

REVIEW

Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2

GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement in the treatment of type 2 diabetes mellitus

R. Candido¹

¹SS Centro Diabetologico Distretto 4, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste.

Corresponding author: riccardocandido@yahoo.it

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a progressive disease, associated with multiple cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, dyslipidemia) and with the development of micro- and macro-vascular complications. Several anti-diabetic drugs commonly used, such as sulfonylureas, thiazolidinediones and insulin induce weight gain and have modest or negative effects on cardiovascular risk factors and cardiovascular events. In this context, the GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) instead have an important action on glycemic control and β -cell dysfunction, show favorable effects on body weight, hypertension and lipid profile, have a reduced risk of hypoglycemia and more recently have demonstrated clear benefits on major cardiovascular events, cardiovascular mortality and renal damage. In these years it has been an evolution on the role of the GLP-1 RA in the new paradigm of type 2 diabetes. For this reason the GLP-1 RA find place at any moment of the cardiovascular and renal continuum, from the initial one for controlling blood glucose and the different risk factors to the most advanced when cardiovascular damage is already present. The GLP-1 RA therefore represent a key elements in the management of patients with type 2 diabetes at any time in the natural history of the disease both for glycemic control and for the prevention of CV and renal events.

KEY WORDS GLP-1 receptor agonists; type 2 diabetes; cardiovascular risk factors; cardiovascular disease; cardiovascular outcome trials.

Riassunto

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a multipli fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia) ed allo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. Diversi farmaci anti-iperlicemizzanti comunemente impiegati, quali sulfaniluree, tiazolidinedioni e insulina inducono un incremento



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Candido (2021). Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Candido. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

ponderale ed hanno effetti modesti, nulli o a volte negativi sugli altri fattori di rischio e sugli eventi cardiovascolari. In questo senso gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) esercitano invece una importante azione sul controllo glicemico e sulla disfunzione β -cellulare, mostrano effetti favorevoli sul peso corporeo, sull'ipertensione arteriosa e sul profilo lipidico, hanno un ridotto rischio di ipoglicemia ed hanno più recentemente dimostrato chiari benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori ma anche sulla mortalità cardiovascolare e sul danno renale. Alla luce delle evidenze emerge chiaramente come in questi anni vi sia stata una evoluzione del ruolo dei GLP-1 RA nel nuovo paradigma del diabete tipo 2. Per questo motivo i GLP-1 RA trovano collocazione in ogni momento del continuum cardiovascolare e renale, da quello iniziale per il controllo della glicemia e dei diversi fattori di rischio CV a quello più avanzato quando il danno cardiovascolare è già presente. I GLP-1 RA rappresentano pertanto un elemento chiave nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 in qualsiasi momento della storia naturale della malattia sia per il controllo glicemico che per la prevenzione degli eventi CV e renali.

PAROLE CHIAVE GLP-1 agonisti recettoriali; diabete tipo 2; fattori di rischio cardiovascolare; malattia cardiovascolare; cardiovascular outcome trials.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a multipli fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia) ed allo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari, che costituisce un importante problema di salute pubblica^(1,2). È ben noto che il controllo glicemico nei soggetti con diabete va progressivamente deteriorandosi nel tempo qualora l'intervento terapeutico non sia appropriato od intensificato per contrastare il declino della funzione β -cellulare^(3,4). In aggiunta, è stato anche dimostrato come l'alterata funzione della β -cellula possa essere migliorata attraverso un trattamento precoce della malattia⁽⁵⁾. Pertanto, farmaci in grado di prevenire, ritardare o ridurre il declino della funzione β -cellulare rappresentano un importante approccio terapeutico del DMT2⁽⁶⁾.

Un problema nella gestione dei pazienti con DMT2 è quello costituito dalla presenza, oltre all'iperglicemia, di altri fattori di rischio cardiovascolare (CV), quali obesità, ipertensione e dislipidemia che richiedono di essere trattati e control-

lati ai fini della prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. Diversi farmaci anti-iper-glicemizzanti comunemente impiegati, quali sulfaniluree, tiazolidinedioni e insulina inducono un incremento ponderale ed hanno effetti modesti o nulli sugli altri fattori di rischio^(3,4).

Inoltre un altro aspetto da considerare nel trattamento del diabete è quello costituito dal rischio di ipoglicemie. Diversi trattamenti impiegati nella cura del diabete aumentano il rischio di ipoglicemia che a sua volta incrementa la morbilità e mortalità CV^(3,7-9).

Questi aspetti rappresentano un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici sia per gli effetti negativi sull'aderenza terapeutica sia per i potenziali effetti avversi sul rischio CV. Pertanto, farmaci che minimizzano l'incremento ponderale, il rischio di ipoglicemie ed hanno effetti positivi su ipertensione arteriosa e dislipidemia possono implementare l'aderenza dei pazienti al trattamento e migliorare il loro profilo di rischio CV.

Infine, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari è un obiettivo fondamentale nel trattamento del DMT2. Le malattie cardiovascolari rappresentano, infatti, la principale causa di morbilità e mortalità nelle persone con diabete: il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica ed il 50-60% dei decessi sono attribuibili alle MCV⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Nella cura del DMT2 è necessaria quindi una strategia globale ed un approccio terapeutico innovativo che privilegino farmaci che non agiscano solo sull'iperglicemia, ma che contestualmente abbiano un effetto positivo sul peso e sugli altri fattori di rischio CV, riducano le complicanze macro- e micro-vascolari annullando o minimizzando il rischio di ipoglicemie. In questo senso gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) esercitano un'importante azione sul controllo glicemico e sulla disfunzione β -cellulare, mostrano effetti favorevoli sul peso corporeo, sull'ipertensione arteriosa e sul profilo lipidico, hanno un ridotto rischio di ipoglicemia ed hanno più recentemente dimostrato chiari benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori ma anche sulla mortalità cardiovascolare e sul danno renale⁽¹³⁾.

In questo articolo verrà fornita una panoramica sugli effetti dei GLP-1 RA e verrà analizzata la loro evoluzione da farmaci per il "semplice" trattamento dell'iperglicemia ad opportunità di cura del diabete mellito tipo 2.

Effetti dei GLP-1 RA sul controllo glicemico

Dal momento che il GLP-1 ha un'emivita di eliminazione molto breve che ne preclude il suo uso clinico a meno che non venga somministrato in infusione continua, sono stati sviluppati composti a breve durata d'azione (short-acting) ed a lunga durata d'azione (long-acting) che permettessero la somministrazione iniettiva ad intervalli più lunghi (Figura 1)⁽¹³⁾. Mentre all'inizio si pensava che la frequenza delle somministrazioni fosse l'aspetto più rilevante che differenziava i GLP-1 RA short- e long-acting, successivamente si sono evidenziate significative differenze farmacologiche tra queste molecole⁽¹⁴⁾. Per definizione, i GLP-1 RA short-acting (exenatide B.I.D. e lixisenatide) sono caratterizzati da picchi di breve durata nella loro concentrazioni plasmatiche che seguono ogni iniezione, con periodi intermittenti di concentrazioni molto basse e quasi vicino allo zero durante le quali i recettori del GLP-1 non sono minimamente attivati. In contrasto, i GLP-1 RA a lunga durata d'azione, una volta raggiunto lo stato stazionario, sono caratterizzati da concentrazioni costantemente elevate del farmaco che determinano una continua stimolazione del recettore GLP-1 e solo fluttuazioni minori tra una somministrazione e l'altra del farmaco (ad esempio, 24 ore per liraglutide ed una settimana per semaglutide)⁽¹³⁾. Un'eviden-

te conseguenza della diversa cinetica farmacologica dei GLP-1 RA, legata alla maggior esposizione al farmaco durante le ore notturne che si determina per i GLP-1 RA a lunga durata d'azione, è la loro maggior efficacia nel ridurre il glucosio plasmatico a digiuno rispetto a quelli a breve durata (Figura 2)⁽¹³⁾.

Un'altra peculiarità legata alla differente farmacocinetica delle molecole si riferisce alla maggior capacità, dei GLP-1 RA a breve durata d'azione, di rallentare lo svuotamento gastrico che determina l'effetto di riduzione della glicemia post-prandiale⁽¹⁴⁾. Questo effetto ha fatto ipotizzare, sulla base di alcuni iniziali dati, una possibile maggior efficacia dei GLP-1 RA short-acting sulla glicemia post-prandiale^(15,16). In realtà successivi studi hanno indicato una pari effetto anche dei GLP-1 RA a lunga durata d'azione sulla glicemia post-prandiale con un meccanismo diverso dagli short-acting e legato all'aumento dell'insulinemia e alla soppressione del glucagone⁽¹⁴⁾. In una recente meta-analisi che ha confrontato l'effetto dei GLP-1 RA a breve e lunga durata d'azione, l'incremento del glucosio post-prandiale non erano significativamente differente⁽¹⁷⁾.

L'efficacia dei GLP-1 RA short- e long-acting sul controllo della glicemia e sull'HbA1c in pazienti con diabete di tipo 2 è stata valutata in studi testa a testa in pazienti con DMT2 che ricevevano già una terapia background con altri anti-iperlipemicizzanti⁽¹³⁾. Un esempio rappresentativo di questi studi clinici è ri-

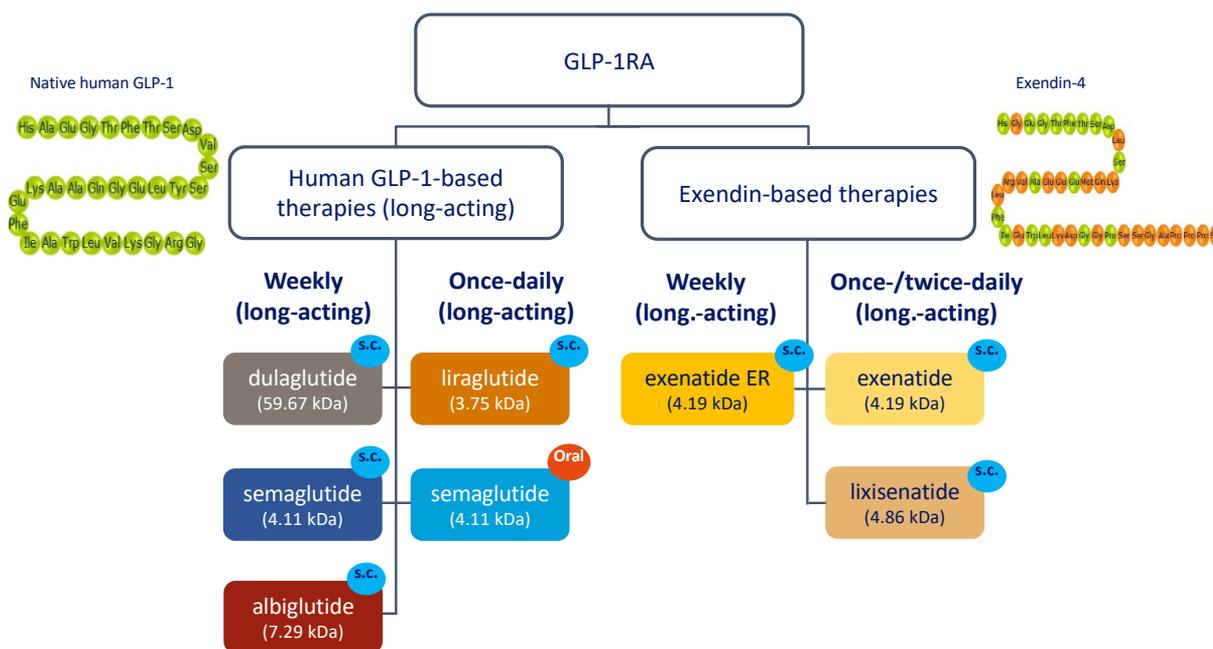


Figura 1 | Caratteristiche dei diversi GLP-1 agonisti recettoriali. Adattato da:⁽¹³⁾

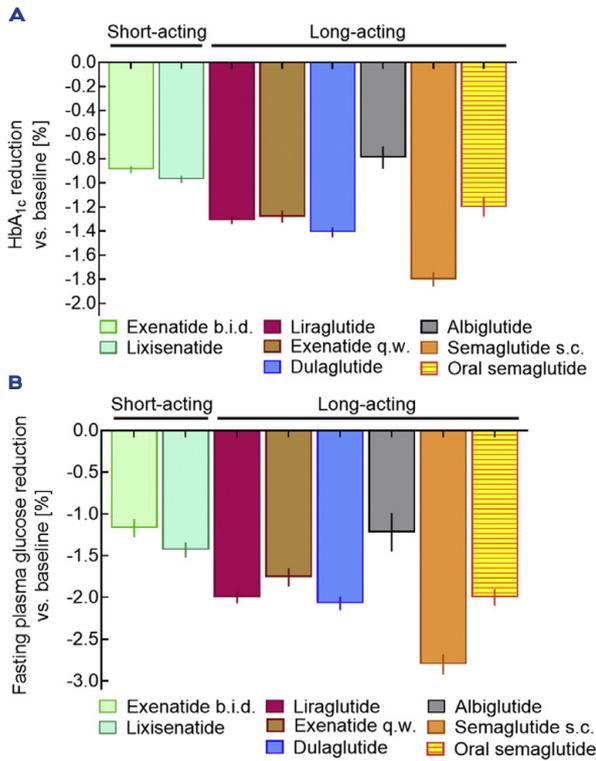


Figura 2 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali short- e long-acting su HbA_{1c} (A) e sulla glicemia a digiuno (B). Da:⁽¹³⁾.

portato in figura 3⁽¹⁷⁾. Come già rilevato in precedenza la riduzione della glicemia a digiuno è sistematicamente più marcata con i composti a lunga durata e di conseguenza i valori di HbA_{1c} si riducono in modo più significativo (Figura 2)⁽¹³⁾. Conclusioni simili sono state riportate da Nauck e Meier confrontando 4 studi clinici che hanno valutato in un confronto testa a testa i GLP-1 RA a breve e lunga durata d'azione⁽¹⁸⁾. La riduzione della glicemia indotta dai GLP-1 RA è determinata quindi dalla loro capacità di ridurre lo svuotamento gastrico, di aumentare la secrezione insulinica e di ridurre la secrezione di glucagone. Queste azioni, unitamente all'effetto anoressizzante centrale, e alla conseguente perdita di peso, contribuiscono ad una marcata e duratura riduzione della glicemia. In generale i GLP-1 RA vengono considerati come gli anti-iperglicemizzanti con maggior efficacia⁽¹⁹⁾. Nei vari studi di confronto la riduzione dell'HbA_{1c} indotta dalla classe è compresa tra lo 0.7% osservato con albiglutide alla dose di 50 mg/die e l'1.8% con semaglutide alla dose di 1 mg/settimana, rappresentando attualmente quest'ultima la molecola più efficace in termini di controllo glicemico negli studi "head-to-head"⁽²⁰⁾. L'esempio dell'efficacia della semaglutide è rappresentato

anche dallo studio SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) in cui si è osservata una differenza di circa 1% nell'HbA_{1c} tra il gruppo randomizzato a 1 mg di semaglutide e il gruppo placebo⁽²¹⁾. Se poi si considera la durata di malattia nel SUSTAIN-6, circa 14 anni, e quella nello studio REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes)⁽²²⁾, circa 10.5 anni, appare evidente come i GLP-1 RA mantengano la loro efficacia anti-iperglicemizzante inalterata nel tempo nonostante il progredire della storia naturale della malattia.

Effetti dei GLP-1 RA sul peso corporeo

I GLP-1RA sono in grado di ridurre significativamente il peso corporeo sia nei pazienti senza (-3.2 kg, da -4.3 a -2.1) che con diabete (-2.8 kg, da -3.4 a -2.3)⁽²³⁾. Tra i vari GLP-1 RA semaglutide, 1 mg/settimana, esplica l'effetto più significativo: gli studi pre-registrativi hanno dimostrato, sia in monoterapia che in

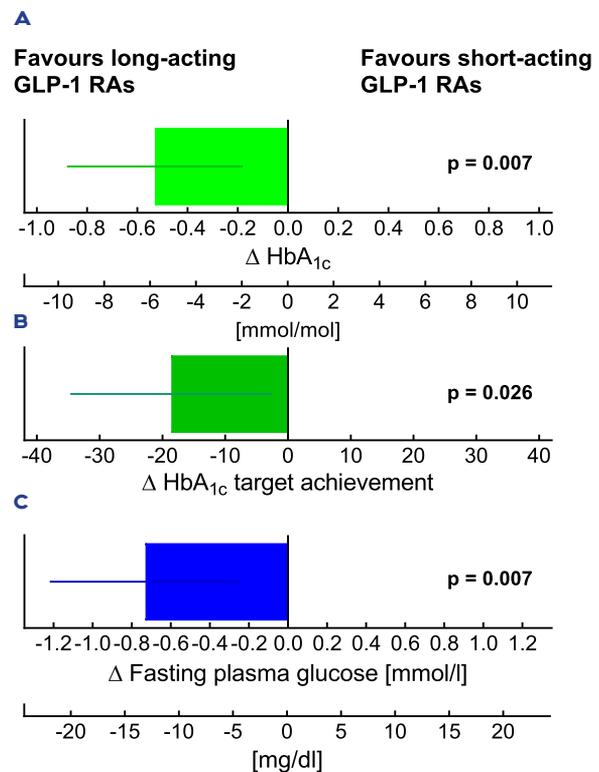


Figura 3 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali a breve e lunga durata d'azione aggiunti all'insulina basale su HbA_{1c} (A), raggiungimento dell'obiettivo di HbA_{1c} < 7,0% (B) e glicemia a digiuno (C). Adattata da:⁽¹⁷⁾.

associazione, riduzioni del peso corporeo comprese tra 4.4 a 6.5 kg⁽²⁴⁾. Questi effetti sono di gran lunga superiori a quelli osservati per qualsiasi altro anti-iper-glicemizzante. Liraglutide (a dose superiore a quella utilizzata per trattare il diabete mellito) è anche approvato per la terapia farmacologica dell'obesità^(25,26) ed analogamente semaglutide, come rilevato in precedenza il GLP-1 RA con la massima efficacia in merito alla perdita di peso in studi clinici nei pazienti con diabete di tipo 2 (Figura 4), è in fase di valutazione come agente per il trattamento dell'obesità^(27,28). Le differenze quantitative nella riduzione del peso corporeo osservate con i diversi GLP-1 RA dipendono dalle rispettive dosi utilizzate negli studi di fase 2. Dal momento che l'indicazione primaria per l'utilizzo dei GLP-1 RA è il trattamento del diabete di tipo 2, la selezione della dose è basata sul controllo glicemico (riduzione HbA1c). Alcuni studi suggeriscono che mentre per la di riduzione dell'HbA1c si raggiunge un plateau a dosi relativamente inferiori, dosi più elevate possono invece essere maggiormente efficaci per la perdita di peso^(29,30). Questo è uno dei motivi principali per testare ed utilizzare dosi più elevate di GLP-1 RA, come recentemente pubblicato con dulaglutide nello studio AWARD 11⁽³¹⁾, per coloro che le tollerano. Il fatto che alcuni GLP-1 RA abbiano effetti sensibilmente minori sul peso corporeo (ad es. albiglutide), rispetto ad altre molecole della stessa classe (ad es. semaglutide), anche se i loro effetti di riduzione della glicemia non sono sempre così marcatamente differenti, ha aperto grande interesse nel caratterizzare il meccanismo d'azione di questi farmaci sul peso. Gli effetti alla base della riduzione di peso indotta dai GLP-1RA sono soprattutto centrali: in particolare, sperimentalmente, è stato dimostrato come semaglutide e liraglutide, più di altri GLP-1 RA, sembrano essere in grado di penetrare e attivare

le regioni cerebrali coinvolte nell'assunzione di cibo e nella gratificazione indotta dallo stesso⁽³²⁾. Questi effetti si traducono nell'uomo in un maggior controllo nella ricerca e nell'assunzione del cibo con conseguente calo di peso.

Perché alcuni pazienti non riducono affatto il loro peso corporeo quando sono trattati con i GLP-1 RA, mentre altri rispondono con una perdita di peso di molto superiore ai valori medi riportati negli studi clinici non è ancora del tutto chiaro. Schlogel et al.⁽³³⁾ hanno valutato i soggetti "responders" e "non-responders" al peso e hanno trovato un'azione a livello ipotalamico dei GLP-1 RA solo nei "responders". Questo effetto potrebbe essere il risultato di polimorfismi genetici diversi per quanto riguarda i recettori del GLP-1 o altri componenti della trasduzione del segnale. Tuttavia, gli effetti di riduzione del peso dei GLP-1 RA possono essere anche modulati dalle misure sullo stile di vita che mirano ad una riduzione dell'introito calorico⁽³⁴⁾. Sebbene non vi siano studi che abbiano valutato l'efficacia combinata del trattamento con GLP-1 RA e degli interventi sulla dieta e sullo stile di vita, una possibile spiegazione per le differenze nella perdita di peso, osservata nei diversi soggetti nella pratica clinica, potrebbe essere legata al fatto che alcuni pazienti si sentono motivati a migliorare il loro comportamento alimentare e lo stile di vita poiché la considerano una realistica possibilità di successo. Altri pazienti possono invece ritenere che il GLP-1 RA li aiuti nel calo di peso senza la necessità di modificare le loro abitudini. Questa è un'ipotesi che varrebbe la pena indagare in studi clinici disegnati ad hoc, nei quali si valuti, in soggetti con DM2, gli effetti combinati di un programma dedicato all'educazione dei pazienti che mira alla riduzione del peso con l'associazione dei GLP-1 RA⁽³⁵⁾.

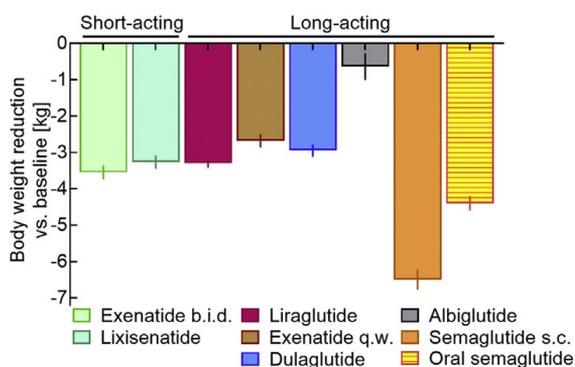


Figura 4 | Confronto degli effetti dei GLP-1 agonisti recettoriali short- e long-acting sul peso corporeo. Da:⁽¹³⁾

Effetti dei GLP-1 RA sulla pressione arteriosa

Sebbene non siano stati condotti trial mirati a valutare come end-point principale l'effetto della terapia con analoghi del GLP-1 sulla pressione arteriosa, gli studi disponibili indicano concordemente un effetto ipotensivo di questi farmaci⁽³⁶⁾. I dati sperimentali suggeriscono che i meccanismi responsabili della riduzione pressoria sono legati al rilascio delle cellule muscolari lisce, secondario ad un aumento delle concentrazioni di guanosin- monofosfato ciclico (cGMP); all'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali e ad un effetto natriuretico diretto⁽³⁷⁾. L'azione dei GLP-1 RA sulla pressione arteriosa non

pare invece attribuibile al calo ponderale⁽³⁸⁾, considerato che l'effetto ipotensivo si manifesta già nelle prime settimane, quando il peso corporeo non si è ancora modificato^(39,40). Nell'uomo, una meta-analisi che ha analizzato 18 trials randomizzati controllati ha evidenziato come liraglutide, rispetto al placebo, era in grado di ridurre la pressione arteriosa sistolica (PAS) di 3.18 mmHg (95% CI -4.32, - 2.05) e la diastolica (PAD) di 1.46 mmHg (95% CI -2.61, 0.32)⁽⁴¹⁾. Nello studio REWIND dulaglutide, 1.5 mg/settimana, riduceva significativamente la PAS di 1.7 mm Hg rispetto al placebo⁽²²⁾, mentre nello studio SUSTAIN-6 semaglutide, 1 mg/settimana, produceva un calo della PAS pari a 2.6 mm Hg⁽²¹⁾. Anche semaglutide orale, 3 mg al giorno, nello studio PIONEER-6 induceva riduzioni significative della PAS, pari a 2.6 mmHg, e della PAD pari a 0.7 mmHg, rispettivamente⁽⁴²⁾. Considerando l'impatto dell'ipertensione arteriosa sul rischio CV nel diabete tipo 2, questo effetto ancillare dei GLP-1 RA può avere un impatto comunque rilevante sul rischio CV dei pazienti trattati

Effetti dei GLP-1 RA sui lipidi

Nei trial clinici condotti su pazienti con diabete tipo 2, i GLP-1 RA mostrano effetti positivi sul profilo lipidico^(43,44). Questi effetti si manifestano nella riduzione significativa del colesterolo totale ed LDL. Negli studi a più lungo termine, si è osservata anche una riduzione più marcata della trigliceridemia, associata ad un significativo aumento del colesterolo HDL⁽⁴⁵⁾. Il miglioramento della lipemia postprandiale è secondario all'effetto inibitorio degli GLP-1 RA sulla sintesi intestinale di apolipoproteina B48⁽⁴⁶⁾ ed è stato osservato anche in pazienti all'esordio di diabete⁽⁴⁷⁾. In particolare semaglutide riduce in fase postprandiale i trigliceridi del 41%, le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) del 43% e l'ApoB48 del 50%: questo effetto sembra, almeno in parte, mediato dal rallentato svuotamento gastrico⁽⁴⁸⁾. Nel complesso la riduzione dei lipidi soprattutto in fase postprandiale può rappresentare uno dei meccanismi mediante i quali i GLP-1 RA possono ridurre il rischio CV.

Effetti dei GLP-1 RA sugli eventi cardiovascolari

Nel 2009, in seguito alla evidenza, determinata da alcune metanalisi, dalla farmacovigilanza e dai risultati di alcuni trials, che mostrava come alcuni farmaci anti-iperlipemizzanti potessero avere effetti

avversi sull'incidenza di malattia cardiovascolare, la FDA ha radicalmente modificato le indicazioni alle Aziende produttrici di anti-iperlipemizzanti, imponendo l'esecuzione di trials di "safety" cardiovascolare per tutti i nuovi farmaci proposti per l'immissione in commercio⁽⁴⁹⁾. Sono così nati i "Cardiovascular Safety Outcomes Trials" o CVSOTs. L'obiettivo principale di questi studi non è più sapere di quanto si abbasserà l'HbA1c nella popolazione trattata, che pure resta un obiettivo accessorio ed importantissimo, ma in quale misura si modifica l'incidenza di un "outcome" composito definito "MACE" (Major Adverse Cardiovascular Events)⁽⁵⁰⁾, composto da infarto miocardico, stroke e mortalità per malattia cardiovascolare (three points MACE), cui si aggiungono la mortalità per ogni causa e l'ospedalizzazione per malattia CV.

Per quanto riguarda i GLP-1RA, il primo studio pubblicato (ELIXA)⁽⁵¹⁾, è stato condotto con lixisenatide in pazienti con recente sindrome coronarica acuta. Questo studio non ha dimostrato aumento del rischio cardiovascolare rispetto al placebo ma neanche una sua riduzione (4-point MACE: HR 1.02; 95% CI 0.89-1.17; P < 0.001 per non-inferiorità e P = 0.81 per la superiorità). Va a tal proposito ricordato che lixisenatide, al pari di exenatide, è un analogo a breve durata, con effetti glicemici ed extra-glicemici inferiori a quelli degli analoghi a più lunga durata. Uno di questi ultimi, liraglutide, nello studio LEADER⁽⁵²⁾, ha invece dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza del MACE (HR 0.87; 95% CI 0.78-0.97; P = 0.01), soprattutto per una riduzione della mortalità cardiovascolare (HR 0.78; 95% CI 0.66-0.93; P = 0.007). Da sottolineare come in questo studio la differenza tra le curve di incidenza degli eventi nei 2 gruppi si manifestava solo dopo 12 mesi di trattamento, il che sta ad indicare che questo effetto del farmaco potrebbe coinvolgere i meccanismi fisiopatologici sottostanti la malattia cardiovascolare. Liraglutide nello studio LEADER è stato l'unico GLP-1 RA a ridurre in modo significativo non solo il MACE, ma anche la mortalità CV e per tutte le cause⁽⁵²⁾. Inoltre, liraglutide aveva effetti positivi sulla progressione della nefropatia, soprattutto per una riduzione della microalbuminuria⁽⁵²⁾. Anche nello studio SUSTAIN-6 condotto con semaglutide⁽²¹⁾ si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza dell'end-point primario (HR 0.74; 95% CI 0.58-0.95; P = 0.02), in questo caso legata principalmente ad una riduzione dello stroke non fatale (HR 0.61; 95% CI 0.38-0.99; P=0.04). A ulteriore evidenza della protezione CV dei GLP-1RA ed in particolare di quella cerebrovascolare vi sono i dati dello studio REWIND,

nel quale il trattamento con dulaglutide in una popolazione a rischio CV elevato ma prevalentemente senza pregressi eventi CV, ha dimostrato ridurre in maniera significativa lo stroke ischemico (HR 0.76; 95% CI 0.61-0.95; p=0.017)⁽²²⁾.

L'ultimo studio ad oggi disponibile con i farmaci attualmente in commercio in Italia di questa classe, è l'EXCEL⁽⁵³⁾, condotto con exenatide a somministrazione mono-settimanale, che si è dimostrata sicura ma non superiore in maniera significativa al placebo nella riduzione degli eventi; va però ricordato che questo studio, a differenza dei precedenti, era di tipo pragmatico, cioè condotto secondo le regole della "usual care" (visite ogni 6 mesi, supporto organizzativo limitato, ecc.); nonostante questo si è registrata una riduzione del 9% dell'incidenza dell'end-point primario, anche se non sufficiente a raggiungere la significatività statistica.

Più recentemente semaglutide, unica della classe, ha dimostrato la sua protezione CV sia con la formulazione sottocutanea una volta alla settimana, sia con la formulazione orale. Considerando nel loro insieme i dati dello studio SUSTAIN-6 con semaglutide sottocutanea e dello studio PIONEER-6 con semaglutide orale, si è infatti osservata una significativa protezione per quanto riguarda il MACE pari al 24% rispetto al gruppo di controllo⁽⁵⁴⁾. I risultati di questi due studi^(21,42) sono di particolare impatto considerando le piccole dimensioni del campione e la breve durata di osservazione⁽¹³⁾.

L'unico studio ad aver reclutato pazienti prevalentemente senza precedenti eventi CV (68,5% dei soggetti arruolati) è rappresentato dallo studio REWIND⁽²²⁾. Una analisi per sottogruppi dello studio ha evidenziato che dulaglutide è in grado di indurre una significativa riduzione della MACE nella popolazione arruolata indipendentemente dalla storia o meno di precedente evento CV⁽²²⁾. Una recente meta-analisi di Marsico et al.⁽⁵⁵⁾ ha rafforzato questi risultati dimostrando un effetto dei GLP-1 RA sia nei soggetti in prevenzione secondaria che in quelli senza precedente evento CV.

Nel complesso gli studi di sicurezza CV hanno dimostrato la superiorità di liraglutide, semaglutide, albiglutide e dulaglutide, rispettivamente, rispetto al placebo nel ridurre il rischio di un end-point primario costituito da morte CV, infarto e stroke non fatali. In una recente meta-analisi che ha incluso tutti i trials di sicurezza CV è stata documentata una riduzione del 12% dei MACE, del 12% della morte CV, dell'infarto fatale e non fatale del 9%, del 16% dello stroke fatale e non fatale, della morte per tutte le cause del 12%, dell'ospedalizzazione per scompen-

so cardiaco del 9%, tutte altamente significative⁽⁵⁶⁾. Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, a differenza di quanto osservato con gli SGLT2 inibitori, i risultati disponibili sono contrastanti: i GLP-1 RA non sarebbero indicati nello scompenso acuto⁽⁵⁷⁾, ma, al contrario, alcune meta-analisi, come precedentemente menzionato, ne dimostrano un effetto positivo, con una riduzione significativa del 9% del ricovero per scompenso cardiaco^(56,58). Sebbene i trial di sicurezza CV non abbiano arruolato pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV, una recente rianalisi dello studio LEADER ha dimostrato che non vi sono differenze significative nei vari end-points tra i pazienti con scompenso cardiaco compreso tra le classi I e III NYHA trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con placebo⁽⁵⁹⁾.

A tal proposito va rilevato come i diversi studi non siano stati disegnati per valutare i singoli endpoint CV, ma l'endpoint composito MACE (Figura 5A). Tuttavia, i risultati delle meta-analisi di tutti i singoli studi hanno fornito alcuni dati suggerendo che gli eventi CV possono generalmente essere prevenuti dal trattamento con GLP-1 RA⁽⁵⁶⁾. Come mostrato nella figura 5B, si ottiene una riduzione significativa del 9-16% nell'incidenza di infarto miocardico acuto, ictus, mortalità cardiovascolare e persino mortalità per tutte le cause⁽⁵⁶⁾. Nei singoli studi, questi effetti sui vari end-point cardiovascolari erano solo occasionalmente significativi, ma il numero di tali eventi in ciascuno studio era troppo basso per fornire una potenza statistica che potesse rilevare differenze significative. Ciò va anche applicato alla riduzione del ricovero per insufficienza cardiaca, che non era significativa in nessuno dei singoli trial, ma nella meta-analisi emergeva una riduzione significativa del 9%⁽⁵⁶⁾.

I risultati dei trials di sicurezza cardiovascolare e delle successive meta-analisi sono alla base delle raccomandazioni della Consensus ADA-EASD che ribadisce l'uso prioritario dei GLP-1RA non solo in ogni paziente che sia in sovrappeso o obeso e che sia a rischio di ipoglicemie, ma anche nei soggetti che presentino multipli fattori di rischio o malattia CV⁽⁶⁰⁾.

L'importanza della titolazione iniziale dei GLP-1 RA

Tutti i GLP-1 RA attualmente disponibili sono stati studiati per essere utilizzati a dosaggi standard applicabili alla maggior parte dei pazienti. La nausea e il vomito, gli effetti collaterali più comuni di questa classe, si verificano principalmente all'inizio del trat-

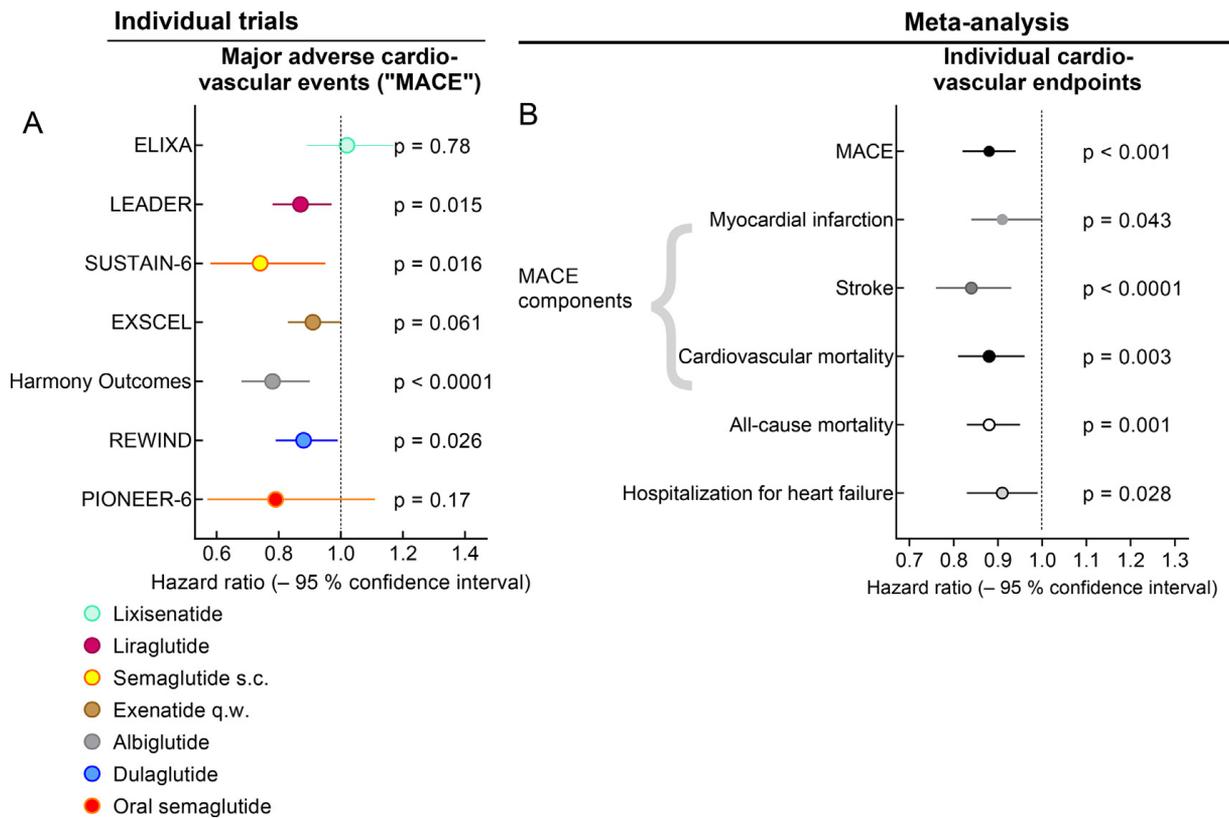


Figura 5 | Risultati degli studi di outcome cardiovascolare. (A) Riduzione dei principali eventi cardiovascolari (MACE): mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. (B) Meta-analisi dei singoli endpoint cardiovascolari su tutti gli studi clinici riportati nel pannello A. Da:⁽⁵⁶⁾

tamento o dopo ogni aumento della dose⁽¹³⁾. Nelle prime fasi di sviluppo dei diversi GLP-1 RA una strategia per ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali è stata quella di iniziare con una dose inferiore del farmaco aumentando lentamente il dosaggio fino a raggiungere lo stato stazionario. Da allora, sono state sviluppate indicazioni per un approccio di titolazione (dose escalation) per indurre tolleranza prima che i pazienti siano esposti a dosi più elevate di GLP-1 RA (Figura 6)⁽¹³⁾. Se è necessario raccomandare la titolazione iniziale per una determinata molecola dipende dalle sue proprietà farmacocinetiche. Questa non è in genere necessaria per i composti come exenatide lar perché l'azione protratta del farmaco è il risultato del lento assorbimento, mentre la sua eliminazione segue la stessa cinetica della formulazione short-acting.

In genere per le molecole la cui lunga durata d'azione è principalmente legata alla loro lenta eliminazione, come liraglutide e semaglutide, è raccomandata una titolazione, mentre quelle con assorbimento più lento come dulaglutide possono essere iniziate

direttamente alla dose finale senza titolazione (Figura 6)⁽¹⁸⁾. Tuttavia i regimi di trattamento che prevedono la titolazione possono determinare il vantaggio di ridurre evitabili effetti collaterali come quello gastrointestinale. Vi è evidenza che la frequenza e la gravità degli effetti collaterali dei GLP-1 RA possono essere modulate attraverso regimi ottimizzati di titolazione⁽⁶¹⁾.

Questo può dare anche il vantaggio, nella pratica clinica, di raggiungere sempre la dose massima efficace della molecola per il raggiungimento degli obiettivi di cura, senza fermarsi a dosaggi più bassi nel timore di eventi avversi⁽¹³⁾.

Un altro aspetto da valutare quando si parla di titolazione è se questa sia necessaria quando si passa da una molecola ad un'altra della stessa classe (ad esempio, per ottenere un'efficacia maggiore). Non esistono in questo senso studi clinici ad hoc ma rifacendosi agli studi di farmacocinetica disponibili si può suggerire di effettuare lo "switch" iniziando già con la dose più elevata del farmaco. A tal proposito Overgaard et al. ⁽⁶²⁾ hanno valutato gli effetti sul

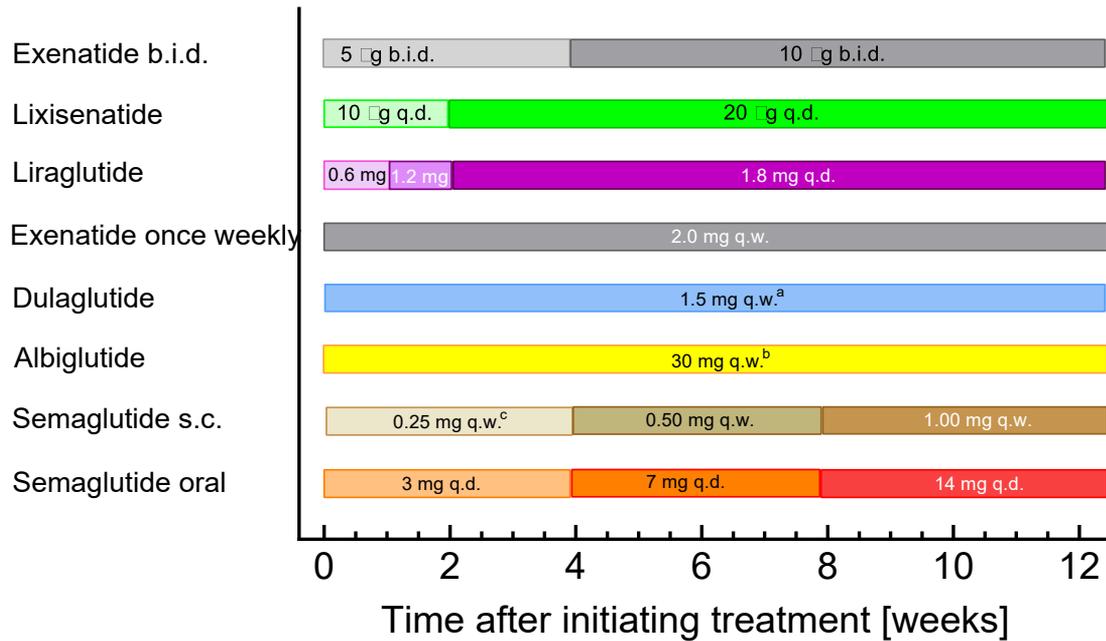


Figura 6 | Raccomandazioni per la titolazione degli agonisti del recettore GLP-1 attualmente approvati. Da:⁽¹³⁾.

controllo glicemico e sul peso della sostituzione di un GLP-1 RA già in atto (liraglutide, dulaglutide ed exenatide lar) con semaglutide. Le conclusioni degli autori sono che il passaggio a semaglutide determina una ulteriore riduzione dell'HbA1c e del peso corporeo. Nello stesso lavoro si era osservato un lieve iniziale peggioramento quando si titolava la dose del farmaco partendo dal dosaggio iniziale di 0.25 mg. Per questo motivo gli autori dello studio concludono che questo transitorio peggioramento può essere evitato iniziando direttamente il trattamento con semaglutide alla dose più elevata⁽⁶²⁾.

Conclusioni

Alla luce delle evidenze qui discusse emerge chiaramente come in questi anni vi sia stata una evoluzione del ruolo dei GLP-1 RA nel nuovo paradigma del diabete tipo 2. Questi farmaci, inizialmente pensati come strumenti per ridurre la glicemia, si sono dimostrati in grado di migliorare simultaneamente anche gli altri fattori di rischio CV (peso, pressione arteriosa, dislipidemia), di interferire direttamente sui meccanismi patogenetici della placca aterosclerotica ed infine di prevenire gli eventi cardiovascolari e renali. Per questo motivo i GLP-1 RA trovano collocazione in ogni momento del continuum cardiovascolare e renale, da quello iniziale (*early treatment*)

per il controllo dei diversi fattori di rischio a quello più avanzato quando il danno cardiovascolare è già presente. I GLP-1 RA sono pertanto un elemento chiave nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 in qualsiasi momento della storia naturale della malattia. Queste considerazioni giustificano le indicazioni delle più recenti linee guida che ne indicano sia il loro utilizzo precoce nel paziente diabetico di tipo 2 ma anche quando il danno d'organo cardiovascolare e renale è già determinato.

Bibliografia

1. Efendić S, Luft R, Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 5:395-410, 1984.
2. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 29:1-5, 2007.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2424-43, 2006.
5. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27: 2597-2602, 2004.
6. Standl E. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 153: 10-19, 2007.

7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–59, 2008.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–39, 2009.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: Randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080–86, 2003.
10. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829–41, 2011.
11. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077–83, 1999.
12. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73–78, 2006.
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021 Apr;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102.
14. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8:728–42, 2012.
15. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240–50, 2008.
16. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38:1263–73, 2015.
17. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 43:2303–12, 2020.
18. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 181:R 211–R 234, 2019.
19. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 7: 322–28, 2015.
20. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 136: 849–70, 2017.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834–44, 2016.
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394: 121–30, 2019.
23. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344: d7771, 2012.
24. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97: e0420, 2018.
25. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374:1606–16, 2009.
26. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373:11–22, 2015.
27. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 19:1242–51, 2017.
28. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* 28:1050–61, 2020.
29. Nauck M, Marre M. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug monotherapy: efficacy and weight benefits. *Postgrad Med* 121:5–15, 2009.
30. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 314:687–99, 2015.
31. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 44:765–773, 2021.
32. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord* 14:387–407, 2013.
33. Schlogl H, Kabisch S, Horstmann A, Lohmann G. et al., Exenatide-induced reduction in energy intake is associated with increase in hypothalamic connectivity. *Diabetes Care* 36:1933–40, 2013.
34. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH et al. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *International Journal of Clinical Pharmacy* 38:144e151, 2016.
35. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy (IBT) for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity* 28:529–536, 2020.
36. Avogaro A. L'importanza dell'early treatment nella gestione del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete* 32 (suppl.):1–12, 2020.
37. Mikhail N. Cardiovascular Effects of Liraglutide. *Curr Hypertens Rev* 15:64–9, 2019.
38. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 375:1447–56, 2010.

39. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24:275-86, 2008.
40. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373:473-81, 2009.
41. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 19:4, 2019.
42. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381:841-51, 2019.
43. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR et al. for the LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 11:1163-72, 2009.
44. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. for the LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type-2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224-30, 2009.
45. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L et al. for the DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 376:431-39, 2010.
46. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B et al. Liraglutide Reduces Post-prandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apo-lipoprotein B48) Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 38:2198-206, 2018.
47. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 212: 217-22, 2010.
48. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 20:610-19, 2018.
49. Regulatory watch: FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel antidiabetic agents. *Nat Rev Drug Discov* 8:99, 2009.
50. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 51:701-07, 2008.
51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247-57, 2015.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.
53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228-39, 2017.
54. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIO-NEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 22: 442-51, 2020.
55. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 41:3346-58, 2020.
56. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:776-85, 2019.
57. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316:500-08, 2016.
58. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K et al. Effects of oral anti-diabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev Heart Fail Rev Online ahead of print*, 2020.
59. Marso SP, Baeres FMM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes With or Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 75:1128-41, 2020.
60. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487-93, 2020.
61. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 19:336-47, 2017.
62. Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab* 21:43-51, 2019.