

## SEMAGLUTIDE e CALO PONDERALE SEMAGLUTIDE ANTI-OBESITÀ

---

Per i soggetti diabetici, in sovrappeso o obesi, stanno arrivando notizie positive.

Un recente studio (STEP, in fase III) pubblicato di recente sul NEJMed ha dimostrato come la somministrazione settimanale di SEMAGLUTIDE sottocute consenta alcuni risultati fondamentali: un buon controllo glicemico e dell'HbA1c (emoglobina glicata) e un calo ponderale importante, dopo oltre un anno di terapia.

A lungo l'industria ha cercato di produrre farmaci efficaci contro l'obesità. Quelli al momento disponibili hanno però pesanti effetti collaterali che ne limitano l'uso (dose e durata). La più efficace, la fentermina, provoca un calo ponderale di circa il 7,5%, che viene ampiamente recuperato quando la terapia viene sospesa, anche per gli effetti collaterali.

A oggi i risultati migliori si ottengono con la chirurgia bariatrica (perdita ponderale del 25-30% del peso iniziale), soluzione peraltro invasiva, con alterazioni permanenti dell'apparato gastrointestinale e con necessità di monitorare l'eventuale comparsa di malnutrizione. Secondo alcune statistiche, solo una netta minoranza dei potenziali operandi si sottopone ad un atto chirurgico, ma preferisce soluzioni di altro tipo (dietetiche e fisiche) con risultati frequentemente deludenti e certamente costosi.

Fino a poco tempo fa, l'unico GLP-1 agonista approvato dall'FDA per questa indicazione era il liraglutide, somministrato per via sottocutanea (3 mg) una volta al giorno, con cali ponderali del 4,5%, dopo circa 30 settimane. Una tortura quotidiana, con risultati non eccellenti...

Ma, dopo la pubblicazione sul NEJMed, ulteriori acquisizioni sono state raggiunte.

Le riassumiamo.

Innanzitutto, del tutto recentemente la FDA ha approvato l'uso del SEMAGLUTIDE (2,4 mg/settimana/sc) come **“il farmaco che apre una nuova era di trattamento medico contro l'obesità”**.

La frase è del Dr. Lee M. Kaplan (Direttore del Dip. su Obesità e Metabolismo, a Boston) in occasione della 81<sup>a</sup> Sessione scientifica della ADA (American Diabetic Association), avvenuta a Giugno 2021.

Il semaglutide è analogo del GLP-1, ormone prodotto dall'intestino con stimolazione della secrezione insulinica e con inibizione della secrezione di glucagone da parte del pancreas, con rilascio dopo un pasto carboidratico....

Quindi, il semaglutide è un agonista del recettore GLP-1, una versione sintetica dell'ormone fisiologico che agisce sui centri dell'appetito, nel cervello e nell'intestino, producendo sensazioni di sazietà.

Quali sono le implicazioni cliniche per trattare gli obesi con il glucagon-simile peptide 1 (GLP-1)?

Risposta: si ottiene un **IMPORTANTE CALO** di PESO. In dettaglio, il calo ponderale ottenuto con 2,4 mg/settimana di SEMAGLUTIDE è il doppio di quello ottenuto con 3 mg/settimana di LIRAGLUTIDE, si tratta cioè di una perdita di peso pari al 10-15% del peso iniziale, dopo 68 settimane di trattamento.

Esempio: su 128 Kg iniziali, perdita di circa 19,2 Kg, in 15,5 mesi...

*NB) In Italia: SEMAGLUTIDE= OZEMPIC pen (1 mg); RYBELSUS (Novo): a dosi di 7 mg/die il 69% dei pazienti passa a una HbA1c inferiore a 7% ....(FDA approva contro il DM2, Sett.2019).*

*GLP-1= ormone intestinale che stimola la secrezione di insulina e inibisce la secrezione di glucagone da parte del pancreas.*

È in corso un trial (“SELECT”) per valutare anche altri effetti (soprattutto cardiovascolari) del semaglutide, sia da solo che in associazione con altri farmaci (per potenziare il calo ponderale).

***“L’obesità deve essere riconosciuta come malattia e come fattore di rischio per molte altre patologie e deve essere trattata come tale, in modo ampio e generale” (Dr, Lee M.Kaplan).***

Queste affermazioni non vengono dal “nulla” ma sono il frutto di 4 studi pilota, in fase 3 e 4. Un primo studio (STEP,1-2-3-4) ha valutato la sicurezza e l’efficacia del SEMAGLUTIDE (2,4 mg/sett), dato per 68 settimane in 4.500 adulti sovrappeso o obesi.

STEP 1= trattamento del peso con Semaglutide vs altri schemi. I pazienti con Semaglutide avevano un calo medio del 15% contro il 2,4% del gruppo controllo. Un terzo dei p. con Semaglutide ottennero anzi un calo ponderale pari o superiore al 20% del peso iniziale. (“risultato fenomenale“, Kusner !)

STEP 2= trattamento del peso nel DM2, con semaglutide. Alla fine dello studio, netto miglioramento dell’HbA1c (-2,2%) e del peso (-10%), rispetto ai controlli.

STEP 3= trattamento farmacologico dell’obesità con Semaglutide, associato a consigli nutrizionali mensili. Calo ponderale del 15%, con impatto iniziate di dieta e terapia fisica, queste ultime (dieta e attività)peraltro ininfluenti alla fine dello studio.

STEP4= importante trattamento farmacologico dell’obesità. Con calo ponderale del 10,6% dopo 20 settimane e calo ponderale del 17,7 % a 68 settimane; invece i soggetti che avevano sospeso il Semaglutide alla 20ª settimana, avevano – alla 68ª settimana - un calo del 5,4% rispetto al peso iniziale.

Insomma: “*se sospendi il farmaco, la malattia riparte*”.

Effetti collaterali? Soprattutto nausea (20% casi, ma in modo moderato) e stipsi-vomito-diarrea, nelle fasi iniziali della terapia.

**Comunque sia, i trials confermano che la RISPOSTA AL FARMACO E’ VARIABILE, con larga variabilità tra soggetto e soggetto.**

-10% dei pazienti → calo ponderale del 30%, simile a quello della chirurgia bariatrica;

-33% dei pazienti → calo ponderale del 20%;

-10% dei pazienti → calo ponderale del 5%;

-30% dei diabetici → calo ponderale del 5%.

Questi elementi vanno ricordati agli obesi, prima di iniziare la terapia. AMPIA INTERVARIABILITÀ....

Studi preliminari (fase 1b) suggeriscono che l’associazione tra SEMAGLUTIDE e CAGRILINTIDE (agonista dell’amilina) potenzi il calo ponderale, alla 20ª settimana (-8% con sola semaglutide e -17% con la combinazione dei 2 farmaci).

CASISTICA:

Paziente 1: DM2 e BMI di 33 kg/m<sup>2</sup>: con 1 mg/sett di semaglutide, solo modesto calo ponderale e modesta riduzione del rischio CAV; con 2,4 mg, buon calo ponderale, buon controllo glicemico e buona riduzione del rischio CAV.

Paziente 2; DM2 diagnosticato da poco e BMI di 31 kg/m<sup>2</sup>. Iniziare con la sola metformina o aggiungere da subito la semaglutide? Risposta (Kaplan) sarebbe meglio iniziare con l'associazione...

Paziente 3 (BMI 38 kg/m<sup>2</sup>): chirurgia bariatrica o terapia? Sec. Kaplan, oggi, si può partire con la terapia!

### **SEMAGLUTIDE per OS**

La cosa interessante è che, alla fine del 2020, la Ditta NOVO-NORDISK ha annunciato i principali risultati dello studio PIONEER 2 (in fase III) per valutare l'effetto del semaglutide orale (1 c/die) nel DM2.

Il semaglutide è analogo del GLP-1, ormone prodotto dall'intestino con stimolazione della secrezione insulinica e con inibizione della secrezione di glucagone da parte del pancreas, con rilascio dopo un pasto carboidratico...

Finora, tutti gli analoghi del GLP-1 erano disponibili solo per via parenterale.

Il semaglutide è il primo farmaco attivo per via orale: lo studio fondamentale è stato fatto usando 14 mg di semaglutide per 52 settimane in 816 DM2 non adeguatamente controllati dalla metformina. Dopo 26 settimane, è stato dimostrato un effetto sull'HbA1c superiore (-1,4%) per il semaglutide (14 mg x os) comparato all'empaglifozin (25 mg; HbA1c -0,9%). Nel contempo, il semaglutide causava un calo ponderale superiore a quello dell'empaglifozin:

- a 26 settimane : - 4,2 kg versus - 3,8 kg;
- a 52 settimane: - 4,7 Kg versus - 3,8 kg (p<0.001).

Ancora, con il semaglutide una HbA1c <7% veniva ottenuto nel 72% dei trattati (con semaglutide) contro il 47% dei trattati con empaglifozin.

Gli effetti collaterali sono quelli ricordati sopra (nausea= 20%) e l'11% delle persone ha abbandonato il trattamento per eventi avversi (GI soprattutto). Il programma PIONEER prosegue con 10 studi clinici, su 8.845 persone.

### **CONCLUSIONE PROVVISORIA**

Se la somministrazione settimanale e sottocutanea di semaglutide funziona, tuttavia essa può essere considerata poco praticabile da una larga parte dei pazienti. Invece il semaglutide per via orale, una volta al giorno, rappresenta certamente una soluzione appetibile per la larga massa degli obesi (diabetici o non), con limitazioni legate solo a 3 fattori: il costo, gli effetti collaterali, le regole e i tempi di EMA e AIFA !

Chi vivrà, vedrà

*A cura di Stefano Biasioli*

### **Bibliografia**

*Wilding JPH et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. NEJM February 10, 2021.*

*Busko M : Semaglutide 2,4 mg 'ushers in a new era in medical obesity care. WWW .medscape.com June 28,2021.*