

Un nuovo target per il cardiologo: la gestione dell'obesità

Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO, Fondazione per il Tuo cuore, Firenze

G Ital Cardiol 2024;25(2):73-74

La cultura cardiologica in ambito di prevenzione secondaria si è focalizzata, ormai da molti anni, su target fisiopatologici ben definiti quali la trombosi, il metabolismo lipidico e glucidico, il controllo della pressione arteriosa, la modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (quest'ultima soprattutto nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca)^{1,2}. Da qualche anno, in seguito a trial di grandi dimensioni favorevoli alla colchicina^{3,4}, anche il target infiammazione è entrato nel mirino della cardiologia.

Sovrappeso e obesità sono sempre stati affrontati invece in maniera generalmente superficiale, nonostante il loro peso epidemiologico, sia per mancanza di una cultura specifica su questa problematica clinica sia per la mancanza di approcci terapeutici efficaci.

Ora la situazione potrebbe cambiare: lo studio SELECT, presentato e pubblicato di recente⁵, apre un nuovo orizzonte nell'ambito della prevenzione secondaria.

LO STUDIO SELECT

Lo studio in breve

Lo studio SELECT ha randomizzato oltre 17 000 pazienti, con un pregresso evento aterotrombotico sia coronarico, che cerebrovascolare, che periferico, a semaglutide (titolata fino a 2.4 mg sottocute una volta la settimana) o placebo on top delle usuali terapie utilizzate in prevenzione secondaria⁵.

I pazienti di età >45 anni dovevano avere un indice di massa corporea (BMI) >27 kg/m². Erano esclusi i pazienti diabetici per i quali l'utilizzo di agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* è già parte delle attuali raccomandazioni⁶, mentre la percentuale di pazienti con pre-diabete era elevata (67%).

Nei pazienti randomizzati a semaglutide l'incidenza dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali è risultata essere del 20% inferiore rispetto al gruppo placebo (6.5% vs 8.0%; hazard ratio 0.80, intervallo di confidenza 95% 0.72-0.90, p<0.001; *number needed to treat* 67).

I punti di forza

Il disegno dello studio è robusto a partire dall'endpoint primario, il classico composito di eventi cardiovascolari avversi maggiori costituito da morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatali, senza l'inclusione di componenti più "soft". Le assunzioni per il calcolo della dimensione campionaria sono state molto conservative: riduzione del 17% dell'endpoint primario con una potenza statistica del 90% e un valore di p=0.025.

Il beneficio è stato ottenuto in una popolazione sostanzialmente ben controllata per quanto riguarda i fattori di rischio tradizionali (colesterolo LDL, pressione arteriosa sistolica).

La direzione dell'effetto è stata anche favorevole su endpoint secondari rilevanti, quali la mortalità totale e lo sviluppo di diabete mellito conclamato nei pazienti pre-diabetici.

L'effetto favorevole si è manifestato anche su una serie di parametri bioumorali: peso corporeo -9.4%, proteina C-reattiva -39%, colesterolo LDL -2%, pressione sistolica -3 mmHg, trigliceridi -16%.

I punti di debolezza

È stata osservata una frequente sospensione del trattamento con semaglutide (16.6%) prevalentemente per la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali.

Si è confermata anche in questo studio una scarsa rappresentatività della popolazione dei pazienti di sesso femminile (solo il 28%).

Vi è incertezza sui meccanismi d'azione che hanno determinato il beneficio clinico osservato. L'effetto è risultato favorevole in tutti i sottogruppi di pazienti a diversi livelli di BMI. Il peso corporeo ha raggiunto la sua massima riduzione dopo circa 1 anno, mentre le curve di Kaplan-Meier hanno iniziato a divergere molto precocemente. La riduzione dei marker infiammatori, di colesterolo LDL, di pressione arteriosa può avere contribuito all'effetto favorevole, che appare quindi essere dovuto a diversi fattori ma che, in ogni caso, merita ulteriori approfondimenti di tipo meccanicistico.

DAL TRIAL ALLA PRATICA CLINICA

Visti i risultati favorevoli del trial, nasce immediatamente una domanda: quale potrebbe essere la percentuale di pazienti della pratica clinica eleggibili al trattamento con semaglutide seguendo quanto evidenziato dal trial SELECT?

Limitando l'osservazione ai pazienti con un pregresso evento aterotrombotico coronarico che sono quelli che in genere il cardiologo gestisce e che costituiscono peraltro più dei due terzi dei pazienti SELECT, è stata eseguita una simulazio-

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 13.12.2023; accettato 14.12.2023.

A.P.M. dichiara di aver ricevuto compensi personali per la partecipazione a comitati di studi clinici finanziati da Bayer, AstraZeneca, Sanofi, Novartis, al di fuori del presente editoriale.

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Aldo Pietro Maggioni Centro Studi ANMCO, Fondazione per il Tuo cuore, Via La Marmora 36, 50121 Firenze
e-mail: maggioni@heartcarefoundation.it

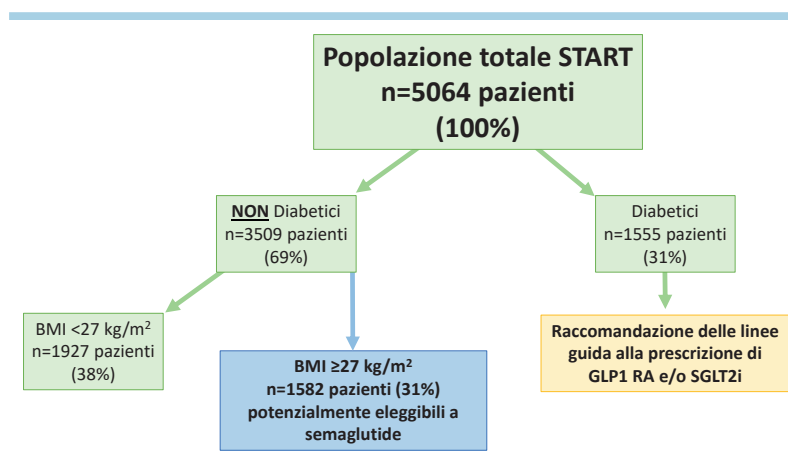


Figura 1. Pazienti dello studio START potenzialmente eleggibili al trattamento con semaglutide secondo le caratteristiche del trial SELECT. BMI, indice di massa corporea; GLP1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

ne utilizzando il database del registro ANMCO, lo START⁷. La Tabella 1 evidenzia come si distribuisce la popolazione START rispetto ai livelli di BMI. Anche in una popolazione italiana, la percentuale di pazienti in sovrappeso o obesi risulta essere di ben il 50%.

Se poi analizziamo la percentuale di pazienti non diabetici del registro e consideriamo quelli con BMI >27 kg/m², emerge come il 31% della popolazione globale potrebbe essere eleggibile al trattamento con semaglutide. Vanno inoltre considerati i pazienti diabetici (un altro 31% della popolazione del registro) per i quali l'uso di un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o di un agonista recettoriale del *glucagon-like peptide-1* è già raccomandato dalle attuali linee guida⁶ (Figura 1).

Tabella 1. Distribuzione dei livelli di indice di massa corporea (BMI) nella popolazione dello studio START.

BMI <27 kg/m ²	2534 (50.0%)
BMI 27-30 kg/m ²	1433 (28.3%)
BMI 30-35 kg/m ²	875 (17.3%)
BMI >35 kg/m ²	222 (4.4%)
Totale	5064 (100%)

BIBLIOGRAFIA

1. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9-119.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and manage-

ment of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.

3. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.

4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47.

5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes

in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32.

6. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.

7. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, et al.; START Investigators. Current management and treatment of patients with stable coronary artery diseases presenting to cardiologists in different clinical contexts: a prospective, observational, nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:43-53.