

## TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ: NUOVE PROSPETTIVE CON SEMAGLUTIDE 2.4 MG

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### RAZIONALE DELL'INTERVENTO FARMACOLOGICO NELLA TERAPIA INTEGRATA DELL'OBESITÀ

La gestione terapeutica dell'obesità è piuttosto complessa e richiede un approccio multi-dimensionale con l'associazione di varie modalità terapeutiche integrate fra loro.

È noto da molti anni che l'associazione di farmaci alla terapia comportamentale induce una perdita di peso maggiore rispetto a quella ottenuta con il solo trattamento comportamentale (1). Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supporto agli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: i farmaci anti-obesità sono indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oppure in soggetti con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità.

Negli ultimi anni sono stati approvati nuovi farmaci per la terapia a lungo termine dell'obesità (2). L'European Medicines Agency (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) hanno richiesto prove più dettagliate di efficacia e di sicurezza, in particolare in ambito cardio-vascolare (CV) e psichiatrico (3).

### SEMAGLUTIDE

Semaglutide 2.4 mg/settimana è stata **approvata**, da FDA nel giugno 2021 e da EMA nel novembre 2021, per il trattamento dell'obesità o del sovrappeso **in pazienti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oppure in soggetti con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con altri fattori di rischio** o altre patologie correlate all'obesità.

### Farmaco-cinetica e meccanismo d'azione

Semaglutide è un nuovo agonista recettoriale sintetico a lunga durata d'azione del GLP-1, con il 94% di omologia strutturale con il GLP-1 nativo.

L'**emivita** nell'uomo, dopo somministrazione sottocutanea, è di circa 165 ore con funzionalità renale normale, di 201 ore nell'insufficienza moderata e di 221 ore con insufficienza renale grave. Il risultato è la possibilità di somministrazione sottocutanea settimanale. La farmaco-cinetica è stata ben descritta già dal 2015 (4).

Gli studi sul **meccanismo d'azione** (5) hanno dimostrato come semaglutide modula la scelta del cibo, riduce l'assunzione di cibo e determina perdita di peso senza ridurre la spesa energetica. L'azione di semaglutide è mediata dai recettori del GLP-1 localizzati a livello centrale: il farmaco raggiunge il sistema nervoso centrale, l'ipotalamo, il nucleo laterale del setto, ma non attraversa la barriera emato-encefalica. A livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo attiva direttamente i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) e CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*), inducendo come liraglutide la liberazione di alfa-MSH, con conseguente riduzione dell'apporto di cibo (5).

Il farmaco è entrato in commercio in Italia dapprima come anti-diabetico dal luglio 2019 (alle dosi di 0.25 mg, 0.5 mg e 1.0 mg, da somministrare una volta alla settimana tramite un dispositivo a penna pre-riempita).

### Studi clinici

Uno studio multi-centrico (7) ha coinvolto 71 centri in 8 paesi. I criteri di inclusione erano età > 18 anni, assenza di diabete mellito (DM), altre endocrinopatie e sintomi depressivi maggiori e BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 957 persone sono state randomizzate a *placebo* o trattamento con diverse dosi di semaglutide (0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg o 0.4 mg/die) o liraglutide 3.0 mg/die (circa 100 persone in ogni braccio), in combinazione con dieta ed esercizio fisico. Tutti i soggetti sono stati trattati per 52 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 7 settimane. Al basale, il peso medio era di circa 111 kg e il BMI era di circa 39 kg/m<sup>2</sup>. La perdita di peso alla 52° settimana durante il trattamento con semaglutide variava da -6.8% a -16.2% (alla dose di 0.4 mg/die) vs -2.3% del *placebo*. Un altro parametro importante, finora unico nei trattamenti medici dell'obesità, è stato l'assenza di *plateau* nella curva del calo ponderale alla 52° settimana nei pazienti in trattamento con la dose maggiore di farmaco. In seguito a questi risultati stimolanti, è stata intrapresa la fase tre, denominata STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*). La tabella riporta il calo ponderale ottenuto nei 4 studi STEP di fase 3 pubblicati e le caratteristiche distintive di ogni singolo studio (8-11).



**Fabrizio Muratori** ([fabrizio.muratori@libero.it](mailto:fabrizio.muratori@libero.it)), **Gianleone Di Sacco**, **Federico Vignati** & **Michela Del Prete**

UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana

Studi di fase 3 su semaglutide 2.4 mg una volta alla settimana per il trattamento dell'obesità negli adulti				
	STEP 1 (8)	STEP 2 (9)	STEP 3 (10)	STEP 4 (11)
<b>Popolazione</b>	N = 1961 BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> o $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> con $\geq 1$ comorbilità associate al peso	N = 1595 BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> con DM 2	N = 611 BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> o $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> con $\geq 1$ comorbilità associate al peso	N = 902 BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> o $> 27$ kg/m <sup>2</sup> con $> 1$ comorbilità associate al peso. 20 settimane di <i>run-in</i> . 806 hanno raggiunto la dose di semaglutide 2.4 mg prima della randomizzazione.
<b>Schema di randomizzazione</b>	Semaglutide vs <i>placebo</i> (2:1)	Semaglutide 2.4 mg vs semaglutide 1.0 mg vs <i>placebo</i> (1:1:1)	Semaglutide vs <i>placebo</i> (2:1)	Continuazione di semaglutide vs passaggio a <i>placebo</i> (2:1)
<b>Trattamento di base</b>	Intervento sullo stile di vita in entrambi i gruppi	Intervento sullo stile di vita in tutti i gruppi	Dieta ipocalorica per 8 settimane e terapia comportamentale intensiva (es. 30 visite di consulenza) in entrambi i gruppi	Intervento sullo stile di vita in entrambi i gruppi
<b>Variazione media del peso corporeo alla 68° settimana semaglutide vs <i>placebo</i></b>	-14.9% vs -2.4%	-9.6% vs -6.99% vs -3.4%	-16.0% vs -5.7%	-17.4% rispetto al basale (-7.9% dalla 20° settimana) vs -5.9% rispetto al basale (+6.9% dalla 20° settimana)
<b>Partecipanti con perdita di peso &gt; 5% alla 68° settimana</b>	86.4% vs 31.5%	68.8% vs 28.5%	86.6% vs 47.6%	88.7% vs 47.6%

## COMMENTO

Semaglutide 2.4 mg raddoppia i risultati dei farmaci finora utilizzati per il trattamento dell'obesità a medio-lungo termine (liraglutide, naltrexone/bupropione, orlistat), che producono mediamente un ulteriore calo ponderale del 4-7% rispetto a quello ottenuto con il *placebo*.

Poiché semaglutide 1 mg/settimana è già impiegato nei diabetici e altri farmaci della classe dei GLP-1 agonisti sono impiegati con estrema frequenza nei diabetici, vi è già un certo grado di confidenza con il profilo di sicurezza del farmaco. La fiducia per l'uso di semaglutide è destinata ad aumentare se i risultati dello studio SELECT (*Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity*), condotto in pazienti obesi o sovrappeso senza DM2, ma con pre-esistenti malattie CV, evidenzieranno una riduzione degli eventi CV rispetto al gruppo *placebo* (12).

Dal punto di vista clinico la perdita media di peso del 15% significa un'importante riduzione delle patologie correlate all'obesità e, in accordo ai risultati dello studio di fase 2 e degli studi STEP, semaglutide 2.4 mg può indurre questo importante calo ponderale in una parte consistente dei pazienti obesi.

Nel prossimo futuro avremo la possibilità di gestire meglio le malattie croniche con l'avvento di ulteriori nuovi farmaci (ad esempio tirzepatide, agonista GLP-1 e GIP). Queste nuove scoperte trasformeranno gli approcci dei clinici in cardiologia, pneumologia, gastro-enterologia e DM2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther* [1992, 51: 642-6.](#)
2. Società Italiana dell'Obesità e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Standard Italiani di Cura dell'obesità. [2016-2017.](#)
3. Bray G, Fruhbeck G, Ryan D, Wilding J. Management of obesity. *Lancet* [2016, 387: 1947-56.](#)
4. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* [2015, 58: 7370-80.](#)
5. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight* [2020, 5: e133429.](#)
6. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab* [2019, 45: 409-18.](#)
7. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* [2018, 392: 637-49.](#)
8. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* [2021, 384: 989-1002.](#)
9. Davies M, Færch L, Kleist Jeppesen O, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [2021, 397: 971-84.](#)
10. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* [2021, 325: 1403-13.](#)
11. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, 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: 1414-25.](#)
12. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* [2020, 229: 61-9.](#)