

Campagna Nazionale di Sensibilizzazione per la Prevenzione dell'Obesità e del Sovrappeso Obesità#NextGeneration | Cambiare per vivere in salute

NEWSLETTER SCIENTIFICA DIVULGATIVA #2

Novità terapeutiche per l'obesità: Semaglutide 2.4

L'obesità è una malattia cronica associata a molte complicanze. La perdita di peso del 5-15% può migliorare molte complicanze legate all'obesità. Tuttavia, nonostante i vantaggi, la perdita di peso a lungo termine viene difficilmente mantenuta con la sola dieta ed attività fisica.

La farmacoterapia, in aggiunta a dieta ed attività fisica, può aiutare le persone con obesità a raggiungere e mantenere il loro obiettivo del calo ponderale, curando tale patologia e riducendo così il rischio di complicanze legate appunto alla stessa obesità.

Le ragioni dello scarso tasso di utilizzo e l'uso a lungo termine dei farmaci per l'obesità possono includere la riluttanza della sanità pubblica a riconoscere l'obesità come una malattia, la mancanza di rimborsabilità, l'inesperienza del medico e le percezioni errate sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili.

Gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) sono una classe di farmaci nati per la terapia del diabete mellito tipo 2 che hanno mostrato ottimi risultati per il controllo glicemico e nel promuovere la perdita di peso nei pazienti con o senza diabete di tipo 2. I GLP-1RA agiscono riducendo l'appetito e la sensazione di fame. La maggior parte delle persone può tollerare bene la terapia con GLP-1RA. Gli effetti indesiderati più comuni (nausea, vomito e diarrea) sono generalmente lievi e si verificano nelle prime settimane di trattamento, riducendosi nel tempo. A causa delle difficoltà che molte persone affrontano nel mantenere la perdita di peso, potrebbe essere necessario un trattamento per lungo tempo. Negli studi clinici, i GLP-1RA sono stati ben tollerati ed efficaci nell'aiutare le persone a prevenire il recupero del peso e possono essere una buona opzione per il controllo del peso a lungo termine e ridurre le possibilità dei pazienti di gravi problemi di salute dovuti alla stessa patologia e sue complicanze.

Semaglutide 2.4 mg è l'ultimo GLP-1RA approvato dall'EMA (European Medicine Agency) il 11 novembre 2021 per il trattamento dell'obesità, associata a dieta ipocalorica e aumentata attività fisica. Gli studi di fase 3 con semaglutide 2.4 mg, STEP trial (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), sono stati effettuati in pazienti con e senza diabete di tipo 2, pazienti con e senza malattie cardiovascolari, popolazioni a livello mondiale ed hanno esaminato gli effetti di semaglutide 2,4 mg una volta alla

settimana appunto su pazienti con obesità senza diabete (come nei tre trial STEP 1, 3 e 4) e con diabete (nel trial STEP 2). Oltre agli studi registrativi STEP 1-4 sono terminati altri 2 studi (STEP 5 e STEP 8) e ne sono in corso 4 in popolazioni speciali.

Lo STEP 1 è uno studio di 68 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di semaglutide 2.4 mg rispetto al placebo in aggiunta all'intervento sullo stile di vita per ridurre il peso corporeo e raggiungere altri endpoint correlati negli adulti con sovrappeso o obesità e senza diabete.

Lo STEP 2 ha valutato efficacia e sicurezza di semaglutide 2.4 mg in soggetti con obesità o sovrappeso più diabete tipo 2, sempre in aggiunta a dieta ed attività fisica.

Lo STEP 3 studio clinico è stato progettato per massimizzare la perdita di peso negli adulti con sovrappeso o obesità senza diabete. Il suo obiettivo era valutare gli effetti sul peso corporeo e sui fattori di rischio cardiometabolico dell'aggiunta di semaglutide sottocutanea 2,4 mg, associata alla terapia comportamentale intensiva, quest'ultima anche combinata con una dieta ipocalorica iniziale di 8 settimane per aumentare la perdita di peso totale.

Lo STEP 4 è uno studio condotto per confrontare il trattamento continuato con semaglutide 2,4 mg rispetto al passaggio al placebo (entrambi con intervento sullo stile di vita) sul peso corporeo, fattori di rischio cardiovascolare, metabolismo del glucosio e altri fattori correlati in partecipanti con sovrappeso/obesità.

I risultati sono stati ottimi nei vari trials su pazienti con obesità con calo percentuale di peso verso placebo dopo 68 settimane di trattamento con Semaglutide 2.4 mg di 16.9%, 17.6% e 18.2% rispettivamente negli STEP 1, 3 e 4. Nel valutare quanti pazienti avessero raggiunto i target terapeutici di percentuale di perdita di peso è stato evidenziato che la percentuale dei pazienti rispettivamente negli STEP 1, 3 e 4 che aveva perso più del 5% del peso corporeo erano 86.4%, 86.6% e 88.7%, quelli che avevano perso più del 10% del peso erano 69.1%, 75.3% e 79%, quelli più del 15% erano 55.5%, 55.8% e 63.7% ed infine più del 20% il 32%, 35.7% e 39.6%. Sono stati ottenuti miglioramenti di altri indicatori di rischio cardiovascolare come la riduzione della pressione arteriosa sistolica (di circa -6 mmHg) e diastolica (-3 mmHg). In oltre la metà dei pazienti era stata dimostrata una riduzione significativa della Proteina-C reattiva, noto marker di stato infiammatorio. In circa il 40% dei pazienti è stato rilevato tramite valutazione specifica tramite il test SF-36 un miglioramento del benessere psico-fisico e nel circa la metà dei pazienti tramite test specifico hanno dichiarato una

migliore qualità di vita sempre nei pazienti con obesità trattati con Semaglutide 2.4.

Inoltre nello STEP1 è stato evidenziato tramite valutazione della composizione corporea tramite densitometria DEXA che la massa grassa totale e la massa grassa viscerale regionale sono state ridotte con semaglutide 2.4 mg rispetto al basale e sebbene la massa corporea magra totale sia diminuita in termini assoluti (kg), la proporzione di massa corporea magra rispetto alla massa corporea totale è aumentata con semaglutide. Nello stesso studio è stato dimostrato che nei pazienti trattati con Semaglutide 2.4 mg la circonferenza vita era ridotta di 13.5 cm.

Un altro vantaggio significativo di semaglutide è che può essere utilizzato per la gestione del peso a lungo termine.

Nello STEP 5 semaglutide 2.4 mg è stata studiata per oltre 2 anni rispetto al placebo per il trattamento del sovrappeso/obesità negli adulti, dimostrando una sostanziale perdita di peso (media percentuale a 104 settimane del -15.2%) . Il 52% dei partecipanti con Semaglutide 2.4 mg avevano perso più del 15% del peso corporeo e il 36% ne aveva perso più del 20%. Inoltre, tali risultati erano accompagnati da miglioramenti a breve e lungo termine nel controllo dell'alimentazione rispetto al placebo, con l'effetto maggiore sul controllo del desiderio del cibo e di cibi salati. Infine, in questo studio sono stati osservati miglioramenti maggiori con semaglutide rispetto al placebo nella circonferenza della vita, BMI, pressione sanguigna sistolica e diastolica, glucosio plasmatico a digiuno, insulina sierica a digiuno, proteina C-reattiva e lipidi (colesterolo totale, colesterolo VLDL e trigliceridi) ($p < 0,05$ per tutti). La sicurezza con semaglutide è stata confermata anche in questo studio a lungo termine.

Pertanto la possibilità di utilizzo della semaglutide 2.4 mg nel trattamento dell'obesità, associata a dieta ipocalorica e aumentata attività fisica, offre una ottima opportunità di ottenere notevoli perdite di peso corporeo con un miglioramento degli esiti relativi all'obesità e sue complicanze e della qualità della vita.

Bibliografia essenziale

- Jamy Ard et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* (2021) 38:2821-2839.
- Wilding John P.H. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *NEJM* 2021.
- Wadden T A. et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on BodyWeight in Adults With Overweight or Obesity The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413.
- Rubino D. et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425.
- Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism* 2021.
- Singh G, et al. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med* 2021;0:1-9.

Con il contributo non condizionante di

