

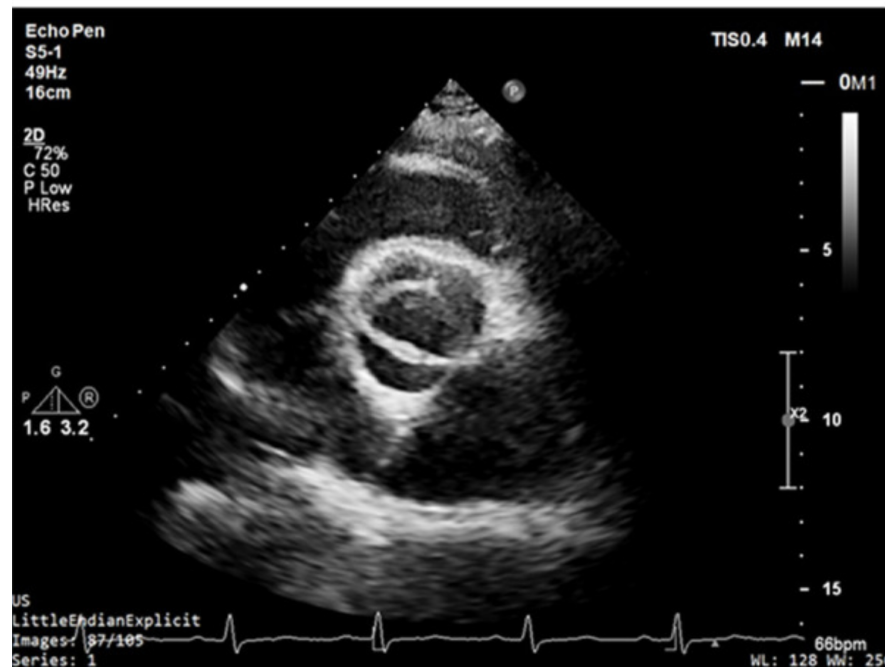
Sessione Cardiologia clinica

**GLP1-RA Semaglutide rallenta la
progressione della stenosi valvolare
aortica calcifica in paziente obeso non
diabetico? ipotesi di lavoro**

Marchetti Gabriello



Abbiamo valutato i fattori predittivi della progressione della stenosi aortica (SA) in 20 pazienti (pz) consecutivi, con controlli ogni 6 mesi per 24 mesi, includendo visite cliniche, ecocardiogrammi e variabili biochimiche. Le variazioni considerate sono state: ogni 6 mesi lo stato clinico e il gradiente medio [MG], la velocità di picco [PV], il gradiente di picco [PG] e l'area valvolare aortica [AVA]; al basale e dopo 24 mesi: lo score di calcificazione [AVC] alla tomografia computerizzata in pz con obesità ($BMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) e/o rapporto circonferenza dell'anca/altezza $>0,5$ trattati con semaglutide Wegovy s.c., agonista del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1-RA), per via sottocutanea una volta a settimana. Nelle prime 16 settimane, la dose di semaglutide è stata aumentata gradualmente da 0,25 mg una volta a settimana fino al dosaggio target di 2.5 mg . **I pz con diabete mellito sono stati esclusi dallo studio.** I pz con livelli di LDL $>110 \text{ mg}$ sono stati trattati con rosuvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg.



La riduzione dell'AVA nel tempo era significativamente correlata all'AVA iniziale ($r=0,42$, $P<0,0001$), alla velocità di uscita del ventricolo sinistro ($r=0,28$, $P=0,001$), al diametro tele diastolico ($r=0,24$, $P=0,04$) e al livello di creatinina sierica ($r=0,15$, $P=0,08$). I pazienti con una riduzione più rapida dell'AVA presentavano livelli più alti di creatinina sierica ($P=0,04$) e calcio ($P=0,08$). Un LDL sierico >110 mg/dL ha avuto un tasso di riduzione dell'AVA doppio rispetto a chi aveva un livello di colesterolo più basso ($P=0,04$). AVA iniziale, fumo attuale e livello di calcio sierico erano predittori indipendenti della quantità di riduzione dell'AVA all'anno.

Durante un follow-up medio di 24 mesi, le variazioni di peso corporeo, BMI, rapporto vita-anca e classe funzionale NYHA si sono correlate bene con un rallentamento della progressione stenotica dell'AVA, specialmente con semaglutide + rosuvastatina ed ezetimibe ($-0,10 \pm 0,09$ cm² /anno).

Conclusione: La **progressione assoluta** e percentuale dell'AVA all'anno è maggiore in coloro con gradi di stenosi più lievi, indice di massa corporea più elevato, rapporto circonferenza / altezza dell'anca $>0,5$. La progressione della stenosi aortica è accelerata in presenza di fumo, ipercolesterolemia, BMI più basso e livelli elevati di creatinina e calcio sierici. L'uso di semaglutide GLP1-RA più rosuvastatina ed ezetimibe sembra essere una possibile strategia per rallentare questo processo. Durante un follow-up medio di 24 mesi, le variazioni di peso corporeo, BMI, rapporto vita-anca e classe funzionale NYHA si sono correlate bene con un rallentamento della progressione stenotica dell'AVA, specialmente con semaglutide + rosuvastatina ed ezetimibe ($-0,10 \pm 0,09$ cm² /anno).

L'aumento della velocità della valvola aortica era di $0,04 \pm 0,38$ m/s/anno.

L'uso di semaglutide GLP1-RA più rosuvastatina ed ezetimibe sembra essere una possibile strategia per rallentare questo processo.



paziente 72 anni maschio BMI $\geq 30,0$ kg/m². Non diabetico.

sottoposto controlli clinici ed ecocardiogrammi ogni 6 mesi per 24 mesi, con variabili biochimiche. Lo stato clinico era NYHA classe II all'inizio dello studio.

Al primo controllo ha avuto un rapporto circonferenza/altezza dell'anca $>0,5$

inizia con la terapia con semaglutide (GLP1-RA) sottocutanea una volta a settimana a dosi scalari mensilmente fino a 2.4 mg settimana

Risultati:

Il paziente ha registrato una significativa riduzione della progressione dell'AVA e questo effetto è stato documentato con una riduzione del gradiente della valvola aortica, della velocità di uscita del tratto ventricolare sinistro (LV), del diametro diastolico del ventricolo sinistro, ai livelli sierici di creatinina e PCR. Durante il follow-up di 24 mesi, le variazioni nel peso corporeo, nell'IMC e nel rapporto vita-anca si sono correlate a un miglioramento significativo della classe funzionale .





Canadian Journal of Cardiology

Available online 20 April 2026

In Press, Corrected Proof [What's this?](#)



Clinical Research

Cardiovascular Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Diabetes or Obesity Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement

Aman Goyal MD ^a, Humza Saeed MD ^b, Hritvik Jain MD ^c,
Sonia Hurjkalani MD ^a, Gauranga Mahalwar MD ^a, Vikash Jaiswal MD ^e, Mark J.
Ricciardi MD ^e, Dhaval Kolte MD, PhD, MPH ^f, Gregg C. Fonarow MD ^g, Gregory
Piazza MD, MS ^h, Samir Kapadia MD ⁱ, Arman Qamar MD, MPH ^e [ORCID](#) [Email](#) [Twitter](#)

frontiers in Cardiovascular Medicine



▶ *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 26;8:709741. doi: [10.3389/fcvm.2021.709741](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.709741)

Decreased Glucagon-Like Peptide-1 Is Associated With Calcific Aortic Valve Disease: GLP-1 Suppresses the Calcification of Aortic Valve Interstitial Cells

Fan Xiao ^{1,*}, Qing Zha ^{1,*}, Qianru Zhang ^{1,*}, Qihong Wu ², Zhongli Chen ², Ying Yang ³, Ke Yang ^{2,*}, Yan Liu ^{1,*}



▶ *J Clin Med.* 2024 Oct 26;13(21):6411. doi: [10.3390/jcm13216411](https://doi.org/10.3390/jcm13216411)

Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism on Aortic Valve Stenosis Risk: A Mendelian Randomization Analysis

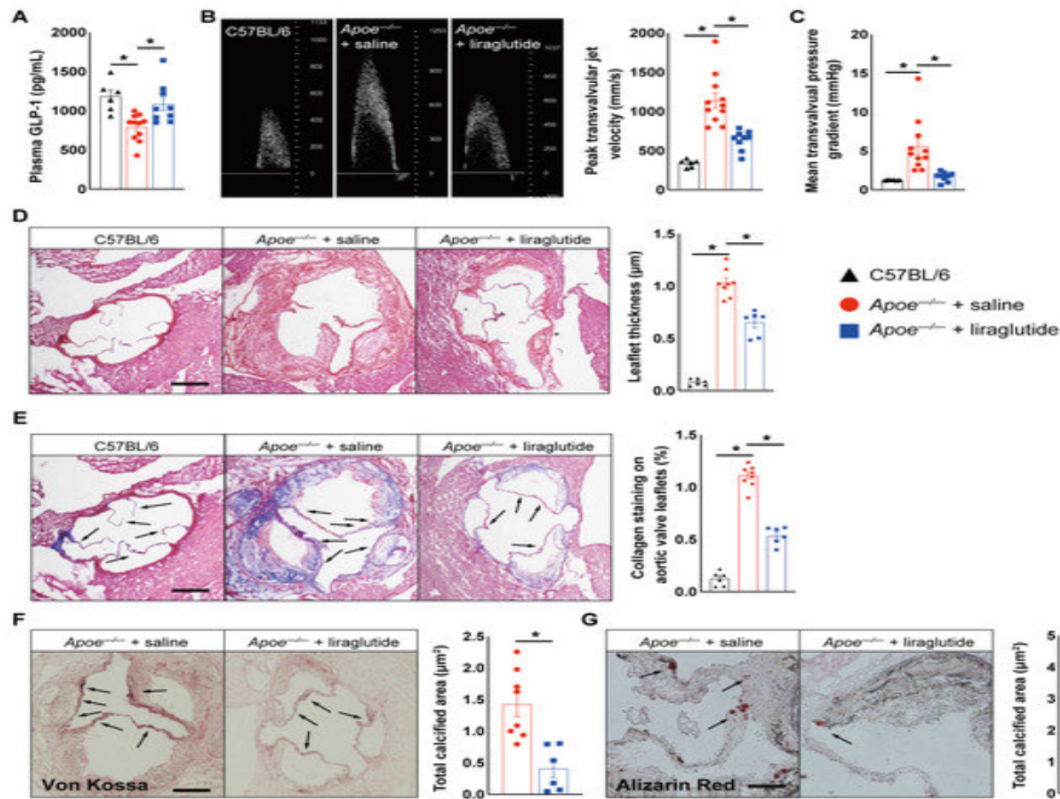
Paschalis Karakasis ^{1,2,*}, Dimitrios Patoulas ³, George Giannakoulas ⁴, Marios Sagris ⁵, Panagiotis Theofilis ⁵,
Nikolaos Fragakis ¹, Giuseppe Biondi-Zoccai ^{6,7}

Editor: Boyoung Joung

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC11546526 PMID: [39518550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39518550/)



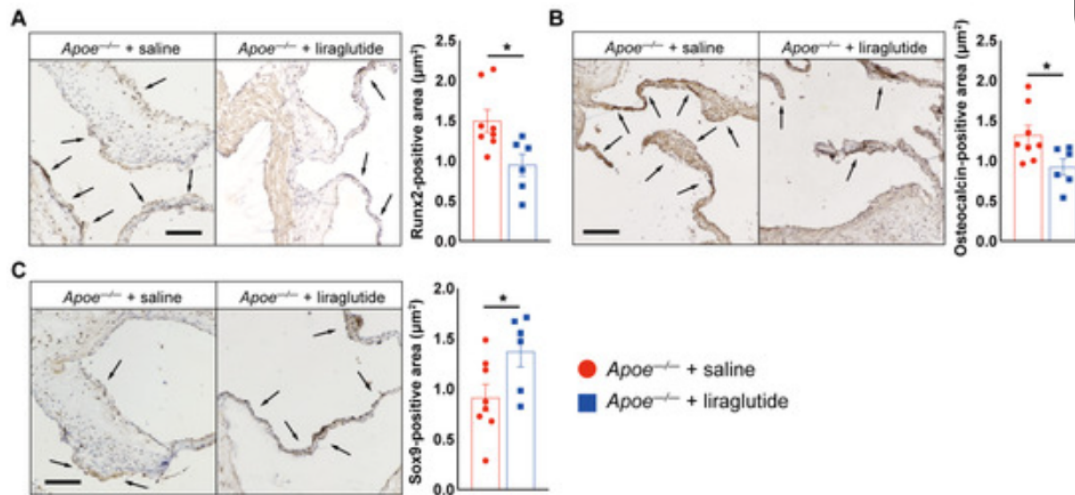


Plasma GLP-1 levels in C57BL/6 mice fed with normal chow diet and HCD-fed Apoe^{-/-} mice treatment with saline or liraglutide for 24 weeks (n = 6–11 mice per group). Echocardiographic data in saline- or liraglutide-treated Apoe^{-/-} mice or age-matched C57BL/6 mice fed with normal chow diet (n = 6–11 mice per group). (B) Peak transvalvular jet velocity, and (C) mean transvalvular pressure gradient. (D) Hematoxylin and eosin **staining of aortic valve leaflets** from saline- or liraglutide-treated Apoe^{-/-} mice or age-matched C57BL/6 mice fed with normal chow diet (n = 6–8 mice per group). Scale: 200 μm. (E) Masson's trichrome **staining of aortic valve leaflets** from saline- or liraglutide-treated Apoe^{-/-} mice or age-matched C57BL/6 mice fed with normal chow diet. Black arrow indicates **collagen deposition area** (n = 6–8 mice per group). Scale: 200 μm. (F) Von Kossa staining of aortic valve leaflets from saline- or liraglutide-treated Apoe^{-/-} mice. Black arrow indicates **calcification deposition area** (n = 6–8 mice per group). Scale: 200 μm. (G) Alizarin Red staining of aortic valve leaflets from saline- or liraglutide-treated Apoe^{-/-} mice. Black arrow indicates calcification deposition area (n = 6–8 mice per group). Scale: 100 μm.

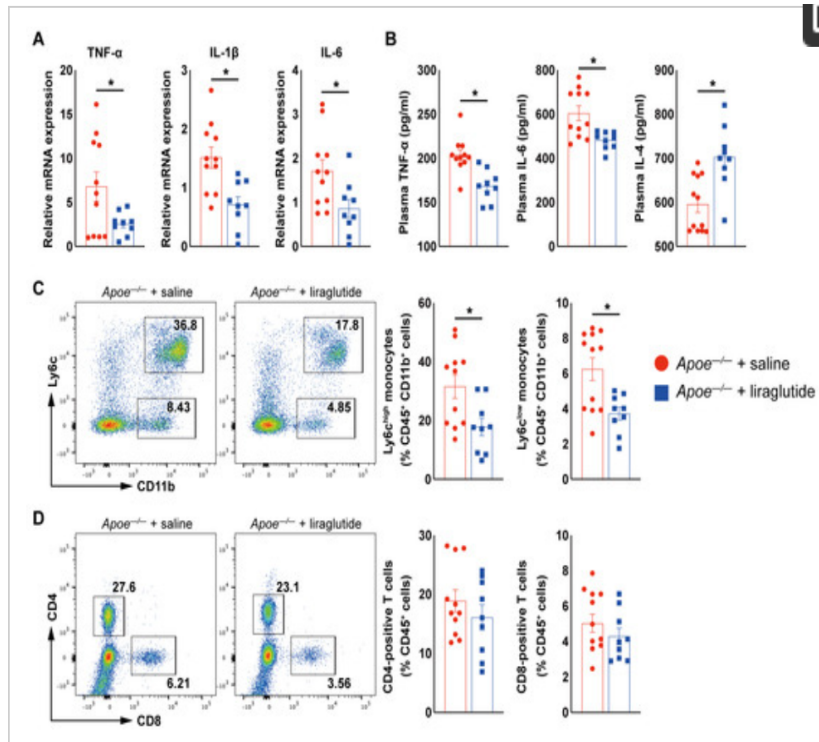


GLP1 RA inibisce la differenziazione osteogenica e infiammatoria delle cellule interstiziali valvolari

Differenziazione della espressione genetica osteogenica







Inflammation
sistemica e GLP1:
Riduzione della
espressione del TNF alfa
e citochine pro-
infiammatorie nel
sangue periferico



I principali meccanismi attraverso cui i GLP-1 agonisti esercitano effetti benefici sul sistema cardiovascolare includono:

- **Riduzione dell'infiammazione sistemica:** studi hanno evidenziato una significativa diminuzione dei livelli di marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP), il TNF- α e l'IL-6, suggerendo un effetto antinfiammatorio diretto dei GLP-1 agonisti.
- **Miglioramento della funzione endoteliale e riduzione dello stress ossidativo:** i GLP-1 agonisti favoriscono la produzione di ossido nitrico (NO), promuovendo la vasodilatazione e migliorando la funzione endoteliale, con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.
- **Modulazione del metabolismo cardiaco:** questi farmaci influenzano il metabolismo energetico del cuore, migliorando l'utilizzo del glucosio e riducendo la lipotossicità, fattori chiave nella prevenzione della disfunzione cardiaca.
- **Effetti diretti sul cuore:** in modelli animali e studi clinici, i GLP-1 agonisti hanno mostrato miglioramenti della funzione ventricolare sinistra, con riduzione della pressione di riempimento e incremento della frazione di eiezione.

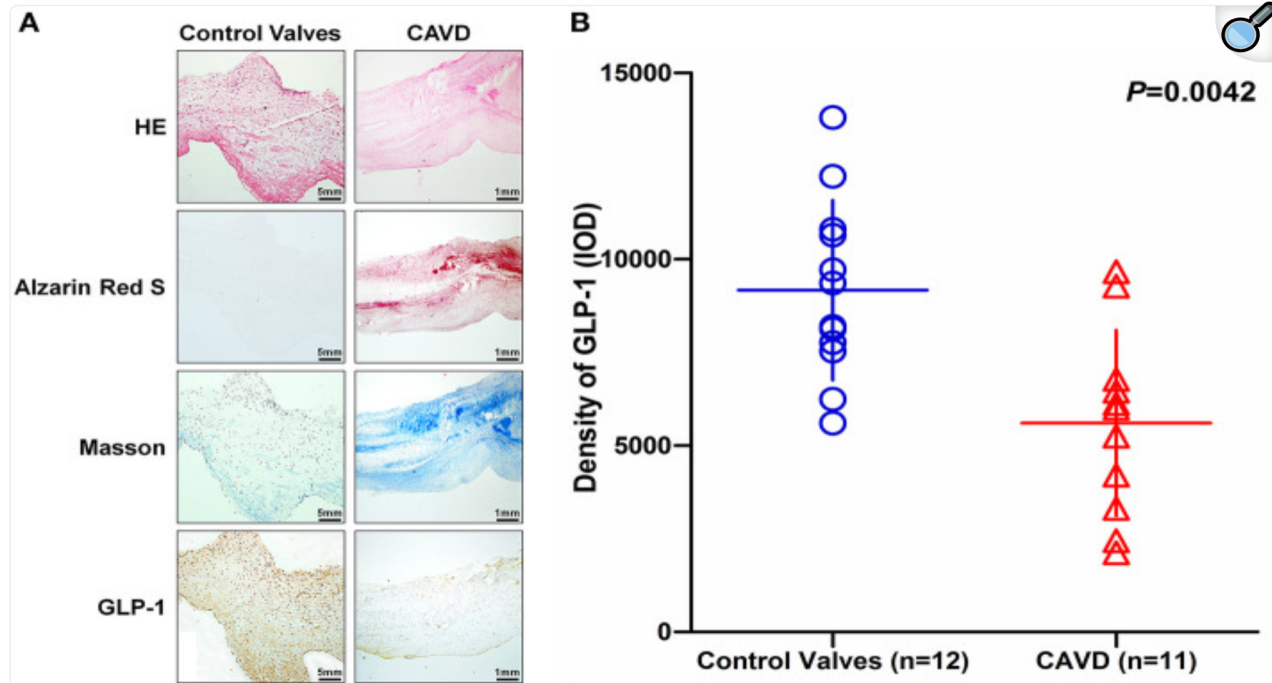


La malattia valvolare aortica calcifica comporta risposte infiammatorie croniche, accumulo di lipidi , ricostruzione della matrice extracellulare e attivazione di geni correlati all'osteogenesi

Le cellule interstiziali valvolari (VIC) sono cellule eterogenee che presentano vari fenotipi (miofibroblasti, fibroblasti e cellule simili a cellule muscolari lisce) e partecipano alla funzione fisiologica della valvola aortica. I fattori di rischio per la CAVD evocano la segnalazione osteogenica, che trasforma le cellule interstiziali valvolari quiescenti innate (qVIC) in cellule interstiziali valvolari attivate (aVIC) e ne facilita la differenziazione in cellule interstiziali valvolari osteoblastiche (obVIC) .Il GLP1 sopprime la mineralizzazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) riducendo l'espressione genica osteogenica e attivando la calcificazione arteriosa .I cambiamenti fenotipici nelle VIC sono i principali eventi citologici che portano alla calcificazione della valvola aortica



Distribuzione del GLP-1 nella valvola aortica calcifica



La distribuzione di GLP-1 nelle valvole aortiche con o senza calcificazione. Le valvole aortiche umane con calcificazione (n = 11) che hanno subito un'operazione di sostituzione valvolare e senza calcificazione (n = 12) sottoposte a trapianto di cuore sono state valutate tramite analisi istologica e immunochimica.

Front Cardiovasc Med 26 agosto 2021;8:709741. doi: [10.3389/fcvm.2021.709741](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.709741)

