determinano l'ingresso del glucosio nella cellula per produrre di energia. Il glucagone, sintetizzato invece dalle cellule α del pancreas, specularmente svolge la propria azione quando la glicemia va incontro ad abbassamento, andando in particolare a legarsi al proprio recettore sugli epatociti, stimolando la glicogenolisi e la gluconeogenesi.

Non si tratta, tuttavia, delle uniche molecole coinvolte nell'omeostasi glicemica: un ruolo chiave è svolto anche da alcuni fattori intestinali, definiti "incretine". È stato osservato che la secrezione di insulina non è solamente dipendente dai livelli glicemici, bensì anche da questi fattori stessi. A sostegno di questa ipotesi si è dimostrato che una certa quantità di glucosio ingerita per via orale determina un aumento della secrezione insulinica maggiore rispetto alla stessa quantità somministrata per via endovenosa → questa evidenza sottolinea quindi l'importanza di questi fattori intestinali [8].

Circa l'80% dell'effetto incretinico viene attribuito a [9]:

- *Gastric inhibitory polypeptide (GIP)*: secreto dalle cellule K del duodeno e prodotto dall'espressione del gene proGIP. Dal proGIP, infatti, si ricava il GIP per azione di clivaggio da parte dell'enzima pro-ormone convertasi 1/3 (PIC 1/3).

Il GIP, al fine di soddisfare pienamente l'effetto incretinico, deve necessariamente essere associato al GLP-1: esso agisce infatti sulle cellule β pancreatiche grazie a specifici recettori di membrana legati al

recettore del GLP-1, e come quest'ultimo è anche in grado di stimolare la proliferazione e ridurre l'apoptosi di queste cellule stesse.

Contrariamente al GLP-1, per il GIP non sono ancora stati confermati effetti a livello delle cellule α .

- *Glucagon-like peptide (GLP-1)*: prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue e colon, grazie ad un processo di sintesi che origina dal gene del proglucagone; è poi l'enzima pro-ormone convertasi 1/3 (PC 1/3) che cliva il proglucagone e libera GLP-1.

La secrezione di questa molecola aumenta rapidamente dopo i pasti, soprattutto se a base di carboidrati e proteine.

A fronte di picchi glicemici, dunque, GLP-1 si occupa di aumentare la secrezione di insulina glucosio-dipendente e di inibire quella di glucagone; altri effetti osservati sono una riduzione dell'apoptosi delle cellule β , un aumento della massa β cellulare e un aumento della sensibilità al glucosio nei confronti delle cellule resistenti.

L'aumento della secrezione insulinica avviene direttamente tramite legame del GLP-1 con il proprio recettore localizzato sulla membrana β cellulare, mentre l'azione sulla secrezione del glucagone sembrerebbe essere sia diretta sia indiretta: l'azione indiretta è conseguente alla stimolazione della secrezione insulinica (che porta, indirettamente, ad un'inibizione della secrezione di glucagone), mentre l'azione diretta si ipotizza concretizzarsi in una presenza di recettori GLP-1 sulle cellule α .

Se questi effetti si manifestano in soggetti sani, la situazione risulta essere ben diversa in pazienti affetti da diabete di tipo 2, a livello dei quali l'effetto incretinico risulta essere ridotto: in questi soggetti, infatti, i livelli di GIP si mantengono pressoché normali, ma la sua attività risulta essere minima.

Viceversa, l'attività di GLP-1 non è intaccata, ma la sua produzione è ridotta.

Allo stesso tempo, in soggetti presentanti un aumento del peso corporeo si ritrova una ridotta secrezione di GLP-1, la cui risposta al glucosio risulta essere ridotta; si ipotizza che ciò sia dovuto ad un deficit a carico della segnalazione

da parte del GLP-1 stesso [10].

Oltre a ciò, il punto chiave all'interno di questo equilibrio, che ha poi portato alla necessità di sviluppare farmaci cosiddetti incretino-mimetici, è proprio rappresentato dall'emivita delle incretine: esse sono rapidamente degradate da un enzima, il DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4), che fa sì che l'emivita sia pari a 2 minuti per il GLP-1 e 7 minuti per il GIP. Quanto appena menzionato ha portato allo sviluppo di due classi di molecole: agonisti del recettore GLP-1 resistenti all'azione dell'enzima DPP-4 (come semaglutide) e inibitori del DPP-4 [11].

Il principale effetto delle incretine si manifesta, come appena affermato, a livello pancreatico: tuttavia, è fondamentale ricordare che GLP-1 presenta molti effetti anche al di fuori di questo organo, ed è stato proprio questo aspetto che ha consentito l'estensione di impiego delle molecole da esso derivate in più patologie, come l'obesità. Tali effetti saranno approfonditi a seguire nel capitolo 2 e successivamente nel capitolo 4, in quanto alla base degli effetti pleiotropici di molecole come la semaglutide.

2.2 Un nuovo fronte: la semaglutide

Si è già avuto modo di affermare come la semaglutide possa ritrovare diverse sfere di applicazione. Tuttavia, ad oggi, le uniche indicazioni terapeutiche autorizzate sono nell'ambito del trattamento del diabete di tipo 2 e dell'obesità. Questo capitolo mira ad approfondire i meccanismi d'azione che hanno permesso a semaglutide di essere impiegata a tale scopo.

Semaglutide nel trattamento del diabete di tipo 2

La semaglutide presenta un'omologia di sequenza pari al 94% rispetto al GLP-1 endogeno e si occupa di replicare l'effetto di quest'ultimo a livello del relativo recettore, con la differenza di potere instaurare un'attività prolungata, poiché resistente al DPP-4.

Il recettore GLP-1 è accoppiato a proteina G (FIGURA 1) [10]. La presenza dell'idoneo ligando determina una stimolazione della proteina G α s, che porta,

di conseguenza, ad un'attivazione dell'adenilato ciclasi. Inizia a questo punto una cascata che porta all'aumento dei livelli di AMP ciclico (cAMP) ed attivazione della proteina chinasi A (PKA) e EPAC (exchange protein activated by cAMP). Come già menzionato nel paragrafo precedente, questa tipologia di recettore si trova sulle cellule β pancreatiche e consente una stimolazione della secrezione di insulina glucosio-dipendente in virtù del meccanismo cAMP- dipendente appena esposto: questo meccanismo, in effetti, conduce ad un'inibizione dei canali del potassio ATP dipendenti, mentre promuove l'attività dei canali del calcio di tipo L $\rightarrow$ si verifica, in questo modo, un aumento dell'ingresso di calcio, che diviene a questo punto il diretto responsabile della stimolazione alla secrezione di insulina nella cellula. Anche in questo caso, così come per il GLP-1 endogeno, la segnalazione porta ad un aumento della proliferazione delle cellule β e una riduzione della loro apoptosi. Il meccanismo di spegnimento del recettore si basa, invece, sulla reclutazione da parte dello stesso della β arrestina e la trasmissione del segnale da parte di chinasi regolate da segnali extracellulari (ERK1/2). Il recettore viene internalizzato con meccanismi non ancora completamente chiari, e può poi essere riciclato sulla superficie della cellula.

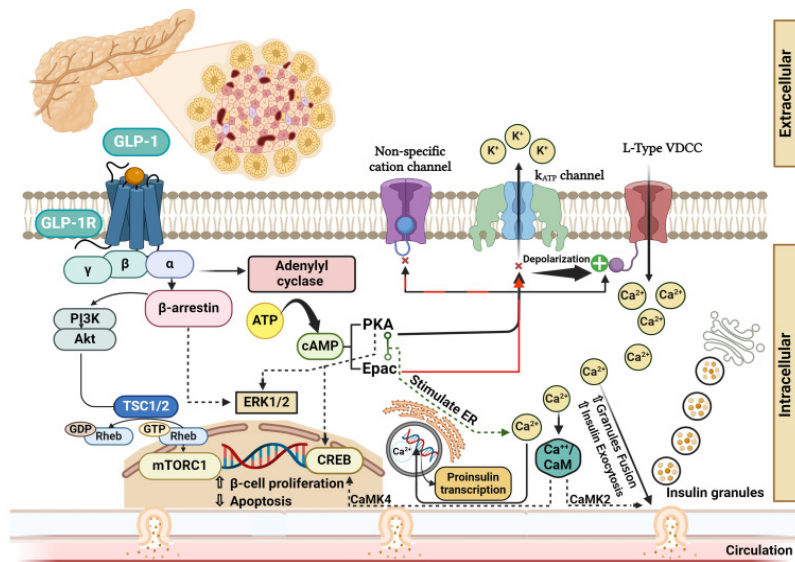


FIGURA 1: meccanismi di attivazione ed inattivazione del recettore GLP-1 [10].

Grazie a questo meccanismo di agonismo recettoriale sul recettore GLP-1, semaglutide è ampiamente utilizzata in terapia per controllare la glicemia. A conferma di questa tesi si ritrovano numerosi studi clinici, tra cui gli studi SUSTAIN-1 e PIONEER-1.

Studio SUSTAIN-1 [12]: studio clinico di fase 3 in doppio cieco, randomizzato. Si tratta di uno studio internazionale che ha coinvolto 338 partecipanti affetti da diabete di tipo 2 e non in trattamento con farmaci; questi pazienti, infatti, erano solamente sottoposti a dieta ed esercizio fisico e presentavano un'HbA1C di base tra 7%-10.00% (53-86 mmol/mol). Sono stati considerati due endpoint: il primario relativo al cambiamento del valore medio di emoglobina glicata nei soggetti trattati in 30 settimane, mentre il secondario relativo ad un cambiamento del peso corporeo medio nello stesso tempo. In maniera casuale i diversi soggetti sono stati assegnati ad un trattamento settimanale con semaglutide sottocutanea (0.5 mg o 1.0 mg) o a volume di placebo equivalente (0.5 mg o 1 mg, poi raggruppati per la valutazione). In termini di risultati è importante tuttavia menzionare che il 13% dei soggetti assegnati a semaglutide 0.5 mg, il 12% dei soggetti assegnati a semaglutide 1.0 mg e l'11% dei soggetti assegnati al placebo hanno abbandonato il trattamento a causa di eventi avversi gastrointestinali. I risultati ottenuti indicano che da un'emoglobina glicata media di partenza pari a 8.05%, tramite trattamento con semaglutide 0.5 mg si è ottenuta una diminuzione del parametro pari all'1.45% e pari al 1.55% se il paziente è stato in trattamento con semaglutide 1.0 mg. Per il trattamento con placebo, invece, si è osservata una non significativa diminuzione pari allo 0.02%. Per quanto riguarda il peso corporeo, invece, da un peso medio iniziale pari a 91.93 kg si è passati, alla settimana 30, ad una riduzione di 3.73 kg in soggetti in trattamento con semaglutide 0.5 mg, di 4.53 kg per il trattamento con semaglutide 1.0 mg e una riduzione non significativa pari a 0.98 kg per il trattamento con placebo.

Studio PIONEER-1 [13]: lo studio PIONEER-1 analizza l'efficacia e la sicurezza di semaglutide in formulazione orale rispetto al placebo. Questo

studio ha considerato 703 soggetti affetti da diabete di tipo 2 ma in terapia solo con dieta ed esercizio fisico, i quali sono stati randomicamente assegnati a semaglutide giornaliera orale al dosaggio di 3 mg, 7 mg o 14 mg, oppure a placebo per 26 settimane. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla valutazione del cambiamento del valore di emoglobina glicata dall'inizio dello studio alla settimana 26, mentre l'endpoint secondario è stato rappresentato dalla valutazione del cambiamento del valore del peso corporeo nello stesso tempo.

Lo studio ha utilizzato due estimands; il treatment policy estimand, che valuta l'effetto indipendentemente dalla cessazione dell'assunzione di semaglutide o dall'uso di terapie aggiuntive di salvataggio, e il trial product estimand, che valuta invece l'effetto del trattamento solo in pazienti che effettivamente lo continuano e che non ricorrono ad altri trattamenti antidiabetici.

Dai risultati si evince che il valore di emoglobina glicata è stato ridotto, in termini di differenza rispetto al placebo, secondo treatment policy del -0.6% per semaglutide 3 mg, del -0.9% per semaglutide 7 mg e del -1.1% per semaglutide 14 mg. Secondo trial product, invece, i risultati ottenuti per HbA1C, sempre espressi come differenza rispetto al placebo, sono -0.7% per semaglutide 3 mg, -1.2% per semaglutide 7 mg e -1.4% per semaglutide 14 mg. Per quanto riguarda il peso corporeo, invece, secondo treatment policy i risultati ottenuti in termini di riduzione del peso corporeo (espressi come differenza rispetto a placebo) sono pari a -0.1 kg (semaglutide 3 mg), -0.9 kg (semaglutide 7 mg) e -2.3 kg (semaglutide 14 mg); secondo trial product, invece, risultano essere pari a -0.2 kg (semaglutide 3 mg), -1.0 kg (semaglutide 7 mg) e -2.6 kg (semaglutide 14 mg), sempre espressi come differenza rispetto a placebo.

Semaglutide nel trattamento dell'obesità

Semaglutide rappresenta un'importante possibilità terapeutica per la gestione dell'obesità, grazie alla sua capacità di agire su meccanismi neuroendocrini che regolano la sazietà e l'assunzione di cibo.

Effettivamente, a livello del sistema nervoso centrale, la semaglutide agisce su diversi centri [14] (FIGURA 2), collocati principalmente nel tronco encefalico e a livello dell'ipotalamo, con una segnalazione complessa che risulta nella riduzione dei comportamenti guidati dalla ricompensa in relazione all'assunzione di cibo.

A livello del tronco encefalico si trova il nucleo del tratto solitario (NTS), coinvolto nella ricezione di segnali dal tratto gastrointestinale relativi all'assunzione di cibo; è proprio a livello del NTS che sono presenti recettori GLP-1, sui quali gli agonisti di questo recettore sono in grado di agire, promuovendo l'attività dei neuroni serotoninergici (e portando, in questo modo, ad un aumento della sensazione di sazietà) e un rilascio di glutammato, il quale amplifica i segnali inviati ai centri cerebrali superiori. Un'altra area coinvolta situata nel tronco encefalico è l'area postrema, a livello della quale sono presenti recettori GLP-1 che, una volta attivati, agiscono sulla segnalazione dopaminergica, sopprimendo l'appetito.

I segnali derivanti dal NTS e dall'area postrema convergono all'ipotalamo, nel nucleo arcuato, che presenta sia neuroni anoressigeni (che sopprimono l'appetito), sia neuroni oressigeni (che stimolano l'appetito): l'azione degli agonisti del recettore GLP-1 comporta un aumento del rilascio di ormoni anoressigeni (come la pro-opiomelanocortina) e una riduzione del rilascio di ormoni oressigeni (neuropeptide Y e agRP). Sempre a livello dell'ipotalamo sono poi interessati i nuclei paraventricolari e l'ipotalamo laterale; agendo sui recettori GLP-1 presenti nei nuclei paraventricolari questi agonisti influenzano il rilascio di ormoni che riducono la tendenza all'assunzione di cibo (ormone di rilascio della corticotropina, ossitocina e ormone di rilascio della tireotropina), mentre nell'ipotalamo laterale viene determinata un'inibizione dei neuroni che producono oressina, normalmente coinvolta nella stimolazione dell'appetito.

Un'importante azione di queste molecole a livello del sistema nervoso centrale si concretizza poi nel sistema di ricompensa in siti come l'area tegmentale ventrale e nucleus accumbens, a livello dei quali sono presenti recettori GLP-1 che, una volta attivati, comportano una diminuzione del rilascio di dopamina e conseguente diminuzione della sensazione di ricompensa che segue

l'assunzione di cibo. Questo comporta una riduzione della motivazione ad assumere cibi ad alto contenuto calorico.

Infine, gli agonisti del recettore GLP-1 sono in grado di potenziare la segnalazione indotta dalla leptina, riducendo la resistenza nei confronti della stessa: la leptina agisce sull'ipotalamo, determinando l'insorgenza di una sensazione di sazietà.

Al di fuori del sistema nervoso centrale, agonisti GLP-1 svolgono un'azione a livello degli ormoni intestinali: tra questi ritroviamo sia ormoni coinvolti nell'aumento della sensazione di appetito, quali la grelina (prodotta dallo stomaco quando quest'ultimo è vuoto), sia ormoni coinvolti nella soppressione della sensazione di appetito, quali peptide YY (prodotto in colon ed intestino, responsabile di una diminuzione dello svuotamento gastrico, con conseguente segnalazione di sazietà) e colecistochinina (prodotta nell'intestino tenue, si occupa di promuovere la digestione ed inibire un'ulteriore assunzione di cibo) → in questa sfera ormonale, gli agonisti del recettore GLP-1 aumentano il rilascio di questi due ultimi ormoni e ne amplificano l'azione, mentre diminuiscono i livelli di grelina.

Rallentando lo svuotamento gastrico, gli agonisti GLP-1 prolungano la sensazione di pienezza, poiché causano una distensione maggiore dello stomaco, la quale porta, in seguito all'attivazione di meccanocettori, alla trasmissione di segnali di sazietà al nucleo del tratto solitario grazie ai nervi vaghi.

Nel quadro complesso che caratterizza l'obesità non è infine da sottovalutare la capacità degli agonisti GLP-1 di aumentare la termogenesi (ossia il processo di produzione di calore nel corpo, determinando un maggiore dispendio energetico), migliorare il profilo lipidico (vengono ridotti i livelli di trigliceridi e colesterolo LDL), ridurre l'infiammazione del tessuto adiposo e ridistribuire il grasso da depositi viscerali (attorno ad organi interni) a quelli sottocutanei, comportando in questo modo una riduzione della resistenza all'insulina, della disfunzione metabolica e di possibili rischi cardiovascolari.

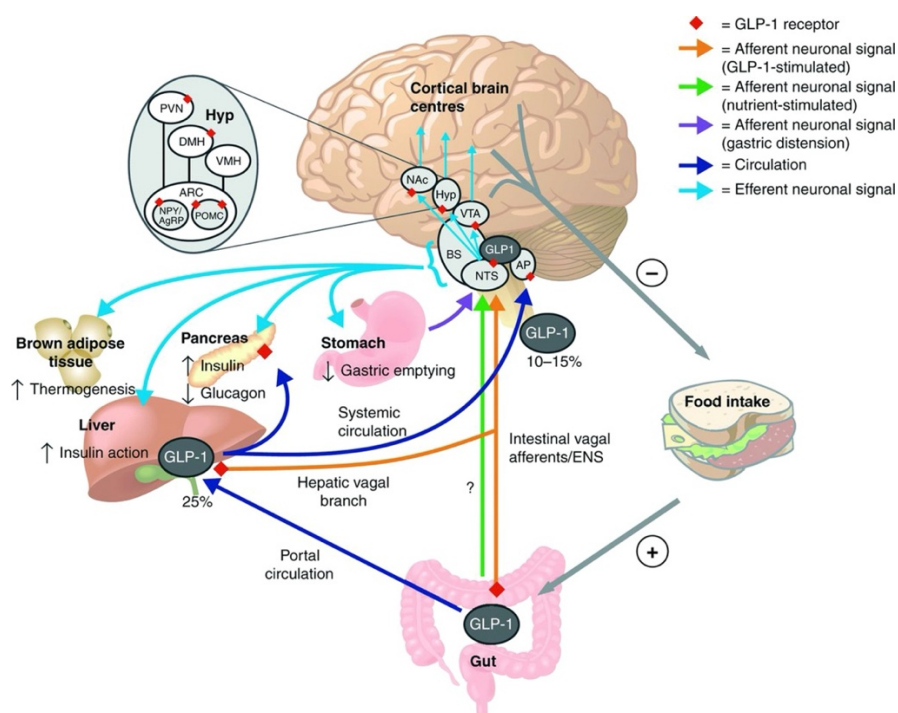


FIGURA 2: meccanismo d'azione GLP-1 RAs nella regolazione del peso corporeo [14].

A sostegno dell'efficacia d'effetto della semaglutide nel trattamento dell'obesità si considera il programma di **studi STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with obesity)**: si tratta di un insieme di studi clinici di fase III, multicentrici, multinazionali, randomizzati ed in doppio cieco, volti a descrivere gli effetti della semaglutide in formulazione sottocutanea (settimanale) al dosaggio di 2.4 mg rispetto al placebo, in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Durante tutti questi studi clinici la somministrazione del placebo o del farmaco è stata associata, in tutti i soggetti, ad un intervento sullo stile di vita [15].

Nel trial STEP 1 i pazienti sono stati randomicamente associati a semaglutide 2.4 mg settimanale sottocutanea o a corrispettivo placebo per 68 settimane; lo studio STEP 2 ha coinvolto soggetti affetti da diabete, anche in questo caso associati randomicamente a semaglutide sottocutanea settimanale, con dosaggio 2.4 mg o 1.0 mg, o al placebo, per un tempo pari a 68 settimane. Lo studio STEP 3, invece, sempre in un tempo pari a 68 settimane, si è occupato di comprendere a quali risultati avrebbe portato l'assunzione di placebo o di semaglutide 2.4 mg sottocutanea settimanale in parallelo ad una

terapia comportamentale intensiva e una dieta ipocalorica.

Lo studio STEP 4 ha valutato i differenti effetti in termini di perdita di peso con un'assunzione continua di semaglutide 2.4 mg settimanale sottocutanea per 68 settimane o interrotta dopo le prime 20 settimane.

Lo studio STEP 5 ha ancora una volta messo a confronto il placebo e la semaglutide 2.4 mg per somministrazione sottocutanea settimanale, ma per un tempo questa volta più lungo, pari a 104 settimane.

Lo studio STEP 6 si è concentrato su soggetti originari dell'Asia orientale con uno specifico valore di BMI e comorbidità legate al peso (ipertensione, dislipidemia o diabete di tipo 2), ai quali è stato randomicamente assegnato il placebo o la semaglutide con dosaggio 2.4 mg o dosaggio 1.7 mg, per un tempo di 68 settimane.

Infine, lo STEP 8 ha posto a confronto la somministrazione randomica in pazienti di semaglutide 2.4 mg sottocutanea settimanale e relativo placebo, rispetto alla somministrazione di liraglutide 3.0 mg giornaliera e relativo placebo per 68 settimane.

Gli endpoint primari del programma di studi erano rappresentati dalla valutazione del cambiamento percentuale del peso dall'inizio alla fine del trattamento, nonché dalla valutazione di una raggiunta perdita di peso corporeo $\geq 5\%$. Come endpoint secondario, invece, si è considerata la frazione di pazienti in grado di raggiungere una riduzione del peso corporeo $\geq 10\%$ o $\geq 15\%$ dall'inizio alla fine del trattamento. Per quanto concerne i risultati ritrovati, in linea con le direttive regolatorie essi sono stati riportati secondo due estimands (treatment policy estimand e trial product estimand). I risultati espressi come valori medi di perdita di peso di seguito riportati, ottenuti per i diversi trial clinici e relativi a semaglutide e placebo, sono basati su treatment policy estimand:

- STEP 1: semaglutide 2.4 mg + intervento sullo stile di vita $\rightarrow$ 14.9%, placebo $\rightarrow$ 2.4%.
- STEP 2: semaglutide 2.4 mg $\rightarrow$ 9.6%, semaglutide 1.0 mg $\rightarrow$ 7.0%, placebo $\rightarrow$ 3.4%.

- STEP 3: semaglutide 2.4 mg + intenso intervento comportamentale → 16.0%, placebo → 5.7%.
- STEP 4: semaglutide 2.4 mg → 10.6% nelle prime 20 settimane, con un ulteriore 7.9% per i soggetti che hanno continuato con semaglutide fino alla settimana 68 (mentre i pazienti che non sono stati randomicamente assegnati per continuare dopo la 20 settimana hanno continuato con il placebo, manifestando un *aumento* di peso medio del 6.9%).
- STEP 5: semaglutide 2.4 mg → 15.2%, placebo → 2.6%.
- STEP 6: semaglutide 2.4 mg → 13.2%, semaglutide 1.7 mg → 9.6%, placebo → 2.1%.
- STEP 8: semaglutide 2.4 mg → 15.8%, liraglutide 3.0 mg → 6.4%.

In relazione agli endpoint primari definiti in precedenza, è possibile affermare che negli studi STEP 1, STEP 3, STEP 4 e STEP 8 l'86%-89% dei pazienti ricevuti semaglutide 2.4 mg è stato in grado di raggiungere una perdita di peso $\geq 5\%$, il 69%-79% è stato in grado di raggiungere una perdita di peso $\geq 10\%$ e il 51%-64% ha raggiunto un valore $\geq 15\%$. Infine, anche gli studi STEP 2, STEP 5, STEP 6 dimostrano che la perdita di peso $\geq 10\%$ o $\geq 15\%$ è stata maggiormente raggiungibile tramite assunzione di semaglutide 2.4 mg rispetto a placebo.

Come ulteriori endpoint secondari si erano considerati cambiamenti della circonferenza della vita (cm) e della pressione sistolica (mmHg) → sono infatti stati riscontrati un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari (circonferenza della vita, profilo lipidico, pressione sanguigna), miglioramenti nella composizione corporea (grazie ad una valutazione di una sottopopolazione di soggetti con assorbimetria a raggi X a doppia energia nello STEP 1) e riduzione del grasso viscerale (rilevata con tomografia computerizzata in una sottopopolazione di pazienti nello STEP 6). Infine, negli studi coinvolgenti soggetti affetti da diabete si è anche dimostrato il beneficio di semaglutide nell'abbassamento dei valori di emoglobina glicata (ad esempio, nello STEP 2 semaglutide 2.4 mg ha portato ad una riduzione dell'HbA1c pari all'1.6%, semaglutide 1.0 mg pari all'1.5%, mentre il placebo pari allo 0.4%) [16].

Si ricorda che nello STEP 7, data un'insufficiente evidenza relativa all'efficacia di semaglutide 2.4 mg sottocutanea e settimanale per la gestione del peso in popolazioni asiatiche, l'obiettivo è stato proprio quello di confrontare gli effetti del farmaco in questione con il placebo specificamente all'interno di questa popolazione, associando sempre attività fisica e dieta, per 44 settimane. Gli endpoint primari erano rappresentati dalla valutazione della variazione percentuale del peso corporeo e la proporzione di partecipanti in grado di raggiungere una riduzione dello stesso $\geq 5\%$ al termine dello studio. Anche in questo caso i risultati confermano una significativa media di percentuale di riduzione del peso determinata da semaglutide 2.4 mg (-12.1%) rispetto a placebo (-3.6%). Una perdita di peso $\geq 5\%$ è stata in maniera maggiore raggiunta in soggetti in terapia con semaglutide 2.4 mg rispetto al gruppo placebo [17].

Più recenti sono invece gli studi STEP 9 e STEP 10, risalenti al 2024: lo studio STEP 9 ha analizzato come un'associazione di azione sull'attività fisica e dieta ipocalorica con semaglutide sottocutanea settimanale 2.4 mg rispetto al placebo possa determinare una perdita di peso e di conseguenza comportare una riduzione della percezione di dolore in pazienti affetti da osteoartriti al ginocchio. Gli endpoint primari erano rappresentati da una valutazione della variazione media del peso corporeo e una riduzione del punteggio nella scala del dolore WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, la quale prevede un punteggio da 0 a 100 in ordine crescente di dolore) dall'inizio dello studio alla settimana 68 → i risultati indicano una riduzione del peso determinata da semaglutide pari al -13.7% (versus -3.2% placebo) e una riduzione del punteggio nella scala del dolore WOMAC pari a -41.7 punti (versus -27.5 punti con placebo) [18]. Studi STEP 10 hanno invece coinvolto soggetti affetti da obesità e prediabete, al fine di determinare l'efficacia di semaglutide 2.4 mg settimanale e sottocutanea, associata a dieta ed attività fisica, a confronto con il placebo. In un tempo pari a 52 settimane gli endpoint primari che sono stati considerati sono la variazione percentuale del peso corporeo e la proporzione di partecipanti in grado di tornare ad una condizione di normoglicemia in seguito ad un'assegnazione

randomica a placebo o semaglutide → rispetto al placebo, la semaglutide ha condotto ad una perdita di peso percentuale pari al -13.9% (rispetto al -2.7% determinato da placebo) e ad un ritorno ad una condizione di normoglicemia nell'81% dei soggetti (rispetto al placebo, che ha permesso ciò solo nel 14% dei soggetti) [19].

2.3 Farmacocinetica della semaglutide

La farmacocinetica della semaglutide è strettamente influenzata dalla tipologia di forma farmaceutica che si considera: attualmente, le due formulazioni disponibili sono quella orale e quella iniettabile sottocutanea.

Semaglutide per iniezione sottocutanea

Un aspetto fondamentale che ha concesso a semaglutide di potere essere somministrata una volta alla settimana nella formulazione iniettabile (con allungamento dell'emivita) è stato rappresentato dalla capacità di questa molecola di legare con alta affinità l'albumina; ciò è stato possibile grazie all'inserimento di uno spaziatore idrofilico e di un diacido grasso a 18 atomi di carbonio in posizione lisina 26. Un altro aspetto importante è stato poi rappresentato dalla capacità di semaglutide di resistere alla degradazione determinata dall'enzima DPP-4, ottenuta grazie alla sostituzione dell'alanina nella posizione 8 con un acido 2-amminoisobutirrico. Infine, rispetto al GLP-1 umano, a livello della semaglutide la lisina in posizione 34 è stata sostituita da un'arginina, al fine di permettere la derivatizzazione selettiva della lisina in posizione 26 con l'acido grasso (evitando il legame dell'acido grasso con un sito sbagliato) [20].

Per quanto riguarda l'assorbimento della semaglutide sottocutanea 0.5 mg è possibile affermare che la dose massima (C_{max}) viene raggiunta dopo 24-56 ore (T_{max}) dalla somministrazione; se si considera un programma di titolazione settimanale (aumento della dose) costituito da semaglutide 0.25 mg per 4 dosi, 0.5 mg per 4 dosi e 1.0 mg per 5 dosi, ciò che si rileva è un raggiungimento della C_{max} in 33-36 ore (T_{max}) dopo l'ultima dose da 1.0 mg

(dunque, ciò suggerisce che la velocità di assorbimento non cambia molto con l'accumulo), mentre AUC e C_{max} aumentano in modo proporzionale alla dose. La biodisponibilità sottocutanea di semaglutide è pari al 94%. In termini di distribuzione, semaglutide risulta avere un volume di distribuzione pari a 0.102 L/kg, indicativo di una maggiore permanenza del farmaco a livello del plasma, mentre la clearance è abbastanza lenta (0.0016 L/h/kg) → la permanenza nel corpo è aumentata grazie al suo forte legame con albumina e al lento assorbimento dal sito sottocutaneo.

Study	Semaglutide dosing prior to study measurements	t _{max} (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC (nmol h/L)	t _{1/2} (h)
Marbury et al. [7]	Single 0.5 mg dose	24	10.3	2600	183
Jensen et al. [8]	Single 0.5 mg dose	56	10.9	3123	168
Blundell et al. [9] ^a	Weekly 0.25 mg dose (4 weeks), weekly 0.5 mg dose (4 weeks), weekly 1.0 mg dose (5 weeks)	33	32	4467	N/A
Kapitza et al. [10] ^a	Weekly 0.25 mg dose (4 weeks), weekly 0.5 mg dose (4 weeks), weekly 1.0 mg dose (5 weeks)	36	33.8	4602	165

AUC area under the plasma concentration–time curve, C_{max} maximum (or peak) serum concentration, N/A not applicable, t_{1/2} half-life, t_{max} time to maximum serum concentration

^aValues represent steady state of final 1.0 mg dose after 12 weeks of treatment

FIGURA 3: profilo farmacocinetico di semaglutide sottocutanea in soggetti sani [21].

Per quanto riguarda il metabolismo, semaglutide sottocutanea viene metabolizzata per scissione proteolitica dello scheletro peptidico e β - ossidazione della catena di acidi grassi. In uno studio condotto su sette soggetti sani che hanno ricevuto una singola dose radiomarcata di semaglutide con trizio, essa ha portato alla generazione di sei metaboliti rilevati nel plasma, la cui concentrazione è diminuita nel tempo, permettendo di ritrovare solo il metabolita progenitore nel plasma dopo 28 giorni dalla somministrazione. Nello stesso studio si è valutata anche l'eliminazione di una singola dose di semaglutide radiomarcata con trizio somministrata a livello sottocutaneo al dosaggio di 0.5 mg. In questo caso si è ritrovato, dopo 64 giorni, il 75.1% della dose, di cui il 53% nelle urine, il 18.6% nelle feci e il 3.2% nell'aria espirata sotto forma di metaboliti; la percentuale di farmaco escreto intatto ritrovata nelle feci è stata assente e molto bassa nelle urine (3.1% di semaglutide

radiomarcata integra) → non è quindi necessario modificare la dose per prevenire rischi a livello renale, proprio perché la molecola viene eliminata sotto forma di metaboliti e non come farmaco attivo [21].

Semaglutide in formulazione orale

Mentre la biodisponibilità della semaglutide iniettabile è elevata, questa risulta essere drasticamente ridotta per la sua formulazione orale, pari solo allo 0.4- 1%. Effettivamente, la semaglutide è un farmaco di natura peptidica ed in quanto tale va incontro, per somministrazione orale, ad una maggiore esposizione all'attività proteolitica di alcuni enzimi → proprio per questo motivo, la molecola per somministrazione orale è stata co-formulata con sodio N-(8-[2-idrossibenzoil]ammino)caprilato (SNAC), un potenziatore dell'assorbimento a livello dello stomaco. La semaglutide raggiunge l'assorbimento massimo dopo 30 minuti a digiuno, con 120 mL di acqua; in effetti, il cibo può influenzare il pH gastrico e di conseguenza l'assorbimento del farmaco, che deve quindi essere necessariamente assunto 30 minuti prima del pasto. Dopo 1 ora dalla somministrazione orale si raggiunge la concentrazione massima (C_{max}).

In termini di distribuzione, il volume di distribuzione in soggetti sani è pari a 8 L, mentre per quanto riguarda l'eliminazione la clearance è di 0.04 L/h; i meccanismi di degradazione sono i medesimi della semaglutide sottocutanea, così come le modalità di escrezione. Anche per via orale l'emivita della molecola è pari ad 1 settimana; tuttavia, la scarsa biodisponibilità è ciò che ne determina la necessità di somministrazione giornaliera.

Characteristic	Effects
Absorption	
AUC	6.4–14.6 mmol/L
Bioavailability	0.4–1%
T_{max}	1 h
Distribution	
Vd	8 L
Protein binding	> 99% to albumin
Metabolism	Proteolytic cleavage to the peptide backbone and sequential β -oxidation of the fatty acid side chain
Elimination	
Half-life	1 week
Clearance	0.04 L/h
Excretion	3% unchanged drug, feces

AUC area under the curve, T_{max} time to reach maximum concentration, Vd volume of distribution

FIGURA 4: farmacocinetica della semaglutide orale in condizioni di digiuno [22].

La via orale è comunque la via maggiormente sfruttata in ambito terapeutico; per questo motivo non è da escludere la possibile insorgenza di interazioni tra semaglutide somministrata per via orale ed altri farmaci. In particolare, un altro farmaco che presenta indicazioni di assunzione simili a quelli della semaglutide è la levotiroxina, la quale deve essere assunta a stomaco vuoto, 30 minuti prima del pasto (generalmente al mattino appena svegli, prima di colazione) [22]. Nello studio di Hauge, C. et al. (2021) *‘Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial’* [23], è stato evidenziato che, co-somministrando una singola dose di levotiroxina (600 μ g) e semaglutide orale (14 mg) si è verificato un aumento del 33% dell’AUC di levotiroxina, determinando una maggiore esposizione alla stessa ed una conseguente maggiore necessità di monitoraggio della funzionalità tiroidea in presenza di co-somministrazione, dato che la levotiroxina presenta un indice terapeutico ristretto.

3 Formulazione e dosaggi: nuove tecnologie a confronto

Semaglutide è il principio attivo alla base di tre medicinali attualmente in commercio: Ozempic[®], Rybelsus[®] e Wegovy[®]. Questo capitolo mira ad approfondire le caratteristiche di ciascuna formulazione, illustrando accuratamente le modalità di assunzione e gli schemi posologici previsti per assicurare una terapia efficace. Dal momento che la veicolazione di semaglutide è costantemente in sviluppo dal punto di vista tecnologico, questo capitolo rivolge anche uno sguardo alle nuove tecnologie attualmente in studio, in particolare CagriSema[®].

3.1 Formulazioni disponibili di semaglutide per il trattamento del diabete di tipo 2

La flessibilità farmaceutica della semaglutide ha consentito, per il trattamento del diabete di tipo 2, la formulazione come iniezione sottocutanea a cadenza settimanale (Ozempic[®]) o come compressa per somministrazione orale giornaliera (Rybelsus[®]).

Una chiara descrizione della formulazione di Ozempic[®] è fornita dal riassunto delle caratteristiche del prodotto reso pubblico dalla European Medicines Agency [24]. Ozempic[®] è disponibile nei dosaggi 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg e 2 mg come soluzione iniettabile in penna preriempita; oltre al principio attivo, gli eccipienti presenti sono fosfato disodico diidrato, propilenglicole, fenolo, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione che ne deriva è isotonica, limpida, incolore o quasi incolore e con un pH pari a 7.4. Per quanto riguarda la posologia, lo schema di assunzione prevede di incrementare il dosaggio ogni 4 settimane; per le prime 4 settimane sarà dunque utilizzata semaglutide 0.25 mg una volta alla settimana; dopo 4 settimane a questo dosaggio si passerà all'iniezione di semaglutide 0.5 mg settimanalmente; trascorse almeno altre 4 settimane, lo schema posologico può prevedere un incremento ad 1 mg una volta alla settimana (al fine di migliorare

ulteriormente il profilo glicemico), per poi iniziare, dopo almeno 4 settimane, il trattamento a 2 mg settimanalmente (al fine di migliorare il controllo glicemico).

Aumento della dose	Dose settimanale
Settimane 1-4	0.25 mg
Settimane 5-8	0.5 mg
Settimane 9-12	1.0 mg
Dalla 13 settimana	2.0 mg

TABELLA 1: schema di aumento della dose di Ozempic® [24].

È specificatamente raccomandato di non superare la dose di 2 mg alla settimana, e il cambiamento della dose avviene a discrezione del medico. La sicurezza e l'efficacia di semaglutide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite.

In caso di dimenticanza della dose si raccomanda di assumere la stessa il prima possibile ed entro 5 giorni dalla dose dimenticata; se sono trascorsi più di 5 giorni, la dose dimenticata è da ignorare e si deve procedere con la somministrazione della dose successiva nel giorno pianificato. È possibile modificare il giorno previsto per la somministrazione settimanale a patto che l'intervallo tra due dosi sia almeno pari a 72 ore (almeno 3 giorni tra il giorno di somministrazione corrente e il nuovo giorno scelto per la somministrazione). Una volta scelto il nuovo giorno per la somministrazione, si deve continuare quest'ultima una volta alla settimana.

Qualora dovessero presentarsi casi di sovradosaggio sarebbe necessario intraprendere un trattamento di supporto mirato a seconda dei sintomi manifestati dal paziente, in quanto non esiste alcun antidoto specifico; l'osservazione del paziente potrebbe dover essere prolungata in vista della lunga emivita di semaglutide, pari ad 1 settimana.

L'assunzione di altri farmaci antidiabetici in concomitanza a semaglutide non richiede modifiche qualora il paziente sia in terapia con metformina,

tiazolidinedione o iSGLT2 (inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio), mentre è necessario ridurre la dose di insulina o sulfanilurea, per limitare il rischio di ipoglicemia.

Ozempic® deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio una volta alla settimana (possibilmente sempre nello stesso giorno della settimana) a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti, grazie all'utilizzo di aghi monouso 30 G, 31 G e 32 G lunghi fino a 8 mm. La conservazione del prodotto deve avvenire ad una temperatura inferiore ai 30°C o in frigorifero (2 °C – 8° C); questo medicinale non deve essere congelato. In seguito a somministrazione l'ago deve essere eliminato e la penna conservata senza ago inserito, per evitare l'ostruzione dell'ago, contaminazioni, infezioni, perdite di soluzione e dosaggi errati. La penna è ad uso personale e non deve essere assolutamente impiegata se la soluzione non risulta essere limpida e incolore o quasi incolore, nonché se la penna è stata congelata.

Rybelsus® è la formulazione orale di semaglutide. In relazione a questo medicinale è importante segnalare un cambiamento recente dei dosaggi disponibili. Come riportato da AIFA il 1° dicembre 2025 [25], è stata approvata una nuova formulazione di questo medicinale bioequivalente alla precedente ma dotata di maggiore biodisponibilità (ottenuta grazie ad un'ottimizzazione degli eccipienti della formulazione), la quale ha consentito una riduzione dei dosaggi:

- 1.5 mg (al posto dei precedenti 3 mg).
- 4 mg (al posto dei precedenti 7 mg).
- 9 mg (al posto dei precedenti 14 mg).

Rispetto alle formulazioni precedenti cambiano, per le nuove formulazioni, la confezione e la forma delle compresse, ma sono stati mantenuti i diversi colori dei blister per evidenziare le diverse fasi di dosaggio. Rimane invariata la posologia di assunzione di una compressa una volta al giorno.

Come riportato dal riassunto delle caratteristiche del prodotto messo a

disposizione dalla European Medicines Agency [26], Rybelsus® esiste come compresse al dosaggio di 1.5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg e 50 mg; ogni compressa contiene, oltre al principio attivo, salcaprozato di sodio e magnesio stearato come eccipienti. La posologia prevede una dose iniziale di semaglutide 1.5 mg una volta al giorno per 1 mese; dopo questo tempo si raggiunge la dose di mantenimento di 4 mg una volta al giorno. Se necessario, si può incrementare ulteriormente il dosaggio alla dose successiva più alta dopo un periodo minimo di un mese con la dose attuale. Le dosi giornaliere singole di mantenimento raccomandate sono 4 mg, 9 mg, 25 mg e 50 mg. La dose massima quotidiana di semaglutide raccomandata è 50 mg. Qualora una dose dovesse essere stata dimenticata, questa dovrebbe essere saltata e la dose successiva assunta il giorno seguente. Anche in questo caso, la sicurezza e l'efficacia in soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

La gestione dei casi di sovradosaggio, nonché la gestione dell'ulteriore terapia assunta dal paziente per il controllo della glicemia, sono le medesime indicate in precedenza per semaglutide per somministrazione sottocutanea.

L'assunzione della compressa deve avvenire una volta al giorno a stomaco vuoto dopo un periodo di digiuno pari a 8 ore; la compressa deve essere deglutita intera con un sorso d'acqua (fino a mezzo bicchiere d'acqua equivalente a 120 mL). Le compresse non possono essere suddivise, frantumate o masticate, al fine di non interferire con l'assorbimento del principio attivo. A tale scopo è inoltre necessario attendere 30 minuti prima di assumere un pasto, bevande o altri medicinali.

Per questo medicinale non sono richieste temperature specifiche per la conservazione.

Gli agonisti GLP-1 sono stati introdotti in commercio per la prima volta nel 2005 per il trattamento del diabete di tipo 2 [27]. Fino a tempi recenti, tuttavia, la terapia disponibile a base di semaglutide era solamente quella iniettabile; trattandosi di una molecola peptidica risultava essere particolarmente complesso immaginarla in una formulazione orale. In effetti, la somministrazione orale è critica per la maggior parte delle molecole peptidiche, che devono fronteggiare numerosi ostacoli in termini di

biodisponibilità, quali le condizioni dello stomaco e la bassa permeabilità della parete intestinale. La molecola chiave che ha permesso di dare una svolta alla terapia del TD2 con semaglutide nel 2019 è stata il sodio N-(8-[2-idrossibenzoil]ammino)caprilato (SNAC), un potenziatore della permeazione che ha portato allo sviluppo della formulazione orale a base di semaglutide. SNAC è un derivato sintetico N-acetilato dell'acido salicilico, che ha dimostrato per la prima volta le sue capacità nella veicolazione di vitamina B12 in formulazione orale (cianocobalamina/SNAC); la semaglutide si è dimostrata un ottimo candidato per la somministrazione con SNAC grazie al suo basso peso molecolare (4.113,6 Da), alla lunga emivita (circa 7 giorni dopo somministrazione sottocutanea) ed elevata potenza.

A differenza della maggior parte dei farmaci orali, semaglutide viene assorbita nello stomaco. Il meccanismo d'azione di SNAC si basa sulla sua capacità di determinare un aumento di pH grazie ad un'azione tampone all'interno dello stomaco, che si verifica quando la compressa viene erosa; questo aumento di pH protegge semaglutide dalla degradazione enzimatica, riducendo la conversione del pepsinogeno in pepsina. Inoltre, SNAC riduce la polarità della soluzione in cui la compressa si dissolve, favorendo la monomerizzazione del principio attivo. L'aumento dell'assorbimento di semaglutide deriva dal fatto che SNAC viene incorporato nella membrana lipidica delle cellule gastriche locali e fluidifica la membrana plasmatica dell'epitelio gastrico, favorendo il passaggio transcellulare di semaglutide. Si ritiene che la promozione dell'assorbimento dipenda fortemente dall'agente che SNAC potenzia, quindi è necessaria un'attenta co-formulazione e non è sufficiente solo una co- somministrazione.

3.2 Formulazioni disponibili di semaglutide per il trattamento dell'obesità

Per il trattamento dell'obesità le formulazioni attualmente autorizzate sono diverse se si considerano Europa e Stati Uniti. In Europa semaglutide per il controllo del peso è autorizzata solamente come soluzione per iniezione

sottocutanea in Wegovy ®, mentre FDA ha approvato, di recente, la formulazione Wegovy pill ® [28] e Wegovy HD ® [29].

Si considera, in questo capitolo, la formulazione ad oggi disponibile in commercio in Europa.

Come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto pubblicato dalla European Medicines Agency [30], Wegovy ® è un medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo, disponibile come soluzione iniettabile in penna preriempita monodose o multidose ai dosaggi di 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.7 mg e 2.4 mg. Oltre al principio attivo semaglutide, il prodotto contiene diversi eccipienti, quali fosfato disodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Nelle penne multidose sono contenuti anche glicole propilenico e fenolo. La soluzione che ne deriva è isotonica, limpida ed incolore, con un pH pari a 7.4.

La posologia di assunzione negli adulti è strettamente influenzata dalla sintomatologia avversa gastrointestinale che semaglutide può generare: l'aumento della dose può avvenire dopo avere somministrato ciascun dosaggio una volta a settimana per 4 settimane, ed una volta raggiunta la sedicesima settimana si integra la dose di mantenimento di 2.4 mg. Dopo 4 settimane con questo dosaggio è possibile inserire in terapia la dose di 7.2 mg in pazienti adulti con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$; se questo dosaggio non dovesse comportare miglioramento clinico, allora sarebbe opportuno ritornare al dosaggio di 2.4 mg settimanale. Per il raggiungimento della dose da 7.2 mg si procede iniettando 3 dosi da 2.4 mg una dopo l'altra (anche sulla stessa area del corpo, ma distanziate almeno di 5 cm l'una dall'altra).

Aumento della dose	Dose settimanale
Settimane 1-4	0.25 mg
Settimane 5-8	0.5 mg
Settimane 9-12	1 mg

Settimane 13-16	1.7 mg
Dose di mantenimento	2.4 mg 7.2 mg

TABELLA 2: schema di aumento della dose Wegovy ® [30].

Negli adolescenti a partire dai 12 anni lo schema di aumento della dose è il medesimo; tuttavia, non sono raccomandate dosi settimanali superiori a 2.4 mg. La sicurezza e l'efficacia di semaglutide in soggetti di età inferiore ai 12 anni non sono ancora state stabilite.

In caso di dimenticanza di una dose, questa dovrebbe essere assunta il prima possibile entro 5 giorni dalla dose dimenticata; qualora fosse trascorso un tempo più lungo di 5 giorni, allora la dose dimenticata sarebbe da ignorare e si dovrebbe solamente procedere con la somministrazione della dose successiva nel giorno pianificato. Se venissero dimenticate più dosi si dovrebbe ritornare alla dose iniziale. Il giorno della somministrazione settimanale può essere variato, a patto che le due dosi siano separate da un tempo almeno pari a 72 ore (almeno 3 giorni tra il giorno di somministrazione corrente e il nuovo giorno scelto per la somministrazione). Una volta scelto il nuovo giorno per la somministrazione, si deve continuare quest'ultima una volta alla settimana. Il sovradosaggio comporta un'importante sintomatologia gastrointestinale ed una disidratazione che devono essere affrontate con un trattamento di supporto. Wegovy ® si somministra una volta a settimana per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio grazie ad aghi monouso 30 G, 31 G e 32 G di lunghezza fino a 8 mm; durante la somministrazione la penna deve essere premuta saldamente contro la cute per circa 5-10 secondi. La conservazione del medicinale deve avvenire in frigorifero, ad una temperatura compresa tra i 2°C e 8°C.

3.3 Nuove formulazioni di semaglutide

La necessità di gestire patologie quali obesità e diabete di tipo 2 ha stimolato sempre di più, negli ultimi anni, la ricerca scientifica, portando allo sviluppo di

nuove formulazioni più efficaci e che potessero maggiormente avvicinarsi alle esigenze del paziente. Tra le nuove formulazioni attualmente in commercio di semaglutide ritroviamo, come visto in precedenza, Rybelsus® nella nuova formulazione più biodisponibile in Europa e Stati Uniti, ma anche Wegovy pill® e Wegovy HD® solo negli Stati Uniti.

Ciò che ha indotto FDA ad accelerare l'approvazione di Wegovy Pill® (formulazione giornaliera orale di semaglutide 25 mg, disponibile da gennaio 2026 negli USA) per combattere l'obesità sono stati i risultati promettenti ottenuti dagli studi clinici OASIS 4, che hanno dimostrato come semaglutide orale 25 mg abbia potuto portare ad una riduzione del peso media del 16% in soggetti adulti in sovrappeso o obesi [28]. Wegovy HD® (formulazione per iniezione sottocutanea al dosaggio di 7.2 mg) ha invece condotto ad una perdita di peso media del 20.7% in pazienti affetti da obesità negli studi STEP UP, e sarà disponibile negli Stati Uniti da aprile 2026 [29].

Tra gli approcci di nuova generazione in fase di studio ritroviamo CagriSema®. CagriSema® combina semaglutide 2.4 mg e cagrilintide 2.4 mg: si associano dunque un agonista del recettore GLP-1 e un analogo dell'amilina. L'amilina è un ormone co-secreto con insulina dalle cellule β pancreatiche in risposta all'assunzione di alimenti, il quale agisce a livello cerebrale rallentando lo svuotamento gastrico e inducendo sazietà. La cagrilintide è il primo analogo dell'amilina a lunga durata d'azione [31]. In uno studio randomizzato di fase 2, i cui risultati sono stati pubblicati da *The Lancet* [31], si è valutata l'efficacia di CagriSema® rispetto alla monoterapia di semaglutide o cagrilintide in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e con un certo valore di BMI ($\geq 27 \text{ kg/m}^2$) in terapia con metformina, con o senza un inibitore SGLT2; la randomizzazione ha previsto un'assegnazione casuale dei pazienti a ricevere iniezioni sottocutanee separate di semaglutide 2.4 mg + cagrilintide 2.4 mg (CagriSema®), semaglutide 2.4 mg + placebo di cagrilintide oppure cagrilintide 2.4 mg + placebo di semaglutide. I pazienti hanno ricevuto il trattamento una volta a settimana per 32 settimane. Al termine dello studio i risultati ottenuti hanno dimostrato che l'associazione

CagriSema ® ha comportato una variazione media dell'emoglobina glicata superiore alla monoterapia di cagrilintide, ma non di semaglutide. Nell'ambito del peso corporeo, invece, CagriSema ® è stata associata ad una riduzione significativamente maggiore rispetto a semaglutide e cagrilintide. I risultati sono stati considerati promettenti e supportano la necessità di studi di fase 3 più ampi e di maggiore durata.

4 Pleiotropismo ed effetti avversi di semaglutide

La semaglutide è caratterizzata da un ampio spettro d'azione, che sembrerebbe andare oltre la regolazione del profilo glicemico e il controllo del peso. Questo spettro d'azione comprende una serie di effetti aggiuntivi benefici, mediati dalla distribuzione diffusa dei recettori GLP-1 in diversi organi. Tuttavia, l'impiego di semaglutide non è esente da effetti collaterali, i quali sono nocivi ed indesiderati. Questo capitolo mira ad approfondire l'attività extra-pancreatica di semaglutide e i vantaggi da essa derivati, per poi proseguire nella delineazione degli effetti avversi che possono derivare dal suo impiego clinico.

4.1 Effetti pleiotropici di semaglutide

A discapito delle numerose evidenze che semaglutide ha dimostrato nei distretti cardiovascolare, renale ed epatico, si desidera sottolineare che essa rimane autorizzata solamente per il trattamento del diabete di tipo 2 e dell'obesità. Tuttavia, la letteratura scientifica permette di esplorare ampiamente gli ulteriori effetti che semaglutide sembrerebbe apportare anche in tali ambiti.

Effetti cardiovascolari

La cardioprotezione determinata da semaglutide, che ha portato a minimizzare i principali eventi cardiovascolari avversi (MACE) negli studi su esiti cardiovascolari (CVOT), è conseguente ad un effetto antiaterogeno, a benefici endoteliali e a proprietà antinfiammatorie [32].

L'*aterosclerosi* è un processo complesso che ha inizio dall'accumulo di lipoproteine a bassa densità (LDL) nell'intima, lo strato più interno della parete arteriosa, dove esse subiscono processi ossidativi che portano alla generazione di uno stato pro-infiammatorio. Ne consegue la migrazione di monociti nello strato intimo, grazie alla presenza di molecole di adesione (VCAM); i monociti subiscono poi una trasformazione da monociti a macrofagi e

inglobano le particelle lipoproteiche. Si generano in questo modo cellule schiumose, e l'ambiente venutosi a creare determina la migrazione anche di cellule muscolari lisce dalla tonaca media allo strato intinale, aumentando la popolazione di cellule muscolari lisce intimali residenti. Con l'evolversi della placca aterosclerotica, sia le cellule muscolari lisce residenti sia quelle reclutate producono molecole della matrice extracellulare (collagene, elastina, proteoglicani, glicosaminoglicani) e conducono ad un ispessimento intinale. All'interno di questa lesione, le cellule muscolari lisce e i macrofagi proliferano, potendo però anche andare incontro a necrosi o apoptosi, fenomeni che comportano l'accumulo di detriti cellulari e la formazione di un core necrotico ricco di lipidi. Per azione di alcune chemochine, infine, viene inibita la capacità delle cellule muscolari di produrre collagene interstiziale ed i macrofagi aumentano la produzione di metalloproteinasi della matrice (enzimi che degradano il collagene interstiziale); di conseguenza, il tutto converge in un indebolimento del cappuccio fibroso della placca (importante per ricoprire il core necrotico), che può quindi andare incontro a rottura o erosione (in questo ultimo caso, diversamente dalla rottura, non si rompe la cappa fibrosa, ma viene esposto comunque il materiale della placca al sangue circolante), innescando trombosi e conseguenti infarti miocardici acuti [33].

In questo contesto, da studi clinici sull'uomo emerge che *l'effetto antiaterogeno* degli agonisti GLP-1 [32], tra cui semaglutide, sembra essere legato al fatto che essi migliorano il profilo lipidico, riducendo i livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) e aumentando, specularmente, quelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL), nonché al fatto che essi hanno dimostrato, in studi preclinici, di poter ridurre l'infiltrazione dei macrofagi e l'espressione della metalloproteinasi-9 della matrice (MMP-9). Infine, essi si sono dimostrati in grado di ridurre la migrazione anomala delle cellule muscolari lisce, ma anche di ridurre l'espressione di molecole di adesione cellulare vascolare-1 (VCAM) e della molecola di adesione intracellulare-1 (ICAM-1), scongiurando la formazione di cellule schiumose all'interno di modelli murini.

Nell'ambito della *protezione endoteliale* [32] gli agonisti GLP-1 si sono dimostrati in grado di incrementare la produzione di ossido nitrico (NO) tramite un aumento della fosforilazione di eNOS, enzima che ne regola la sintesi a livello endoteliale, promuovendo così una vasodilatazione e una riduzione della rigidità vascolare.

Per quanto riguarda, invece, *l'azione antinfiammatoria* [32], semaglutide ha comportato una riduzione del 20%-30% della proteina C reattiva ad alta sensibilità per via del suo effetto antinfiammatorio sistemico in studi CVOT (Cardiovascular Outcomes Trials). Gli agonisti GLP-1 si sono dimostrati in grado di ridurre l'espressione di NLRP3, via che conduce, all'interno dei macrofagi, alla produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1 β e IL-18); inoltre, essi sembrerebbero in grado di promuovere il passaggio dei macrofagi da uno stato pro- ad uno stato antinfiammatorio.

A sostegno della capacità di semaglutide di ridurre il rischio di esiti cardiovascolari si considera lo studio *SELECT* proposto dal *The New England Journal Of Medicine* [34], che ha arruolato pazienti a partire dai 45 anni di età, con BMI pari o superiore a 27 e una malattia cardiovascolare accertata (precedente infarto miocardico, precedente ictus o arteriopatia periferica sintomatica), non affetti da diabete. Questi pazienti sono stati assegnati in modo casuale, con un rapporto 1:1, a ricevere semaglutide sottocutanea una volta a settimana alla dose di 2.4 mg o placebo. L'endpoint primario di efficacia cardiovascolare dello studio era un endpoint composito costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale, valutato mediante un'analisi del tempo al primo evento. I pazienti sono stati seguiti per una media di 39.8 $\pm$ 9.4 mesi e la durata media dell'esposizione a semaglutide o placebo è stata di 34.2 $\pm$ 13.7 mesi. A questo livello, i risultati riportati indicano che un evento primario di esito cardiovascolare (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) si è verificato nel 6.5% dei pazienti nel gruppo semaglutide e nell'8.0% dei pazienti nel gruppo placebo (hazard ratio 0.80). In questo senso, è possibile affermare che la somministrazione settimanale di semaglutide sottocutanea al

dosaggio di 2.4 mg è risultata superiore al placebo nel ridurre l'incidenza di decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale in pazienti affetti da obesità o sovrappeso ma non da diabete; in particolare, ha condotto ad una riduzione del rischio del 20% in relazione a tali eventi.

Effetti renali

La malattia renale cronica è caratterizzata da una riduzione della funzione renale o danno renale persistente, e presenta, tra le cause principali, la presenza di diabete di tipo 2; in effetti, si stima che il 40% degli individui con diabete mellito svilupperà nefropatia diabetica durante la vita, che è la principale causa di malattia renale cronica a livello globale [35].

La manifestazione patologica finale della malattia renale cronica è la fibrosi renale, frutto di un processo di guarigione inefficace del tessuto renale in seguito a danno cronico e prolungato. Essa è caratterizzata da [36]:

- Glomerulosclerosi: a partire da una microinfiammazione glomerulare legata all'attivazione delle cellule endoteliali in risposta all'ipertensione, le cellule infiammatorie (macrofagi e cellule schiumose) attivano la proliferazione delle cellule mesangiali. A questo punto, il fattore di crescita trasformante $\beta 1$ e altri fattori di crescita stimolano la regressione delle cellule mesangiali in mesangioblasti (cellule mesangiali immature), che producono una matrice extracellulare eccessiva e di conseguenza un'espansione mesangiale. Infine, si verifica uno stiramento dei podociti, che espone aree della membrana basale glomerulare alla capsula di Bowman, contribuendo alla glomerulosclerosi.
- Atrofia tubulare e fibrosi interstiziale sono dovute al fatto che le cellule epiteliali tubulari sono stimulate a produrre sostanze infiammatorie (specie reattive dell'ossigeno, chemochine) da alcune proteine urinarie filtrate in modo anomalo (complemento, citochine e albumina). Questi fattori, dunque, attirano le cellule infiammatorie nell'interstizio renale e determinano interazioni con i miofibroblasti interstiziali. Con l'evolversi della fibrosi,

l'epitelio tubulare perde gradualmente la propria capacità rigenerativa e va incontro ad apoptosi, generando atrofia tubulare e glomeruli non funzionali.

Semaglutide si inserisce in questo quadro complesso [35] poiché in grado di potenziare la natriuresi attraverso l'inibizione dello scambiatore sodio-idrogeno 3 (NHE3) nel tubulo prossimale; di riflesso, l'escrezione di sodio determinerebbe un aumento della diuresi, contribuendo al controllo dei valori pressori, nonostante tale aspetto sia ancora oggetto di discussione.

Inoltre, semaglutide ha dimostrato, in modelli sperimentali, di regolare il tono vascolare e la pressione sanguigna: come già visto a livello degli effetti protettivi cardiovascolari, essa determina vasodilatazione grazie ad una maggiore biodisponibilità di ossido nitrico, comportando una diminuzione della pressione sanguigna.

Azione rilevante nella patogenesi della malattia renale cronica è anche l'azione antinfiammatoria di semaglutide [35], che si è dimostrata in grado di ridurre, in studi preclinici, l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto vascolare ed inibire la NADPH ossidasi, responsabile dello stress ossidativo, nonché di inibire le vie di diverse citochine pro-infiammatorie (NF- κ B, TNF- α , IL-6 e MCP-1).

Come appena affermato, semaglutide sembrerebbe svolgere un'azione antiossidante [35], la quale permette di limitare la produzione di specie reattive dell'ossigeno, così rilevanti nella generazione del danno nella malattia renale cronica. Infine, in modelli sperimentali, semaglutide ha dimostrato di poter attenuare i segnali legati al TGF- β 1 e al fattore di crescita del tessuto connettivo. Tali effetti, unitamente alla capacità di mitigare indirettamente la sovrattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, farebbero presumere un effetto protettivo in pazienti affetti da questa patologia.

Per valutare gli effetti della semaglutide sulla malattia renale cronica nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 si considera uno studio pubblicato dal *The New England Journal Of Medicine*, il trial *FLOW* [37]. All'interno di questo studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere semaglutide sottocutanea 1.0 mg settimanale o equivalente placebo. L'endpoint primario

era rappresentato da un esito composito di eventi renali maggiori, comprendente l'insorgenza di insufficienza renale terminale (definita come necessità di dialisi, trapianto renale o riduzione dell'eGFR a valori inferiori a 15 ml/min per 1.73 m²), una riduzione persistente di almeno il 50% dell'eGFR rispetto al basale, oppure il decesso per cause renali o cardiovascolari. A questo livello, il rischio di un evento dell'esito primario è risultato inferiore del 24% nel gruppo di semaglutide rispetto al placebo.

Effetti a livello epatico

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è caratterizzata dall'accumulo di lipidi negli epatociti per cause diverse dall'assunzione di alcol. Se non trattata, essa evolve in steatoepatite non alcolica (NASH), caratterizzata da alterazioni epatiche infiammatorie e fibrotiche, le quali conducono dapprima a cirrosi epatica e poi a carcinoma epatocellulare [38].

La steatosi epatica non alcolica è determinata dall'accumulo di trigliceridi a livello epatico negli epatociti [39], che si formano dall'esterificazione di acidi grassi liberi (FFA) e glicerolo. Gli acidi grassi liberi possono derivare da tre fonti distinte: assunzione tramite dieta, lipolisi dal tessuto adiposo e lipogenesi de novo. Il destino degli acidi grassi liberi è quello di subire β -ossidazione, di essere esterificati a trigliceridi ed immagazzinati sotto forma di goccioline lipidiche o esportati come lipoproteine a bassissima densità (VLDL). In questo senso, l'accumulo di grasso epatico può essere determinato da un aumento della sintesi o dell'apporto di acidi grassi, oppure da una diminuzione della loro esportazione od ossidazione.

L'insulina, normalmente, si occupa di inibire la lipolisi del tessuto adiposo: tuttavia, in condizioni di insulino-resistenza (che si ritrova nella steatosi epatica non alcolica) questa inibizione è compromessa, determinando un aumento dell'efflusso di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo stesso. In aggiunta, questa condizione di iperinsulinemia comporta anche un aumento della lipogenesi de novo e un'inibizione della beta-ossidazione degli acidi grassi liberi, promuovendo ulteriormente un loro accumulo a livello epatico.

Ruolo importante nello sviluppo della steatosi è poi la sfera infiammatoria cronica, che è particolarmente legata all'attivazione della via di segnalazione $\text{I}\kappa\kappa\text{-}\beta/\text{NF-}\kappa\text{B}$; in modelli murini di steatosi indotta da una dieta ricca di grassi l'aumento dell'attività di $\text{NF-}\kappa\text{B}$ è associato ad un'elevata espressione epatica di citochine infiammatorie ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β). Questa via può essere anche attivata direttamente dagli acidi grassi liberi. Infine, il ruolo dello stress ossidativo nei pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica è ben consolidato: normalmente, a livello epatico la β -ossidazione avviene nei mitocondri, ma nell'ambito di questa patologia è presente un sovraccarico di tale processo dovuto ad un aumento del carico di acidi grassi liberi, generando specie reattive dell'ossigeno (ROS), che inducono stress ossidativo, attivazione delle vie infiammatorie e danni mitocondriali.

Nonostante siano ancora necessari ulteriori approfondimenti relativamente ai meccanismi molecolari dettagliati con cui semaglutide agisce sulla NAFLD, si ipotizza che essa possa comportare beneficio clinico [38] poiché in grado di migliorare il rilascio di insulina a seconda dei livelli di glucosio presenti nel sangue, riducendo i livelli di glucagone, ma anche portando ad un miglioramento dell'ossidazione degli acidi grassi, della lipotossicità e contrastando l'ambiente infiammatorio.

A tal riguardo, è possibile considerare lo studio *ESSENCE* di fase III pubblicato dal *The New England Journal Of Medicine* [40], nel quale pazienti affetti da steatoepatite non alcolica e fibrosi epatica moderata o avanzata sono stati assegnati a ricevere semaglutide sottocutanea settimanale alla dose di 2.4 mg o equivalente placebo, per un tempo totale di 240 settimane. Questo studio risulta essere ancora in corso, ma da un'analisi intermedia condotta alla settimana 72 e coinvolgente i primi 800 pazienti, in relazione agli endpoint primari di risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi epatica e riduzione della fibrosi epatica senza peggioramento della steatoepatite è emerso che:

- La risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi si è verificata nel 62.9% dei 534 pazienti nel gruppo di semaglutide e nel 34.3% dei 266 pazienti del gruppo placebo.
- Una riduzione della fibrosi epatica senza peggioramento della steatoepatite si è verificata nel 36.8% dei pazienti in trattamento con semaglutide e nel 22.4% di quelli in trattamento con placebo.

In relazione a esiti secondari è stato poi rilevato che la risoluzione combinata della steatoepatite e la riduzione della fibrosi epatica sono state riportate nel 32.7% dei pazienti in trattamento con semaglutide e nel 16.1% di quelli nel gruppo placebo. In questo senso, è stato osservato che semaglutide somministrata settimanalmente alla dose di 2.4 mg ha migliorato i risultati istologici epatici.

4.2 Effetti avversi derivanti dall'impiego di semaglutide

All'interno di questo paragrafo saranno approfonditi gli effetti avversi che possono insorgere in seguito all'impiego clinico autorizzato di semaglutide. Un effetto avverso viene definito da AIFA come *un effetto nocivo e non voluto, conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale* [41].

Come riportato dalla European Medicines Agency a livello delle informazioni sui prodotti di Ozempic® [24], Wegovy® [30] e Rybelsus® [26], precedentemente trattati, gli effetti avversi che si possono verificare in concomitanza all'assunzione di semaglutide sono diversi: effetti gastrointestinali e disidratazione, pancreatite acuta, ipoglicemia, peggioramento della retinopatia diabetica, neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), immunogenicità, aumento della frequenza cardiaca, nonché rischio di tumori benigni delle cellule C tiroidee unicamente in studi preclinici. Più nello specifico, solo per Wegovy® e Rybelsus® è inoltre stata

segnalata disestesie, mentre specificatamente per Wegovy® sono emerse anche segnalazioni riguardo a perdita di capelli e calcoli biliari.

Effetti gastrointestinali e disidratazione

Semaglutide può determinare l'insorgenza di effetti avversi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea [42]. I meccanismi alla base di questi effetti non sono ancora del tutto chiari: per quanto riguarda la nausea, si ipotizza che essa sia dovuta all'inibizione che semaglutide esercita sullo svuotamento gastrico; tuttavia, la nausea si verifica in realtà anche a digiuno. Per quanto riguarda la diarrea, invece, si ipotizza che semaglutide possa alterare l'assorbimento dei nutrienti o la motilità intestinale. Questi disturbi insorgono principalmente nelle prime 8-12 settimane di trattamento durante l'aumento della dose, e sono nel complesso di gravità lieve-moderata ed autolimitanti. Nonostante ciò, essi costituiscono la principale motivazione che spinge i pazienti ad abbandonare il trattamento negli studi di fase III. Dal momento che dosi più elevate sono associate a disturbi gastrointestinali più frequenti è necessario che il paziente segua uno schema di aumento graduale della dose; oltre a ciò, al fine di limitare l'insorgenza di tali eventi è possibile consigliare al paziente di mangiare lentamente porzioni ridotte di cibo, preferibilmente povere di grasso, e smettere di mangiare quando si sente sazio.

Pancreatite acuta

È stata ipotizzata una possibile correlazione tra l'impiego di semaglutide e l'insorgenza di eventi avversi pancreatici, quali pancreatite, in vista di un lieve e asintomatico aumento dei livelli plasmatici di lipasi e amilasi. In questo ambito, negli anni sono stati eseguiti studi di farmacovigilanza con risultati contrastanti; in ogni caso, sebbene sia difficile escludere completamente eventi avversi pancreatici, EMA ed FDA hanno concluso che un'associazione causale tra l'impiego di farmaci a base di incretine e pancreatite è incoerente con i dati attuali [42].

Ipoglicemia

Dal momento che semaglutide stimola la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente, la generazione di una condizione di ipoglicemia sembrerebbe infrequente. Nella maggior parte dei casi l'insorgenza di tale problematica è risultata essere correlata ad un'assunzione concomitante di semaglutide con altri medicinali ipoglicemizzanti, quali sulfanilurea e/o terapia insulinica [42].

Peggioramento della retinopatia diabetica

Nello studio SUSTAIN-6 è stato rilevato un aumento delle complicanze della retinopatia diabetica (DRP) in concomitanza all'uso di semaglutide rispetto al placebo [42]. Si sono dunque susseguiti diversi studi ed indagini volti ad approfondire meglio questo risultato: ciò che si è evidenziato è che i pazienti in analisi in questo studio dimostratisi inclini a sviluppare complicanze della DRP presentavano, in realtà, DRP già preesistente, soffrivano di diabete da più tempo, presentavano livelli di emoglobina glicata più elevati e ricorrevano più frequentemente all'impiego di insulina. Inoltre, è stato evidenziato che l'aumento della DRP sia stato verosimilmente correlato, in realtà, ad una riduzione acuta e consistente del glucosio, che transitoriamente peggiora la DRP, ma previene o ritarda l'insorgenza o la progressione della DRP a lungo termine → l'aumento della DRP non è dunque un effetto specifico del GLP-1, in quanto i pazienti che hanno raggiunto un endpoint di DRP hanno avuto la più forte riduzione del glucosio durante lo studio, a prescindere dalla loro randomizzazione a semaglutide o placebo.

Rilevanti per ottenere maggiori certezze relativamente a questo possibile evento saranno i risultati che emergeranno dall'ancora in corso studio *FOCUS*, il quale si sta occupando di valutare gli effetti a lungo termine della semaglutide sulla retinopatia diabetica in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)

Dati provenienti da studi epidemiologici indicano una possibile associazione tra l'impiego di semaglutide e l'aumento del rischio di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION); non è stato identificato un tempo preciso per lo sviluppo della stessa dall'inizio del trattamento. In ogni caso, una perdita della vista improvvisa richiede un esame oftalmologico ed il trattamento con semaglutide deve essere interrotto se viene confermata la NAION [24], [26], [30].

Altri recenti rapporti suggeriscono, in effetti, un possibile legame tra semaglutide e la neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) [43]. La NAION è caratterizzata da una perdita acuta ed indolore della vista, causata da alterazioni della circolazione sanguigna nella testa del nervo ottico, che porta a gonfiore del disco. I risultati degli studi che si sono occupati di valutare la relazione tra l'impiego di semaglutide e l'insorgenza di questa tipologia di effetti collaterali sono molto contrastanti: alcuni studi sostengono un aumento importante del rischio derivante dall'impiego di questo agonista GLP-1, mentre altri studi indicano l'assenza di un'associazione statisticamente significativa. Il meccanismo d'azione preciso alla base di tale effetto collaterale non è noto, anche se si ipotizza concretizzarsi in alterazioni vascolari, determinate da semaglutide, che influenzano la perfusione del nervo ottico nei pazienti predisposti alla patologia, nonché in un controllo glicemico rilevante, che contemporaneamente causa precoci esacerbazioni di retinopatia e NAION.

Immunogenicità

L'immunogenicità costituisce un evento avverso molto frequente tra i medicinali contenenti proteine o peptidi. I pazienti possono quindi sviluppare anticorpi in seguito a trattamento con semaglutide [24], [26], [30].

Aumento della frequenza cardiaca

Tutti gli agonisti GLP-1, tra cui semaglutide, aumentano la frequenza cardiaca. Questo aumento però non è stato associato ad eventi cardiaci avversi. I meccanismi tramite i quali semaglutide può condurre a questo effetto non sono ancora del tutto chiari; alcuni studi ipotizzano l'insorgenza di una tachicardia riflessa a fronte del possibile effetto vasodilatatore generato da semaglutide, mentre altri ipotizzano attivazioni a livello del sistema nervoso simpatico o azioni sulle cellule seno-atriali [42].

Cancro alla tiroide

Semaglutide è stata associata ad un rischio di tumori benigni delle cellule C della tiroide. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi semaglutide ha causato, in effetti, tumori benigni delle cellule C tiroidee ad esposizioni clinicamente rilevanti; ciò è dovuto ad un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili, mentre la rilevanza per gli esseri umani è considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa [24], [26], [30]. In ogni caso, il carcinoma midollare della tiroide è molto raro, rendendo di conseguenza particolarmente difficile escludere un'associazione tra la sua insorgenza e l'impiego di semaglutide. Mentre le autorità regolatorie negli Stati Uniti richiedono ulteriori studi di farmacovigilanza e portano avanti un monitoraggio attivo, la semaglutide rimane controindicata nei pazienti con anamnesi familiare di carcinoma midollare della tiroide ed in pazienti con neoplasia endocrina multipla [42].

Disestesia

Solo per Wegovy® e Rybelsus® è stata segnalata disestesia; in effetti, per Wegovy 2.4 mg®, Wegovy 7.2 mg® e Rybelsus® sono stati segnalati fenomeni di alterata sensibilità cutanea (quali parestesia, dolore cutaneo, pelle sensibile, disestesia e sensazione di bruciore cutaneo) di entità da lieve a moderata, e la maggior parte dei pazienti si è ripresa durante il trattamento

continuato [26], [30]. I meccanismi alla base di queste alterazioni cutanee rimangono poco chiari [44]: tra le diverse ipotesi si ritrova l'attivazione dei recettori GLP-1 espressi a livello nervoso, la quale può alterare la segnalazione neuronale e contribuire a sensazioni come disestesia o iperestesia, nonché il fatto che la rapida perdita di peso indotta da questi agonisti possa comportare spostamenti nella distribuzione del grasso, influenzando i nervi sensoriali della pelle e causando bruciore o formicolio. Altra ipotesi si basa sulla generazione di alterazioni microvascolari da parte di questa classe di farmaci.

Perdita di capelli

Specificatamente per Wegovy ® sono segnalati anche fenomeni di perdita di capelli [30].

Per quanto riguarda la perdita di capelli, nonostante i meccanismi causali non siano ancora certi e siano necessarie ulteriori ricerche dermatologiche per caratterizzare anche la frequenza e la temporalità degli eventi, le evidenze suggeriscono che la rapida perdita di peso indotta dagli agonisti del recettore GLP-1 possa causare stress metabolico acuto e comportare la perdita di capelli. A ciò si aggiungono anche cambiamenti nutrizionali e possibili modificazioni ormonali associate al dimagrimento [45].

Calcolosi biliare acuta/colelitiasi

Specificatamente per Wegovy ® sono segnalati anche fenomeni di calcolosi biliare acuta/colelitiasi [30].

Il meccanismo d'azione che porta gli agonisti del recettore GLP-1 ad indurre colelitiasi non è completamente chiarito; tuttavia, potrebbero contribuire a questo effetto collaterale la perdita di peso indotta da questi farmaci, nonché una loro azione diretta sulla secrezione biliare o sulla modificazione della motilità della cistifellea [46], che aumenta la formazione di fango biliare e calcoli biliari [42].

“Ozempic face”

Un fenomeno estetico riportato nella letteratura scientifica è relativo al raggiungimento di un aspetto scarno del viso per via del significativo calo ponderale associato a semaglutide [47]. Questo effetto è stato definito “Ozempic face”, grazie anche alla viralità mediatica acquisita da Ozempic® tra le celebrità che hanno mostrato riduzioni di peso drastiche in seguito al suo utilizzo. Le aree colpite da questo effetto a livello del viso sono le guance, le tempie, il collo e le regioni periorbitali (FIGURA 5 [48]); in queste zone insorgono rughe profonde e prominenti, cedimenti della pelle, pieghe nasolabiali più profonde e guance cadenti. Semaglutide è inoltre in grado di alterare l’armonia facciale, determinando cambiamenti a livello della dimensione e della proporzione delle labbra, del mento e delle guance. Una rapida perdita di peso, dunque, può accelerare involontariamente il processo di invecchiamento e scarnificazione del viso. Generalmente, con l’avanzare dell’età, si verificano fisiologicamente dei cambiamenti a livello del viso; tuttavia, è importante sottolineare che il fenomeno indotto da semaglutide si verifica in soggetti molto più giovani rispetto a quanto osservato nei normali processi di invecchiamento fisiologico, e si distingue nettamente da quest’ultimo poiché si manifesta in modo più drammatico e accelerato in qualsiasi individuo che appunto perda una notevole quantità di peso [47].

How can Ozempic affect the face

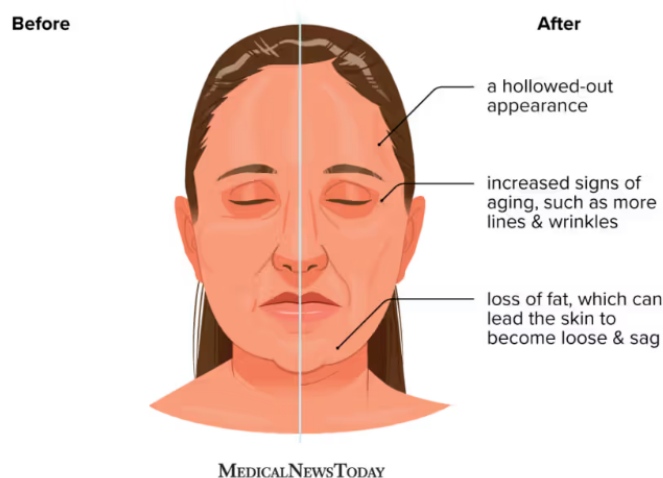


FIGURA 5: "Ozempic face" [48].

5 Modalità di prescrizione di semaglutide

In Italia la prescrizione di semaglutide avviene con modalità che variano a seconda dell'indicazione terapeutica. Il presente capitolo si propone di analizzare le disposizioni attualmente in vigore.

5.1 Modalità prescrittive di semaglutide per il trattamento del diabete di tipo 2 e uso off-label di Ozempic ®

L'utilizzo di semaglutide per il trattamento e la gestione del diabete di tipo 2 prevede la rimborsabilità da parte del servizio sanitario nazionale (SSN) [49] grazie all'istituzione della Nota 100, la quale descrive la prescrivibilità degli inibitori SGLT-2, degli agonisti recettoriali GLP-1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete di tipo 2. Questa nota prevede che, in caso di prima prescrizione, il medico (diabetologo o altro specialista SSN, ma anche il medico di medicina generale) debba compilare la scheda di valutazione e prima prescrizione, la cui validità massima è pari a 6 mesi. Dopodiché, in caso di rinnovo della prescrizione, deve essere compilata una scheda di rinnovo della stessa, con validità massima pari a 12 mesi.

La Nota 100 stabilisce, tuttavia, che il primo intervento da attuare in pazienti affetti da diabete di tipo 2 sia un cambiamento dello stile di vita a livello di dieta, attività fisica e astensione al fumo (FIGURA 6): qualora questa modifica non permettesse il raggiungimento dei valori target di emoglobina glicata prestabiliti, lo step successivo sarebbe rappresentato dall'introduzione di una terapia a base di metformina. Qualora la metformina risulti controindicata o non tollerata, allora sarà possibile utilizzare in monoterapia tutti gli altri farmaci. Laddove, invece, la terapia a base di metformina da sola o in associazione ad altri farmaci non risultasse essere sufficiente per raggiungere /mantenere gli obiettivi stabiliti di HbA1c o dovesse rendersi necessario sostituire uno dei farmaci utilizzati in associazione ad essa, si potrà allora associare o eseguire una sostituzione con un agonista recettoriale GLP-1 o prescrivere tali agonisti da soli o in associazione a insulina. In alternativa, le associazioni successive possibili tra farmaci oggetto della nota

(esempio: associazione di un inibitore del SGLT2 con un agonista GLP-1)
rimangono comunque di pertinenza specialistica, poiché esse devono tenere in considerazione le caratteristiche del paziente.

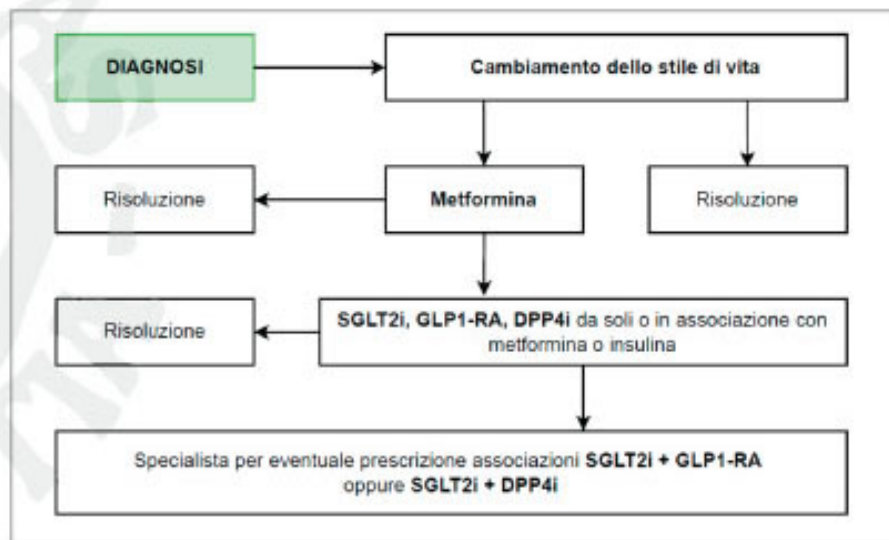


FIGURA 6: cascata decisionale per la prescrizione di semaglutide [49].

Con riferimento ad Ozempic® [50] AIFA ribadisce che l’indicazione terapeutica è limitata esclusivamente al trattamento del diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico, come monoterapia quando l’uso di metformina è considerato inappropriato o in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete. Ogni altro utilizzo, compresa la gestione del peso, costituisce un uso *off-label* e mette a rischio la disponibilità di tale medicinale nella popolazione diabetica. In effetti, AIFA aveva segnalato, nel 2023, che l’aumento della domanda di Ozempic® aveva causato carenze, conducendo ad un’impossibilità, per i pazienti affetti da diabete di tipo 2, di acquisire le dosi necessarie, ricadendo in rischi clinici, quali iperglicemia. L’uso di Ozempic® per il trattamento dell’obesità o a finalità dimagranti costituisce, dunque, un uso *off-label*, ai sensi della Legge 94/1998 (“Legge Di Bella”) [51]: la Legge Di Bella stabilisce che in determinati casi il medico ha la possibilità, sotto la propria responsabilità, di impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un’indicazione, una via di

somministrazione, una modalità di somministrazione o utilizzazione diversa da quella autorizzata. Ciò può avvenire solamente previo ottenimento del consenso informato da parte del paziente e qualora il medico ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati per la data indicazione terapeutica, via o modalità di somministrazione. L'impiego off-label si deve poi basare su una solida base scientifica, rappresentata da un impiego noto e dalla presenza di lavori apparsi come pubblicazioni scientifiche accreditate a livello internazionale. In nessun caso il paziente ha diritto all'erogazione del medicinale a carico del servizio sanitario nazionale quando il medico ricorre a questa modalità prescrittiva.

5.2 Modalità prescrittive di semaglutide per il trattamento dell'obesità

Quando impiegata nell'ambito dell'obesità, semaglutide, principio attivo del medicinale Wegovy®, richiede ricetta ripetibile (RR) e non risulta essere rimborsabile dal servizio sanitario nazionale (SSN), bensì è a carico del paziente [52].

Allo scopo di perdere peso o mantenere il peso, Wegovy® è prescritto negli adulti in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed un aumento dell'attività fisica in presenza di un indice di massa corporea (IMC) iniziale pari ai seguenti valori [53]:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (condizione di obesità).
- Da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (condizione di sovrappeso) in presenza di almeno una comorbidità legata al peso, quali disglycemia (prediabete o diabete di tipo 2), ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno o malattia cardiovascolare.

AIFA sottolinea che la prescrizione in adolescenti a partire dai 12 anni avviene sempre in associazione a dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica, allo scopo di gestire il peso, in presenza di:

- Obesità e

- Peso corporeo superiore ai 60 kg.

In questa popolazione il trattamento con Wegovy® deve essere interrotto e rivalutato se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro indice di massa corporea (IMC) dopo 12 settimane alla dose di 2.4 mg o alla dose massima tollerata. Si ricorda, inoltre, che la condizione di obesità negli adolescenti è definita in presenza di un $IMC \geq 95^{\circ}$ percentile, come definito dalla seguente tabella:

Età (anni)	IMC (kg/m ²) al 95° percentile	
	Maschi	Femmine
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

FIGURA 7: obesità adolescenziale [53].

In particolare, come noto, l'indice di massa corporea (IMC) si calcola dividendo il peso corporeo di una persona (in kg) per il quadrato della sua altezza (in metri) [54]. Tuttavia, bambini e adolescenti sono ancora in fase di crescita, e per questo l'IMC si esprime in relazione a quelli di altri individui dello stesso sesso ed età (si parla di percentili di IMC per età). I percentili permettono di conoscere a quale percentuale della popolazione di riferimento il soggetto appartiene o se supera tale percentuale. Ad esempio, se una ragazza di 12 anni è alta 1.52 m e pesa 62 kg, ha un BMI di circa 26.6. In questo senso, secondo i percentili di IMC per età, il BMI della ragazza è collocato al 96° percentile, e ciò significa che il suo BMI è uguale o superiore a quello del 96% delle ragazze di 12 anni nella popolazione di riferimento che è stata utilizzata per costruire la tabella di crescita; quindi, la ragazza rientra nella categoria dell'obesità.

6 “Molecola miracolosa”: mistificazione della semaglutide

La semaglutide è stata trasformata, a livello pubblico e mediatico, in una “molecola miracolosa”, venendo rappresentata non solo come un farmaco in grado di trattare patologie metaboliche complesse, ma anche come uno strumento in grado di rispondere al desiderio di controllare nell’immediato il peso corporeo. Questa esposizione mediatica, amplificata dai social network, ha contribuito a costruire un’immagine molto spesso semplificata di questo principio attivo, oscurandone i rischi e le reali indicazioni terapeutiche. In questo capitolo saranno analizzate le dinamiche che permettono di descrivere questo fenomeno di mistificazione.

6.1 Impatto mediatico di semaglutide

Come già ampiamente analizzato all’interno dei precedenti capitoli, Wegovy[®] è la formulazione iniettabile di semaglutide utilizzata per il trattamento dell’obesità; ciononostante, Ozempic[®], autorizzato solamente per la gestione del diabete di tipo 2, viene utilizzato per la perdita di peso a scopo estetico. Esso viene spesso glorificato dai social media e da numerosi organi di informazione [55].

L’*Aesthetic Surgery Journal* ha condotto un’indagine relativamente alla popolarità delle ricerche online riguardanti Ozempic[®] [55], grazie ad un’analisi dei dati riportati su Google Trends (<https://trends.google.com/trends/>). Quest’ultimo è uno strumento di ricerca online che analizza la popolarità delle ricerche web in un preciso periodo temporale. Rilevante per comprendere il volume delle ricerche riguardante Ozempic[®] è il volume di ricerca relativo (RSV), un dato che viene calcolato come il volume normalizzato di un certo interesse di ricerca all’interno di un determinato periodo e luogo rispetto a tutte le ricerche nello stesso periodo e luogo: esso viene espresso con valori da 0 a 100, dove 100 rappresenta il picco di popolarità di ricerca nel periodo e luogo selezionato. “Ozempic” è stato il termine di ricerca valutato in questa analisi per un periodo di 5 anni

(marzo 2018 – febbraio 2023) negli Stati Uniti. Ciò che è stato osservato è un aumento esponenziale dell'RSV di "Ozempic" durante il periodo quinquennale (FIGURA 8): inizialmente, l'RSV è rimasto stabile da marzo 2018, raggiungendo poi un piccolo picco a giugno 2021 e stabilizzandosi poi nuovamente fino a dicembre 2021. Infine, esso è cresciuto lentamente fino ad ottobre 2022, per poi incrementare significativamente la crescita da dicembre 2022.

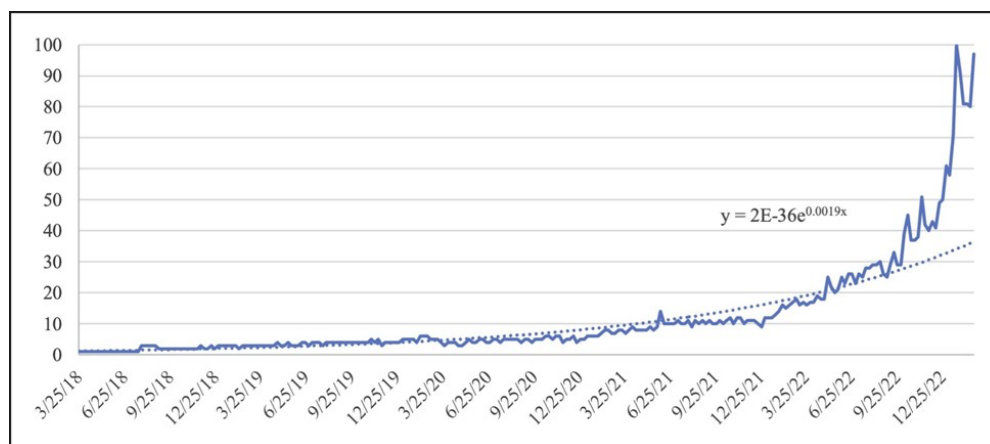


FIGURA 8: volume di ricerca relativo del termine "Ozempic" da marzo 2018 a dicembre 2022 [55].

L'RSV, in particolare, è aumentato da 10.3 RSV nel dicembre 2021 a 84.8 RSV nel febbraio 2023 (FIGURA 9).

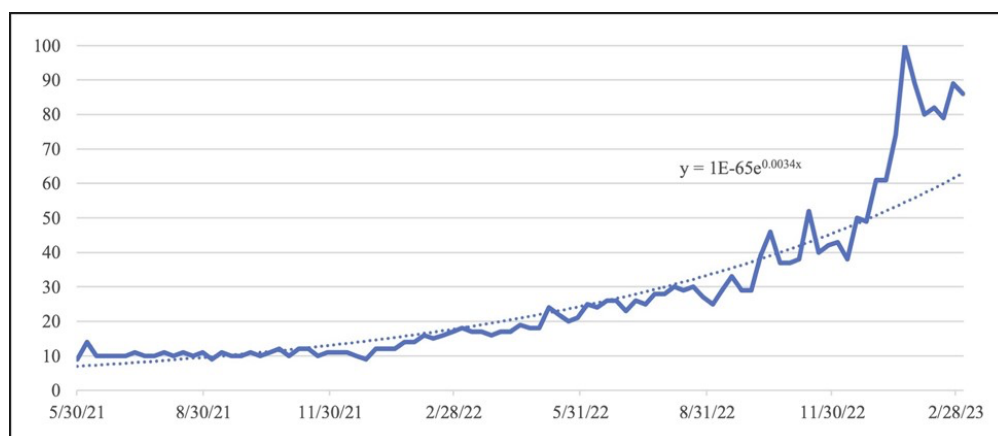


FIGURA 9: volume di ricerca relativo del termine "Ozempic" da maggio 2021 a febbraio 2023 [55].

Da quando Wegovy ® è entrato in commercio, l'azienda produttrice, NovoNordisk, ha affrontato difficoltà nella fornitura dello stesso a fronte della crescente domanda. Inoltre, la stessa azienda nel giugno 2021 ha riscontrato difficoltà di fornitura per via di problematiche legate alle buone pratiche di produzione; nello stesso periodo, l'analisi di Google Trends ha evidenziato un picco di interesse per Ozempic ®, che secondo *l'Aesthetic Surgery Journal* potrebbe essere correlato all'inizio del suo utilizzo off-label per la gestione del peso corporeo [55].

I social media possono essere ritenuti in parte responsabili dell'aumento delle prescrizioni con uso off-label di Ozempic ®. L'analisi dei post sui social media può quindi costituire uno strumento utile ad individuare le convinzioni errate e le motivazioni che spingono i soggetti a adottare un tale uso del farmaco. In uno studio pubblicato su *Elsevier* [56] è stato impiegato BERTopic (<https://bertopic.com>): si tratta di un framework di topic modelling (tecnica utile ad individuare automaticamente gli argomenti principali presenti in una raccolta di dati) utilizzato allo scopo di analizzare dati relativi ad Ozempic ® su Reddit (<https://www.reddit.com>), una piattaforma interattiva di notizie online. Su Reddit gli utenti hanno la possibilità di partecipare a cosiddetti subreddit, ossia forum a livello dei quali gli utenti scambiano opinioni e partecipano a discussioni in linea con il tema del subreddit in questione. Per questo studio sono stati selezionati 3 subreddit di interesse per le discussioni relative a Ozempic ® dai quali analizzare i dati, ossia “r/ozempic”, “r/ozempicforweightloss” e “r/semaglutide”. Dallo studio emerge che alcuni tra gli argomenti più rilevanti e discussi sono:

- Semaglutide ed esperienze di perdita di peso: gli utenti si sono focalizzati sul discutere esperienze personali con semaglutide in relazione alla perdita di peso.
- Considerazioni sul dosaggio di semaglutide: gli utenti hanno messo in risalto le proprie preoccupazioni relativamente a dosaggi appropriati e relativi effetti sul trattamento.

- Rifiuto di copertura assicurativa per il trattamento con Ozempic ®: la discussione è stata incentrata su problemi di copertura assicurativa e autorizzazione per l'uso off-label.
- Progressi nella perdita di peso: con una condivisione dei traguardi raggiunti.
- Uso della semaglutide: con discussioni relative all'approvvigionamento di semaglutide e problematiche relative alla prescrizione.
- Gestire la stitichezza con Ozempic ®: con discussioni relative a questo principale effetto collaterale e possibili risoluzioni.

Parallelamente, i rischi per la salute associati all'uso off-label e non supervisionato di Ozempic ® non sono stati frequentemente oggetto di discussione. Gli utenti hanno dunque principalmente discusso dei risultati positivi o negativi ottenuti con l'impiego di Ozempic ® al fine di perdere peso, nonché dei fattori che potevano influenzare gli stessi.

Come evidenziato però dall'articolo *Misrepresentation of semaglutide in social media* [57], spesso gli utenti che pubblicano informazioni riguardanti semaglutide non sono operatori sanitari. Si sono considerati 250 post pubblicati su Instagram (<https://www.instagram.com>), TikTok (<https://www.tiktok.com>), Facebook (<https://www.facebook.com>), X (<https://x.com>) e YouTube (<https://www.youtube.com>) realizzati da account pubblici, con contenuto solo in inglese o tedesco e con almeno 1000 visualizzazioni (o 1000 mi piace qualora il numero di visualizzazioni non fosse specificato). Lo studio ha evidenziato che la maggior parte di questi contenuti è realizzata da soggetti che assumono Ozempic ® e che raccontano la propria esperienza personale (talvolta allegando anche foto dei propri risultati fisici), da agenzie di stampa e influencer, e solo in minor parte da operatori sanitari (ad eccezione di YouTube, dove il 48% dei contenuti analizzati è stato creato da operatori sanitari, e su Facebook, dove il 32% dei post analizzati è stato realizzato da professionisti del settore sanitario). Un aspetto interessante che insorge dall'analisi di questi contenuti è che solo il 2% degli autori dei post ha menzionato di assumere Ozempic ® per il trattamento del diabete di tipo 2, mentre il restante 98% ha ammesso di assumere il farmaco per perdere peso o

per trattare la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Grazie all'elevata percentuale di professionisti sanitari su YouTube sono state fornite la maggior parte delle informazioni anche riguardo a reazioni avverse, indicazioni del farmaco, meccanismi d'azione e costi di trattamento o problematiche in termini di forniture. Al contrario, i post su Instagram contenevano pochissime informazioni, poiché la maggior parte degli utenti ha caricato immagini relative al proprio cambiamento fisico, senza aggiungere alcun testo o commento. Nel 10% dei post analizzati sono state riscontrate informazioni errate riguardanti semaglutide, soprattutto relativamente agli ambiti di applicazione di Ozempic ® e Wegovy ®.

La pubblicazione in alta percentuale di contenuti riguardanti esperienze personali relative all'assunzione di semaglutide è preoccupante, poiché le piattaforme social permettono una rappresentazione non equilibrata del farmaco, che è fortemente influenzata dalle esperienze individuali. Inoltre, molto spesso è stata rilevata una modifica delle immagini prima-dopo relative al proprio corpo da parte dell'intelligenza artificiale (62% dei casi su Instagram e 52% dei casi su TikTok): anche questo aspetto risulta essere critico, considerando che molti utenti non riescono a distinguere quando un contenuto ha subito tale modifica. In questo senso, l'uso dell'intelligenza artificiale nella creazione di video può portare ad una percezione distorta di sé e aumentare la probabilità di assumere farmaci per la perdita di peso senza prescrizione medica. Per concludere, è possibile affermare che la rappresentazione della semaglutide sui social media non corrisponde sufficientemente alle evidenze scientifiche; dunque, è importante incrementare l'educazione sanitaria sui social media per aiutare gli utilizzatori a prendere decisioni più consapevoli [57].

6.2 Approvvigionamento illegale di semaglutide

A fronte del frequente impiego errato di semaglutide è lecito domandarsi come alcuni soggetti riescano a procurarsi il farmaco in maniera non convenzionale.

L'EMA (European Medicines Agency) e le Agenzie Nazionali per i Medicinali (HMA) allertano relativamente alla crescente pubblicità e vendita online di farmaci illegali in tutta l'Unione Europea [58]. Si è registrato un aumento della vendita su siti web fraudolenti di medicinali illegali commercializzati come semaglutide, liraglutide e tirzepatide. Questi prodotti non sono conformi ai necessari standard di qualità, sicurezza ed efficacia e non sono autorizzati: di conseguenza, il loro utilizzo comporta un rischio per le persone che ne entrano in possesso, che possono andare incontro ad insuccesso terapeutico, problemi di salute inaspettati ed interazioni pericolose con altri farmaci. EMA e HMA segnalano infatti che sono stati rintracciati numerosi profili Facebook, pubblicità e siti web falsi, molti dei quali provenienti da paesi al di fuori dell'Unione Europea; inoltre, molti di questi siti utilizzano impropriamente loghi ufficiali e false sponsorizzazioni per ingannare i consumatori. EMA e HMA ricordano poi che la vendita online di medicinali soggetti a prescrizione medica non è autorizzata in alcuno stato membro dell'Unione Europea; al fine di aiutare i pazienti a identificare i siti web autorizzati alla vendita è stato istituito a livello europeo un logo specifico, che appare su siti web di tutte le farmacie e rivenditori online registrati. Cliccando sul logo, gli acquirenti vengono indirizzati ad un registro nazionale dei rivenditori autorizzati. Il logo è formato dalla bandiera nazionale e dal testo ad essa associato; le bandiere visualizzabili sono quelle dei paesi UE e di Norvegia, Islanda e Liechtenstein. Per l'Italia il logo risulta essere il seguente (FIGURA 10) [59].



FIGURA 10: logo identificativo nazionale per la vendita online di medicinali [59].

EMA e HMA indicano che un prodotto è probabilmente illegale se [58]:

- È pubblicizzato come “approvato” da un’autorità nazionale o presenta loghi ufficiali di un’autorità nazionale o dell’EMA.
- Si dichiara superiore ad altri trattamenti autorizzati.
- È venduto su siti web non ufficiali e che non presentano logo comune UE o non riportati in un registro nazionale.
- Non è disponibile presso farmacie o operatori sanitari autorizzati.

All’interno di uno studio è stato valutato il rischio di approvvigionamento online di semaglutide [60]. Dopo avere ricercato su Bing (<https://www.bing.com>) e Google (<https://www.google.com>) i siti web che vendevano semaglutide senza prescrizione medica nel luglio 2023, il suddetto prodotto è stato acquistato. Da ciascun sito selezionato sono state ordinate penne preriempite da 0.25 mg per dose o flaconcini equivalenti di semaglutide da ricostituire in soluzione iniettabile. Dopo aver ottenuto i farmaci, gli autori dello studio hanno seguito la checklist messa a disposizione dalla Federazione Internazionale Farmaceutica (FIP) per valutare la presenza sugli stessi di segni di contraffazione, confrontandoli con la soluzione iniettabile di semaglutide da 1 mg autorizzata come Ozempic®. È stata poi

valutata la qualità del prodotto in termini di sterilità e contaminazione microbiologica, attenendosi alle linee guida di Farmacopea Europea e Farmacopea degli Stati Uniti.

Sono stati in particolare 6 i venditori online dai quali sono stati acquistati i medicinali a base di semaglutide: tutti questi rivenditori menzionavano la perdita di peso sulla propria pagina e offrivano il prodotto a un prezzo variabile tra i 113 e i 360 dollari USA. Dei 6 prodotti richiesti ne sono stati ricevuti solo 3, ciò perché alcuni venditori hanno anche messo in atto truffe di mancata consegna. In seguito all'analisi dei prodotti ricevuti, il punteggio ad essi attribuito era pari a 8 o 9 sulla checklist FIP, mentre Ozempic® detiene il punteggio massimo, pari a 22. I prodotti presentavano quindi anomalie e difetti nelle informazioni di registrazione ed etichettatura; inoltre, durante l'analisi di qualità è stato rilevato che un campione mostrava una presenza elevata di endotossina, da associare ad una possibile contaminazione. L'analisi tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS) ha rilevato la presenza di semaglutide in tutti i campioni, ma con un basso livello di purezza (7%- 14%). Un aspetto interessante emerso dall'analisi è che i campioni contenevano una quantità di semaglutide molto maggiore rispetto a quella dichiarata in etichetta (29%-30% in più), facendo ricadere il paziente nel rischio di ricevere una quantità maggiore di semaglutide per iniezione rispetto a quella attesa.

Un caso emblematico realmente accaduto nel 2025 ha avuto come protagonista una donna di 31 anni di Padova, la quale è stata soggetta ad ospedalizzazione dopo avere acquistato online una confezione contraffatta di Ozempic® [61]. Questa donna non era affetta né da diabete, né da obesità, ma aveva deciso di ricorrere all'acquisto online del medicinale senza prescrizione medica allo scopo di perdere peso. L'acquisto da parte della donna è avvenuto su un sito che indicava la propria sede in Italia e che si dichiarava specializzato in integratori e prodotti per il wellness: non si trattava, però, di una farmacia autorizzata. Dopo la prima iniezione del prodotto la donna è stata ritrovata in casa incosciente dai propri familiari, con una glicemia inferiore ai 40 mg/dL. La paziente è stata di conseguenza ospedalizzata in coma ipoglicemico. Si è

sospettato che il medicinale non fosse autentico poiché raramente semaglutide induce ipoglicemia, e anche perché la confezione del medicinale presentava alcune irregolarità, quali mancanza di scritte in Braille (obbligatorie nell'unione europea), errori di stampa, logo deformato e testo non in lingua italiana (FIGURA 11). Dall'analisi dei medici, dei farmacisti ospedalieri e dei tossicologi del centro padovano dove la donna è stata ricoverata è emerso che il prodotto non conteneva semaglutide, bensì insulina, responsabile dell'insorgenza del coma ipoglicemico; quest'ultimo è stato infatti dovuto alla somministrazione del principio attivo in un soggetto non diabetico e all'impiego di un dosaggio non controllato. Dopo la dimissione, la paziente è stata resa consapevole dei rischi dell'automedicazione e dell'importanza di acquistare medicinali solo da fonti ufficiali.

Original product packaging



Falsified product packaging

FIGURA 11: prodotto originale e prodotto falsificato [61].

Il caso della semaglutide permette quindi di riflettere relativamente al fatto che i social media non siano più solamente degli strumenti di comunicazione, ma veri e propri ambienti di persuasione sanitaria, capaci di mettere a rischio il consumatore, il quale può ricadere in truffe o portare avanti usi impropri dei medicinali pubblicizzati in modo ingannevole.

7 Conclusioni

In un contesto sanitario complesso, all'interno del quale diabete di tipo 2 e obesità costituiscono sfide importanti da fronteggiare, semaglutide si è rivelata uno strumento prezioso. L'impiego di questo principio attivo è infatti ormai consolidato nel trattamento di queste due condizioni cliniche, come conseguenza anche di numerosi studi che ne dimostrano la solida efficacia. Il valore terapeutico di questo principio attivo è ulteriormente accresciuto dai potenziali effetti aggiuntivi benefici, ad oggi ancora in studio, nell'ambito cardiovascolare, renale ed epatico, che potrebbero costituire, se completamente dimostrati, un ulteriore beneficio per il paziente durante il trattamento. In tale ottica, l'innovazione scientifica legata a semaglutide non si è ancora arrestata: in effetti, sono in sviluppo nuove formulazioni che possono favorire la compliance del paziente (l'approvazione di Wegovy® in formulazione orale negli Stati Uniti è testimone di questo processo), nonché nuove specialità che associano semaglutide ad altri principi attivi, al fine di ottenere un'efficacia sempre maggiore all'interno delle indicazioni terapeutiche autorizzate.

Nonostante questo principio attivo abbia aperto una nuova frontiera terapeutica, non bisogna dimenticare che esso non è esente da eventi avversi importanti, spesso sottovalutati. Per questo motivo, è sempre auspicabile che la scelta d'impiegare semaglutide, valutato il quadro patologico nel suo insieme, avvenga da parte del medico, il quale conosce i criteri clinici di prescrizione e può assistere il paziente durante tutta la durata del trattamento, evitando che lo stesso incorra in gravi rischi. Tuttavia, gli effetti promettenti in termini di riduzione del peso corporeo hanno causato un'esposizione mediatica e una diffusione su larga scala di informazioni sui social media relative a semaglutide; nella maggior parte dei casi, quanto pubblicato riguardante semaglutide risulta essere poco aderente alla reale evidenza scientifica, e gli utenti, molto spesso utilizzatori privati o influencer, diffondono informazioni sbagliate. Tali dinamiche possono favorire l'insorgenza di aspettative irrealistiche nei soggetti più fragili e comportare l'incomprensione delle corrette indicazioni terapeutiche del farmaco o dei possibili effetti collaterali

che esso può causare. Questi stessi soggetti, spesso spinti dal desiderio di perdere peso in poco tempo, cedono a truffe online o ricercano appositamente siti fraudolenti dai quali acquistare le specialità a base di semaglutide senza prescrizione, inconsapevoli del fatto che tale gesto sia pericoloso, in quanto il trattamento avviene senza supervisione medica, e anche poiché esiste la possibilità che il medicinale acquistato non contenga realmente semaglutide o non rispetti i requisiti necessari di qualità, sicurezza ed efficacia.

Alla luce di tali problematiche, la principale sfida futura sarà quella di riuscire, in qualche modo, a migliorare l'educazione sanitaria sui social media, ad esempio cercando di contrastare la disinformazione grazie alla presenza online di operatori sanitari che siano in grado di chiarire le reali indicazioni terapeutiche di farmaci come gli agonisti GLP-1, di informare relativamente agli eventi avversi e di indicare che è di fondamentale importanza la presenza del medico durante tutta la durata di trattamento con farmaci di questa categoria terapeutica.

8 Bibliografia

- [1] «Relazione al Parlamento 2023 sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito».
- [2] «Diabete - sorveglianza PASSI».
- [3] <<https://www.salute.gov.it/new/it/tema/stili-di-vita-guadagnare-salute/obesita/>>.
- [4] S. Jebb, «Obesity: causes and consequences», *Women's Health Medicine*, vol. 1, fasc. 1, pp. 38–41, nov. 2004, doi: 10.1383/wohm.1.1.38.55418.
- [5] «obesità: PASSI 2023-2024».
- [6] A. Vb, D. K. Jha, e S. Bhattacharjee, «Global Trends and Burden of Diabetes: A Comprehensive Review of Global Insights and Emerging Challenges», *Curr. J. Appl. Sci. Technol.*, vol. 44, fasc. 7, pp. 134–150, lug. 2025, doi: 10.9734/cjast/2025/v44i74580.
- [7] <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.
- [8] <<https://www.pacinimedicina.it/wp-content/uploads/2014/02/28686-Le-Incretine-web.pdf>>.
- [9] V. Bonato, D. Cataldo, e F. Dotta, «Incretine e funzione insulare: fisiopatologia», *L'Endocrinologo*, vol. 9, fasc. 4, pp. 155–162, dic. 2008, doi: 10.1007/BF03344632.
- [10] A. Alzahrani *et al.*, «Molecular Pharmacology of Glucagon-Like Peptide 1-Based Therapies in the Management of Type Two Diabetes Mellitus and Obesity», *IPRP*, vol. Volume 14, pp. 59–72, apr. 2025, doi: 10.2147/IPRP.S503501.
- [11] <https://www.ildiabeteonline.it/wp-content/uploads/2015/02/diabete20_4_1.pdf>.
- [12] C. Sorli *et al.*, «Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial», *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 5, fasc. 4, pp. 251–260, apr. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
- [13] V. R. Aroda *et al.*, «PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes», *Diabetes Care*, vol. 42, fasc. 9, pp. 1724–1732, giu. 2019, doi: 10.2337/dc19-0749.
- [14] A. Moiz, K. B. Fillion, M. A. Tsoukas, O. HY. Yu, T. M. Peters, e M. J. Eisenberg, «Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation», *The American Journal of Medicine*, vol. 138, fasc. 6, pp. 934–940, giu. 2025, doi: 10.1016/j.amjmed.2025.01.021.
- [15] R. F. Kushner *et al.*, «Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5», *Obesity*, vol. 28, fasc. 6, pp. 1050–1061, giu. 2020, doi: 10.1002/oby.22794.
- [16] N. C. Bergmann, M. J. Davies, I. Lingvay, e F. K. Knop, «Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review», *Diabetes, Obesity*

and Metabolism, vol. 25, fasc. 1, pp. 18–35, gen. 2023, doi: 10.1111/dom.14863.

- [17] Y. Mu *et al.*, «Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2·4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial», *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 12, fasc. 3, pp. 184–195, mar. 2024, doi: 10.1016/S2213-8587(23)00388-1.
- [18] T. Morville *et al.*, «Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis», *New England Journal of Medicine*, vol. 391, fasc. 17, pp. 1573–1583, ott. 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2403664.
- [19] B. M. McGowan *et al.*, «Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial», *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 12, fasc. 9, pp. 631–642, set. 2024, doi: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
- [20] L. B. Knudsen e J. Lau, «The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide», *Front. Endocrinol.*, vol. 10, p. 155, apr. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
- [21] S. Hall, D. Isaacs, e J. N. Clements, «Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist», *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 57, fasc. 12, pp. 1529–1538, dic. 2018, doi: 10.1007/s40262-018-0668-z.
- [22] J. N. Clements, D. Isaacs, R. E. Hartman, e K. Gambill, «Pharmacokinetics and Clinical Implications of Oral Semaglutide for Type 2 Diabetes Mellitus», *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 60, fasc. 2, pp. 153–163, feb. 2021, doi: 10.1007/s40262-020-00951-6.
- [23] C. Hauge, A. Breitschaft, M.-L. Hartoft-Nielsen, S. Jensen, e T. A. Bækdal, «Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial», *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, vol. 17, fasc. 9, pp. 1139–1148, set. 2021, doi: 10.1080/17425255.2021.1955856.
- [24] «Ozempic product information:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>».
- [25] *Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Rybelsus (semaglutide orale)*: <https://www.aifa.gov.it/-/niis-su-rybelsus-semaglutide-orale>.
- [26] «Rybelsus product information:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>».
- [27] V. R. Aroda, L. Blonde, e R. E. Pratley, «A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes», *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 23, fasc. 5, pp. 979–994, ott. 2022, doi: 10.1007/s11154-022-09735-8.
- [28] «Press Releases -
<https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=916472#>».

- [29] «Novo Nordisk A/S: Wegovy® HD (semaglutide 7.2 mg) approved in the US, providing 20.7% mean weight loss:
<https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=916516>».
- [30] «Wegovy product information:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>».
- [31] J. P. Frias *et al.*, «Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial», *The Lancet*, vol. 402, fasc. 10403, pp. 720–730, 2023, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7).
- [32] H.-M. Yang, «GLP-1 Agonists in Cardiovascular Diseases: Mechanisms, Clinical Evidence, and Emerging Therapies», *Journal of Clinical Medicine*, vol. 14, fasc. 19, 2025, doi: 10.3390/jcm14196758.
- [33] A. Feher, «Aterosclerosi», vol. 2025. Manuale MSD, ottobre 2025. [Online]. Disponibile su:
<https://www.msdmanuals.com/it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/arteriosclerosi/aterosclerosi>
- [34] Lincoff A. Michael *et al.*, «Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes», *New England Journal of Medicine*, vol. 389, fasc. 24, pp. 2221–2232, dic. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
- [35] H. Economos e R. J. MacIsaac, «Cardio-kidney-metabolic protective effects of semaglutide across the spectrum of chronic kidney disease», *World J Nephrol*, vol. 14, fasc. 4, dic. 2025, doi: 10.5527/wjn.v14.i4.109457.
- [36] A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, e P. Masson, «Chronic Kidney Disease», *The Lancet*, vol. 389, fasc. 10075, pp. 1238–1252, mar. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [37] Perkovic Vlado *et al.*, «Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes», *New England Journal of Medicine*, vol. 391, fasc. 2, pp. 109–121, lug. 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
- [38] S. Alfawaz, A. Burzangi, e A. Esmat, «Mechanisms of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Beneficial Effects of Semaglutide: A Review», *Cureus*, ago. 2024, doi: 10.7759/cureus.67080.
- [39] J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, e P. N. Newsome, «Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease», *QJM*, vol. 103, fasc. 2, pp. 71–83, feb. 2010, doi: 10.1093/qjmed/hcp158.
- [40] Sanyal Arun J. *et al.*, «Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis», *New England Journal of Medicine*, vol. 392, fasc. 21, pp. 2089–2099, giu. 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2413258.
- [41] «<https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Definizioni.pdf>».
- [42] M. M. Smits e D. H. Van Raalte, «Safety of Semaglutide», *Front. Endocrinol.*, vol. 12, p. 645563, lug. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.645563.

- [43] R. A. Hidalgo Ramos, M. Ortiz, S. Dufner Krieger, e D. Secades, «Semaglutide and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review», *Cureus*, ago. 2025, doi: 10.7759/cureus.89656.
- [44] O. M. Burke, B. Sa, D. A. Cespedes, e A. Tosti, «Dermatologic Implications of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Medications», *Skin Appendage Disord*, vol. 11, fasc. 5, pp. 416–423, feb. 2025, doi: 10.1159/000544023.
- [45] R. F. Rojas Lopez, D. Lynett Barrera, M. C. Amaya Muñoz, e M. P. Saavedra Diaz, «Alopecia as an Emerging Adverse Effect Associated With Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists for Weight Loss: A Scoping Review», *Cureus*, ago. 2025, doi: 10.7759/cureus.90021.
- [46] B. Nreu, I. Dicembrini, F. Tinti, E. Mannucci, e M. Monami, «Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials», *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 161, p. 108087, mar. 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108087.
- [47] K. Montecinos, B. Kania, e D. J. Goldberg, «Semaglutide “Ozempic” Face and Implications in Cosmetic Dermatology», *Dermatological Reviews*, vol. 5, fasc. 5, p. e70003, ott. 2024, doi: 10.1002/der2.70003.
- [48] «“Ozempic face”:
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/ozempic-face>».
- [49] «<https://www.bollettinosifo.it/archivio/3889/articoli/38719/>».
- [50] «https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1810048/2023.03.06_NII_Ozempic-semaglutide_IT.pdf».
- [51] A. cura di M. Cillo, «L’uso off label dei farmaci», *Bollettino SIFO*, vol. 60, fasc. 3, pp. 116–120, mag. 2014, doi: 10.1704/1612.17572.
- [52] «https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1805944/DETERMINA_3-2023_WEGOVY-semaglutide.pdf».
- [53] «https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2571201/DETERMINA_PR-ES-583-2024_WEGOVY.pdf».
- [54] «Categorie di BMI per bambini e adolescenti:
<https://www.cdc.gov/bmi/child-teen-calculator/bmi-categories.html>».
- [55] S. H. Han *et al.*, «Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis», *Aesthetic Surgery Journal*, vol. 44, fasc. 1, pp. 60–67, gen. 2024, doi: 10.1093/asj/sjad211.
- [56] S. Fong, A. Carollo, L. Lazuras, O. Corazza, e G. Esposito, «Ozempic (Glucagon-like peptide 1 receptor agonist) in social media posts: Unveiling user perspectives through Reddit topic modeling», *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health*, vol. 4, p. 100157, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.etdah.2024.100157>.
- [57] L. E. Propfe e R. Seifert, «Misrepresentation of semaglutide in social media», *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, vol. 399, fasc. 1, pp. 815–832, gen. 2026, doi: 10.1007/s00210-025-04403-5.

- [58] «Allerta sull'aumento di farmaci illegali venduti nell'UE come agonisti del recettore del GLP-1. <https://www.aifa.gov.it/-/allerta-aumento-farmaci-illegali-venduti-ue-agonisti-recettore-glp-1>».
- [59] «Logo identificativo nazionale per la vendita online di medicinali: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/farmacie/logo-comune-e-sito-web-la-vendita-line/>».
- [60] A. R. Ashraf *et al.*, «Safety and Risk Assessment of No-Prescription Online Semaglutide Purchases», *JAMA Network Open*, vol. 7, fasc. 8, pp. e2428280–e2428280, ago. 2024, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.28280.
- [61] «<https://www.aboutpharma.com/scienza-ricerca/insulina-al-posto-di-semaglutide-ozempic-donna-di-padova-in-coma-dopo-la-somministrazione-del-farmaco-acquistato-online/>».

9 Ringraziamenti

Per iniziare, desidero ringraziare *la mia relatrice*, la professoressa Annalisa Barbieri, per avermi seguita con attenzione e dedizione durante tutto il processo di realizzazione della tesi.

Ai *miei genitori*, Bino e Chiara, e ai *miei nonni*, Angelo e Daniela, dico grazie; questa laurea è anche un vostro traguardo, perché siete ogni giorno al mio fianco. Vi ringrazio per tutto quello che fate per me ogni giorno e per il vostro amore. Lo stesso grande ringraziamento va anche a *mia sorella* Greta, il mio braccio destro; so che ci sarai sempre, e io per te. Grazie anche alla *zia* Rosy, allo *zio* Tony e a mia *cugina* Veronica.

Grazie al *mio fidanzato*, Tobias: più di quanto credi, tu sei un'ispirazione per me. Sei il mio partner, il mio migliore amico, il mio confidente, il motore che spinge ogni mia azione. Grazie per avere sempre creduto in me.

Grazie anche a Sylvana e Thomas per i vostri consigli preziosi.

Grazie alle *mie amiche*. Laura e Giulia, dal giorno zero di questo percorso voi mi avete insegnato il valore dell'amicizia; è stata una fortuna condividere con voi ciò che questi cinque anni ci hanno riservato. Laura, mi hai insegnato ad essere forte e mi hai sempre fatto ridere tantissimo, sei sinonimo di spensieratezza. Giulia, da te ho imparato l'importanza di essere gentili e sensibili. Vi voglio bene! Ringrazio anche Camilla, Alessia, Meira, Anna e Chiara per avere condiviso con me questo percorso, siete speciali.

Grazie a *Maya*, che non dimenticherò mai.

Infine, vorrei ringraziare tutto lo staff della *farmacia Santa Teresa*, presso la quale ho svolto il percorso di tirocinio. Grazie in particolare alla dottoressa Daniela, alla dottoressa Letizia (la mia tutor), alla dottoressa Michela, alla dottoressa Alessia, alla dottoressa Tiziana e al dottor Elvis, dai quali ho

imparato tanto. Grazie per aver contribuito a creare un'esperienza che porterò sempre nel cuore!