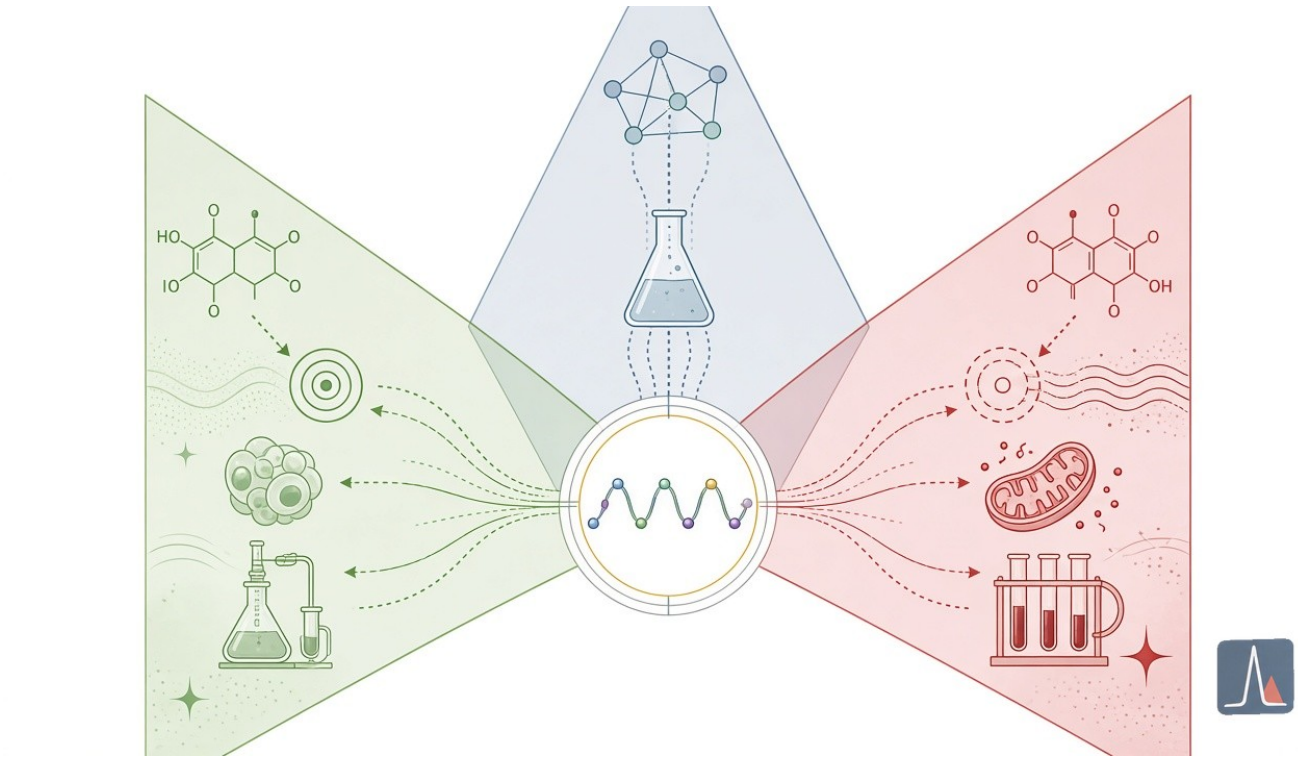
Risultati favorevoli e sfavorevoli su Semaglutide

2 novembre 2026

Studi randomizzati e meta-analisi riportano che semaglutide produce una perdita di peso significativa, benefici cardiovascolari e renali negli adulti con obesità o diabete di tipo 2, ma è anche associato a tassi elevati di eventi avversi gastrointestin



Risultati favorevoli e sfavorevoli su Semaglutide

La presente nota soppesa i risultati clinici pubblicati, favorevoli e sfavorevoli, su semaglutide senza raccomandarne l'uso. Riportare uno studio sull'uomo non costituisce una guida a utilizzare in tal modo il materiale di ricerca.

Semaglutide è stato ampiamente valutato in ampi programmi clinici randomizzati per esiti metabolici, cardiovascolari e renali. Studi controllati randomizzati (RCT) e successive meta-analisi fino al 2026 documentano riduzioni clinicamente significative del peso corporeo, dell'HbA1c, della circonferenza vita, della pressione arteriosa e dei marcatori infiammatori, insieme a riduzioni degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) e degli esiti renali in popolazioni definite. Allo stesso tempo, questi studi mostrano in modo coerente tassi elevati di eventi avversi gastrointestinali che determinano una maggiore interruzione del trattamento, aumenti dei disturbi correlati alla colecisti e riduzioni della massa magra che costituiscono il 25–40 % del peso totale perso. Le evidenze relative a esiti più rari, quali pancreatite, neoplasia tiroidea, eventi neuropsichiatrici e neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), sono contrastanti o inconcludenti, con le preoccupazioni sulle cellule C tiroidee derivate dai roditori mantenute nell'etichettatura, mentre i dati degli RCT sull'uomo sono in larga misura rassicuranti riguardo al cancro del pancreas e alla suicidalità. La certezza è spesso valutata da bassa a moderata a causa dell'elevata eterogeneità nelle stime della perdita di peso, della

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

sponsorizzazione industriale degli studi pivotali, delle popolazioni selezionate negli studi e dei dati limitati sulla funzionalità a lungo termine o dopo l'interruzione. !Diagramma tripartito astratto che separa i risultati clinici favorevoli, nulli e sfavorevoli su semaglutide Diagramma astratto che separa i risultati riportati su semaglutide: favorevoli (protezione metabolica, cardiovascolare e renale), nulli/contrastanti e sfavorevoli (GI, colecisti, massa magra).

Risultati clinici favorevoli da studi randomizzati e meta-analisi

Diverse meta-analisi del 2024–2026 di RCT in adulti con sovrappeso o obesità senza diabete (in genere 7–10 studi, n ≈ 5,400–7,100) riportano una variazione percentuale media del peso corporeo di circa −12.3 % (WMD −12.29 %, IC 95 % −13.38 a −11.20), una perdita di peso assoluta di −12.7 kg, una riduzione del BMI di −4.55 kg/m² e una riduzione della circonferenza vita di −9.4 cm rispetto al placebo. Le proporzioni che raggiungono una perdita di peso ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% e ≥ 20% sono sostanzialmente più elevate con semaglutide. Questi effetti sono accompagnati da variazioni favorevoli dell'HbA1c, della glicemia a digiuno, della pressione arteriosa sistolica, dei trigliceridi e della proteina C-reattiva ad alta sensibilità. La certezza per l'esito primario della perdita di peso è valutata bassa in alcune sintesi a causa di una sostanziale eterogeneità statistica (I^2 77–88 %). 1 2

Nei partecipanti con malattia cardiovascolare accertata e sovrappeso o obesità ma senza diabete, lo studio SELECT (n = 17,604) ha dimostrato una riduzione relativa del 20 % del MACE a 3 punti (HR 0.80, IC 95 % 0.72–0.90) con semaglutide 2.4 mg rispetto al placebo in un follow-up mediano di circa 40 mesi. I benefici sono risultati coerenti tra le categorie di BMI e sono apparsi almeno in parte indipendenti dall'entità della perdita di peso. Meta-analisi che raggruppano SELECT con altri dati sugli agonisti del recettore GLP-1 riportano riduzioni del rischio relativo di circa il 22 % per il MACE, del 26 % per la mortalità cardiovascolare e tendenze verso una minore mortalità per tutte le cause. I tassi di eventi avversi gravi sono risultati numericamente inferiori con semaglutide nello studio SELECT (33.4 % vs 36.4 %). 3

Lo studio FLOW e le meta-analisi cardiorenali correlate nel diabete di tipo 2 con malattia renale cronica indicano riduzioni relative di circa il 20–24 % degli eventi avversi renali maggiori e un declino più lento dell’eGFR. Sono stati inoltre riportati benefici istologici nella steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), con tassi più elevati di risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi (RR ≈ 2.0 nei dati aggregati sui GLP-1). I punteggi di qualità della vita e di funzionalità fisica sono migliorati in diversi studi sull’obesità e sull’insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata. Questi segnali cardiometabolici e di protezione d’organo rappresentano i risultati favorevoli più coerenti negli RCT su larga scala. !Schema che separa gli esiti cardiometabolici favorevoli dai risultati sfavorevoli di tollerabilità Rappresentazione schematica dell’equilibrio tra i risultati favorevoli cardiometabolici e di protezione d’organo e i segnali sfavorevoli gastrointestinali e di composizione corporea.

Risultati sfavorevoli su tollerabilità, sicurezza e composizione corporea

I disturbi gastrointestinali sono gli eventi avversi predominanti. Le meta-analisi mostrano in modo coerente un’incidenza più elevata di nausea (RR ≈ 3), vomito (RR ≈ 4), diarrea (RR ≈ 1.8–2.1) e stipsi rispetto al placebo. I tassi aggregati di qualsiasi evento avverso raggiungono ≈ 90 % con semaglutide rispetto all’85 % con placebo; l’interruzione dovuta a eventi avversi risulta circa

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

raddoppiata (RR 1.86, IC 95 % 1.41–2.45). La maggior parte degli eventi è di entità lieve-moderata e si verifica durante l'incremento della dose, ma essi restano il principale fattore di interruzione del trattamento sia negli RCT (□ 6–17 % negli studi a lungo termine) sia nei dati del mondo reale. 1 4

Gli eventi colecistici e biliari risultano aumentati in modo riproducibile (RR meta-analitico □ 1.37 in 76 RCT; colelitiasi RR □ 2 negli studi sulla perdita di peso), attribuiti alla rapida perdita di peso e agli effetti mediati dal GLP-1 sulla motilità della colecisti. Le banche dati di farmacovigilanza contengono inoltre segnali di gastroparesi, ileo e occlusione intestinale, che hanno portato ad aggiornamenti dell'etichettatura; i rischi assoluti restano bassi, ma sono più elevati rispetto ad alcuni comparatori.

I dati di composizione corporea provenienti da sottostudi DXA e da meta-analisi del 2026 di studi di fase 3 indicano che la perdita di massa magra rappresenta il 25–40 % del peso totale perso (riduzioni assolute di LBM di 2.5–4.4 kg rispetto al placebo alle dosi per l'obesità in alcune analisi). Sebbene la proporzione di perdita di massa magra rispetto a quella di massa grassa sia comparabile ad altri interventi in deficit calorico, la riduzione assoluta della massa magra, unita alle limitate valutazioni funzionali o di forza concomitanti nella maggior parte degli studi, ha sollevato interrogativi sul rischio di sarcopenia, in particolare negli adulti più anziani o nei soggetti con bassa massa muscolare basale. La certezza per questi esiti di composizione corporea è valutata molto bassa a causa dell'eterogeneità, delle ridotte dimensioni campionarie dei sottostudi e delle definizioni variabili di massa magra. In alcune estensioni sono state inoltre osservate riduzioni della densità minerale ossea a livello di anca e colonna e aumenti dei marcatori di riassorbimento. !Diagramma astratto a tre cluster delle categorie di risultati riportati per semaglutide Diagramma astratto a tre cluster che illustra i risultati clinici riportati favorevoli, nulli/misti e sfavorevoli.

Il recupero ponderale dopo l'interruzione è sostanziale. Nelle estensioni degli studi STEP, i partecipanti hanno recuperato circa due terzi del peso perso entro un anno dalla sospensione del trattamento, con regressione dei miglioramenti cardiometabolici. Questo andamento sottolinea che i benefici osservati negli RCT dipendono dalla somministrazione continuativa.

Risultati riportati nulli, misti o non conclusivi

I grandi programmi di esiti cardiovascolari (SELECT, SUSTAIN 6) e le meta-analisi del 2026 non hanno dimostrato aumenti coerenti di pancreatite, carcinoma pancreatico o carcinoma midollare della tiroide nell'uomo, nonostante i dati sui tumori delle cellule C nei roditori che hanno motivato un'avvertenza in riquadro. Le stime per il carcinoma tiroideo sono imprecise (alcune meta-analisi osservazionali riportano OR □ 1.4–1.5; le più ampie meta-analisi derivate da RCT sono compatibili con assenza di effetto). I tassi di eventi avversi gravi sono spesso simili o numericamente inferiori con semaglutide nelle popolazioni a rischio cardiovascolare.

Gli esiti neuropsichiatrici non mostrano un chiaro aumento dell'ideazione suicidaria, della depressione o dell'autolesionismo negli RCT aggregati e in SELECT (tassi di eventi equilibrati o inferiori); le revisioni regolatorie del 2025–2026 non hanno riscontrato un nesso causale nonostante i segnali delle segnalazioni spontanee. Nella malattia di Alzheimer in fase iniziale, gli studi di fase 3 EVOKE ed EVOKE+ (semaglutide orale, n □ 3,800, 104 settimane) non hanno raggiunto l'endpoint primario cognitivo/funzionale (nessuna differenza significativa su CDR-SB) nonostante miglioramenti dei biomarcatori dell'infiammazione e della patologia tau. La

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

riduzione dell'ictus è risultata incoerente o non significativa in alcune meta-analisi cardiovascolari. Gli effetti su alcune frazioni lipidiche e sulla pressione arteriosa diastolica sono modesti o eterogenei tra le sottopopolazioni. !Diagramma astratto a tre zone con codice colore sui risultati clinici della semaglutide Diagramma astratto a tre zone con codice colore che separa i risultati riportati favorevoli, nulli e sfavorevoli.

Il peggioramento della retinopatia è stato osservato in un primo studio sugli esiti cardiovascolari nel diabete di tipo 2 (SUSTAIN 6), verosimilmente correlato al rapido miglioramento glicemico; i dati successivi sono risultati contrastanti. Segnali di NAION sono emersi in coorti osservazionali (HR 2 in alcune popolazioni con diabete), inducendo aggiornamenti delle avvertenze in etichetta, ma il rischio assoluto resta molto basso (1/7,000–10,000 anni-paziente) e manca la conferma negli RCT.

Sintesi delle evidenze, limiti ricorrenti e contesto di catalogo

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi pubblicate nel 2024–2026 confermano una perdita di peso clinicamente rilevante e miglioramenti cardiometabolici con certezza da moderata ad alta per gli endpoint di efficacia in popolazioni selezionate, ma valutano le evidenze su sicurezza, composizione corporea e durabilità come di certezza inferiore a causa dell'eterogeneità (I^2 frequentemente >70 %), della durata variabile degli studi, del finanziamento industriale degli studi pivotali, dell'esclusione di partecipanti con anamnesi psichiatrica significativa in molti protocolli e della limitata disponibilità di confronti diretti o di dati a lungo termine (>4–5 anni) nelle popolazioni generali. La farmacovigilanza post-marketing fornisce segnali per eventi rari, ma è soggetta a bias di segnalazione e a confondimento da indicazione.

Gli aumenti del rischio assoluto per gli eventi gastrointestinali e della colecisti sono clinicamente rilevanti per l'aderenza, mentre i rischi assoluti di pancreatite, neoplasia tiroidea o NAION appaiono ridotti nei soggetti con basso rischio basale. I benefici sugli esiti cardiovascolari e renali hard sono più pronunciati nei partecipanti con malattia accertata o ad alto rischio; la generalizzabilità a contesti di ricerca di laboratorio più giovani e a minore rischio, o a un uso reale non aderente, è incerta. Il recupero del peso e l'inversione dei guadagni metabolici dopo la sospensione evidenziano la natura cronica del trattamento necessario per mantenere gli effetti.

Per i ricercatori di laboratorio, questi risultati sottolineano l'importanza di controlli rigorosi, di modelli animali o in vitro appropriati e della consapevolezza dei divari traslazionali tra le coorti selezionate negli RCT e popolazioni più ampie. Le sintesi in corso continuano a precisare il profilo rischio–beneficio, in particolare riguardo alla qualità della composizione corporea, agli esiti funzionali, alla salute ossea e alla sicurezza comparativa con agonisti doppi e tripli. Tutti i materiali forniti da Rierink Compounds sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali.

Fonti

• Meta-analisi del 2026 su semaglutide rispetto a placebo nel sovrappeso o nell'obesità senza diabete (Journal of Diabetes & Metabolic Disorders). https://link.springer.com/article/10.1007/s40200-026-02108-x
• Lincoff AM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). Nature Medicine / NEJM family, aggiornamenti 2023–2024. https://www.nature.com/articles/s41591-024-02996-7

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

- FLOW, STEP, SUSTAIN e meta-analisi aggregate su esiti cardiorenali, MASH e di sicurezza (The Lancet, NEJM, Diabetologia, 2021–2026).
- Meta-analisi a rete 2026 su DXA e composizione corporea (Metabolism, BMC Endocrine Disorders).
- Studi di fase 3 EVOKE/EVOKE+ sulla malattia di Alzheimer (2025–2026).
- Revisioni regolatorie (FDA, EMA/PRAC) su segnali neuropsichiatrici, tiroidei e di NAION (2025–2026).

Ulteriore letteratura primaria disponibile tramite PubMed e Europe PMC (termini di ricerca: semaglutide SELECT FLOW STEP meta-analysis 2024–2026). Tutte le affermazioni sono tratte da articoli con DOI o PMID identificabili; le affermazioni non citabili sono state omesse.

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono esclusivamente per uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.