

Semaglutide è sicuro ed efficace nel trattamento di pre-diabete e obesità nei pazienti con schizofrenia trattati con antipsicotici

Semaglutide is safe and effective for prediabetes and obesity in patients with schizofrenia.

ALICE SERAFINI¹, DAVID SLAWSON²

¹Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena; ²Department of Family medicine, Atrium Health, University of North Carolina at Charlotte, Usa.

La rubrica POEMs è a cura di Peter K. Kurotschka (Department of General Practice, University Hospital Würzburg, Germany).

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Semaglutide è sicuro ed efficace per il trattamento del prediabete e dell'obesità negli adulti affetti da schizofrenia trattati con antipsicotici?

Punto chiave. Questo studio ha dimostrato che il semaglutide è sicuro ed efficace per il trattamento del prediabete e dell'obesità negli adulti con schizofrenia gestiti contemporaneamente con iniezioni settimanali di antipsicotici di seconda generazione (Sga).

Assegnazione ai gruppi (allocazione): nascosta.

Finanziamento: pubblico + fondazione privata + industria farmaceutica.

Disegno dello studio: trial randomizzato e controllato (Rct) in doppio cieco.

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (qualsiasi).

Sinossi. L'aumento di peso in conseguenza dell'assunzione di farmaci antipsicotici e il successivo aumento del rischio e delle complicanze cardiovascolari sono uno dei principali responsabili della ridotta aspettativa di vita dei pazienti affetti da schizofrenia^{1,2}. Inoltre, l'incremento ponderale o lo sviluppo di una vera e propria obesità nei pazienti già affetti da disturbi psichici provoca lo sviluppo di quello che viene chiamato "doppio stigma", legato a entrambe le condizioni, che interferisce con i percorsi di cura, con la compliance ai trattamenti e peggiora ulteriormente lo stato di salute degli individui³. Le strategie terapeutiche fino a qui proposte, farmacologiche e non farmacologiche⁴ attualmente disponibili, hanno limitata efficacia e sono supportate da evidenze di scarsa qualità, per cui le potenzialità di utilizzo di farmaci appartenenti alla categoria degli agonisti del GLP 1 sono di grande attualità⁵.

Gli autori di questo studio hanno identificato adulti (n=154) di età compresa tra 18 e 60 anni che soddisfacevano i criteri diagnostici standard per schizofrenia, disturbo schizotipico o disturbo schizoaffettivo e che erano in trattamento con Sga da almeno sei mesi⁶. Tra i partecipanti eleggibili erano inclusi anche

coloro che assumevano metformina. Ulteriori criteri di eleggibilità comprendevano un valore di emoglobina glicata (HbA1c) compreso tra 5,7% e 6,4% (39-47 mmol/mol) e un indice di massa corporea (Bmi) pari o superiore a 27. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni sottocutanee settimanali di semaglutide per 30 settimane, iniziando con una dose di 0,25 mg e titolata progressivamente, secondo la tollerabilità, fino a un massimo di 1,0 mg, oppure un placebo corrispondente. I valutatori degli esiti sono rimasti in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento. Il follow-up completo a 30 settimane è stato completato dal 91,5% dei partecipanti. Nelle analisi intention-to-treat*, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un valore di HbA1c inferiore a 5,7% (39 mmol/mol) nel gruppo trattato con semaglutide rispetto al gruppo placebo (81% vs 19%; Nnt[^]=1,6). Analogamente, la differenza media di perdita di peso tra i gruppi semaglutide e placebo è stata di -9,21 kg (IC 95% da -11,68 a -6,75). Non sono emerse differenze tra i gruppi per quanto riguarda gli eventi avversi gravi, inclusa l'esacerbazione della patologia psichiatrica.

Contesto italiano. Le modalità prescrittive attualmente in vigore in Italia dei farmaci agonisti del GLP 1 sono state descritte in un POEM⁷ recente, ma le riportiamo qui per praticità «Tirzepatide e semaglutide possono essere prescritti in fascia A dal medico di medicina generale (Mmg) a carico del servizio sanitario nazionale solo per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) (Nota 100 dell'Aifa). Tirzepatide è approvato, oltre che per il diabete mellito di tipo 2, anche per la gestione del peso negli adulti con Bmi ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con comorbidità correlate al peso (in associazione a dieta/esercizio fisico) ma deve essere prescritto in fascia C (a totale carico del cittadino). L'unica forma di semaglutide approvata in Italia per la gestione del peso negli adulti con Bmi ≥ 30 kg/m², o con ≥ 27 kg/m² e comorbidità associate al peso e negli adolescenti di età ≥ 12 anni con obesità (Bmi $\geq 95^{\circ}$ percentile) e peso corporeo >60 kg è la

forma farmaceutica WeGovvy, anch'esso prescrivibile unicamente in fascia C. Le altre due forme farmaceutiche disponibili sul mercato italiano di semaglutide, ozempic e rybelsius, sono approvate solo per il trattamento del DM2»⁷. Attualmente quindi è possibile prescrivere questi farmaci a carico del Ssn soltanto a pazienti affetti da patologia psichica che abbiano già sviluppato diabete, mentre rimangono esclusi i pazienti con obesità ma senza diabete. Il ruolo del medico di medicina generale è cruciale nella cura di questi pazienti che si trovano in una condizione di particolare fragilità e ad altissimo rischio di esclusione sociale e sanitaria, perché è l'unico nella posizione di poter offrire un'assistenza olistica, incentrata sulla persona, continua e accessibile⁸.

Note

*Il principio dell'intention-to-treat (Itt) prevede che i partecipanti a uno studio clinico vengano analizzati nel gruppo a cui sono stati inizialmente randomizzati, indipendentemente dal fatto che abbiano seguito effettivamente il trattamento assegnato. Al contrario, l'analisi per protocollo considera solo i partecipanti che hanno aderito completamente al protocollo dello studio. L'analisi per Itt è considerata il gold standard negli Rct perché mantiene i benefici della randomizzazione, evitando bias introdotti da cambiamenti nei gruppi e riflette meglio l'efficacia del trattamento nel "mondo reale", dove l'aderenza non è sempre perfetta.

^Il number needed to treat (Nnt) rappresenta il numero di pazienti che devono ricevere un intervento affinché si verifichi un cambiamento positivo. Un Nnt basso indica un trattamento molto efficace, mentre un Nnt alto suggerisce un beneficio più modesto.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 334-41.
2. Correll CU, Bookhart BK, Benson C, Liu Z, Zhao Z, Tang W. Association of relapse with all-cause mortality in adult patients with stable schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2025; 28: pyaf018.
3. Mizock L. The double stigma of obesity and serious mental illnesses: promoting health and recovery. *Psychiatr Rehabil J* 2012; 35: 466-9.
4. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019; 18: 53-66.
5. Bak M, Campforts B, Domen P, van Amelsvoort T, Drukker M. Glucagon-like peptide agonists for weight management in antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2024; 150: 516-29.
6. Ganeshalingam AA, Uhrenholt N, Arnfred S, et al. Semaglutide treatment of antipsychotic-treated patients with schizophrenia, prediabetes, and obesity: The HISTORI Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 1065-74.
7. Serafini A, Ebell MH, Liberali C. Negli adulti obesi non diabetici, tirzepatide determina una perdita di peso superiore rispetto a semaglutide. *Recenti Prog Med* 2025; 116: 672-3.
8. Forte V, Falanga R, Bracchitta LM, et al. Realizzare il cambiamento: i nuovi principi dell'organizzazione europea della medicina generale (Wonca Europe 2022) e la medicina territoriale in Italia. *Recenti Prog Med* 2023; 114: 642-6.