

9. Marzo

## OZEMPIC secondo Tik-Tok e quello che La Repubblica non dice

Dieta: Cave panem.  
Marcello Marchesi

*Quando il cibo da soddisfazione alimentare diventa una prova d'esistenza, allora si incarica il cibo di tenere un altro discorso che non gli compete e per il quale non dispone delle parole. Per questo le tecniche e le diete naufragano, in gioco non è la gola, ma l'insicurezza circa la propria esistenza che non ha trovato dove ancorarsi. L'obesità è uno stato mentale, una malattia generata dal tedio e dalla delusione; l'ingordigia, come l'amore per gli agi, è una forma di paura. L'unico modo per dimagrire è ridare uno scopo alla vita. Probabilmente non c'è nulla al mondo che susciti più false speranze delle prime quattro ore di una dieta.*

# la Repubblica

8 marzo

### **Il farmaco dimagrante impazza su TikTok. E i diabetici per i quali è vitale non riescono a trovarlo**

*Ho iniziato a usare Ozempic da sei settimane" racconta una ragazzina americana in calzamaglia e reggiseno su TikTok. La sua silhouette attuale è più magra rispetto alle foto di "prima". "No, niente ginnastica, solo iniezioni". Peccato che il farmaco usato come dimagrante sia vitale per chi soffre di diabete. Finito nel frullatore di TikTok, Ozempic è diventato introvabile per chi ne ha davvero bisogno.*

### Semaglutide

*Semaglutide* (Wegovy) è un agonista del recettore del **peptide-1 (GLP-1)** simile al glucagone.



È rubricato per l'uso in aggiunta alla *dieta* e *all'esercizio fisico* per la gestione cronica del peso negli adulti classificati come obesi (indice di massa corporea [BMI] di 30 kg per m<sup>2</sup> o superiore) o in sovrappeso (BMI di 27 kg per m<sup>2</sup> o superiore) in presenza di una comorbidità correlata al peso.

*Semaglutide* è disponibile anche in una formulazione iniettabile a basso dosaggio (Ozempic) e una formulazione orale (Rybelsus) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

### Sicurezza

L'effetto avverso più comune della *semaglutide* è un aumento della **frequenza cardiaca**, con un aumento da 10 a 19 battiti al minuto nel **41%** dei pazienti (**34% con placebo**) e 20 battiti al minuto nel **26%** dei pazienti (**rispetto al 16% con placebo**).

Gli effetti avversi gravi sono rari ma si verificano con una frequenza maggiore rispetto al placebo; questi includono **pancreatite acuta, malattia acuta della colecisti, retinopatia, danno renale acuto e reazioni di ipersensibilità**.

**Pancreatite acuta** è stata osservata in pazienti che assumevano agonisti del recettore del **GLP-1**.

**Semaglutide** non deve essere usato in pazienti con una *storia di pancreatite* perché non è stato studiato in questa popolazione.

Sebbene una significativa perdita di peso possa aumentare il rischio di **colecistiti**, l'incidenza negli studi clinici è stata maggiore nei pazienti che assumevano **semaglutide** rispetto a quelli che assumevano placebo (**1,6%** vs. **0,7%**; numero necessario per danneggiare = 111).

Non è stata osservata *ipoglicemia clinicamente significativa* in pazienti senza una storia di diabete. L'uso concomitante di **semaglutide** con insulina o secretagoghi dell'insulina può provocare ipoglicemia e può essere necessaria una riduzione della dose del farmaco concomitante.

Poiché negli studi sui roditori sono stati segnalati **tumori delle cellule C della tiroide** indotti da **semaglutide**, semaglutide **non deve essere usato** in pazienti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2.

**Semaglutide** può causare danni al feto e deve essere interrotto almeno due mesi prima di una gravidanza pianificata. **Semaglutide non è approvato** per l'uso in pazienti di età inferiore ai 18 anni. L'effetto di **semaglutide** sui neonati allattati al seno non è noto.

### Tollerabilità

Gli effetti avversi gastrointestinali, tra cui **nausea (44%)**, **diarrea (30%)**, **vomito (24%)** e **costipazione (24%)**, sono comuni all'inizio della terapia e quando la dose viene aumentata.

Circa il **6,8%** dei pazienti interrompe il trattamento a causa di effetti avversi.

### Efficacia

L'efficacia di semaglutide nell'indurre la perdita di peso è stata valutata in tre studi che hanno incluso **3.079 adulti** con obesità e **300 in sovrappeso**.

I partecipanti avevano almeno una condizione di comorbidità correlata al peso come dislipidemia o ipertensione, e questo includeva **807 pazienti con diabete di tipo 2**.

In questi studi, i pazienti che assumevano un dosaggio di **2,4 mg alla settimana** hanno sperimentato una riduzione media del peso corporeo del **-13,5%**, rispetto a una riduzione media del **-3,8% nei gruppi placebo**.

La maggior parte dei pazienti (**78,6%** vs. **36,4% con placebo**) ha perso almeno il **5%** del proprio peso corporeo; il **61,2%** (rispetto al **16,4% con placebo**) ha perso almeno il **10%**; e il **42,1%** (rispetto al **7,4% con placebo**) ha perso almeno il **15%**.

La perdita di peso sostenuta è stata dimostrata fino a **68 settimane** di trattamento con **semaglutide**.

Sulla base di un singolo studio sull'interruzione del trattamento dopo una terapia a breve termine (cinque mesi), è probabile che i pazienti riacquistino peso.

**Semaglutide** è stato confrontato con il farmaco dimagrante **liraglutide (Saxenda)** ed è risultato essere superiore, determinando una perdita di peso significativamente maggiore **dopo 68 settimane** (riduzione media del peso = **-15,8%** vs. **-6,4%**).

### Rispetto al placebo

**semaglutide** ha dimostrato di determinare maggiori miglioramenti nei fattori di rischio cardiometabolico come la circonferenza della vita, la pressione sanguigna, i livelli di lipidi e i livelli di A1C. Tuttavia, le differenze sono minime e la rilevanza clinica non è nota.

Nessuna ricerca attuale ha valutato il suo effetto sulla mortalità o sugli esiti cardiovascolari, correlati al diabete o di altro tipo.



## Riferimenti

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ee06186f-2aa3-4990-a760-757579d8f77b>

- Wilding JPH et al. **STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.**
- Davies M et al. **STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-984.**
- Wadden TA et al., **STEP 3 Investigators. 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(14):1403-1413.**
- Rubino D et al. **STEP 4 Investigators. 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.**
- Rubino DM et al. **STEP 8 Investigators. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs. daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(2):138-150.**

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 9 Marzo 2022

*La prossima pandemia è già arrivata*

L'idea di scrivere il report di oggi mi è venuta dopo aver ascoltato l'entusiasmante TED conference su Covid e Antibiotici di **Marty Makary** professore di chirurgia e politica sanitaria presso la Johns Hopkins University nonché redattore capo di MedPage Today.

Il prof. Makary ha esordito ricordandoci che le vittime di una pandemia globale sono impresse nel ricordo di tutti. Ma un'altra pandemia è già iniziata. Una pandemia a crescita più lenta ma che minaccia di uccidere 10 milioni di persone all'anno entro il 2050. Chiaramente alludeva alla pandemia globale di resistenza agli antimicrobici, una pandemia che minaccia sempre più la vita dei pazienti nei nostri ospedali. A differenza delle pandemie causate da nuovi virus e varianti, questo può essere affrontato attraverso la routine prescrittiva e le decisioni di acquisto e le scelte alimentari prese a livello sociale. La crisi della resistenza antimicrobica deriva dal semplice fatto che lo sviluppo di nuovi antibiotici stenta a tenere il passo con la progressione della resistenza batterica. A causa di una dimensione del mercato più piccola e dell'incentivo al profitto per le aziende farmaceutiche a sviluppare nuovi antibiotici rispetto ai farmaci, per lo stile di vita e ad altre terapie con indicazioni più ampie, il numero di nuovi antibiotici approvati annualmente dalla FDA è notevolmente diminuito.

**Allo stesso tempo, il tasso di mutazione batterica sta crescendo in modo esponenziale.**

Ci volevano in media 21 anni prima che i batteri diventassero resistenti quando venivano usati per la prima volta gli antibiotici. Ora ci vuole in media solo 1 anno prima che i batteri sviluppino resistenza ai farmaci. Oggi, il CDC segnala 18 diversi tipi di batteri resistenti agli antibiotici e ne classifica cinque come minacce urgenti per la salute umana. Tra i batteri mutanti più preoccupanti ci sono le Enterobacteriaceae resistenti

ai carbapenemi (CRE), essendo il carbapenemi un "farmaco di ultima istanza". I CRE rappresentano già una grave preoccupazione per i pazienti e gli operatori sanitari,causando circa 13.100 infezioni nei pazienti ospedalizzati e uccidendone 1.100 ogni anno solo negli Stati Uniti. Il CDC ha stimato che la mortalità dovuta all'infezione da CRE raggiunga il 40%-50%. Tra i batteri resistenti agli antibiotici trovati in ambito sanitario, tra cui CRE e Staphylococcus aureus resistente alla meticillina , hanno rappresentato oltre l'85% dei decessi resistenti agli antibiotici nell'analisi CDC. Eppure questa pandemia nella sua fase iniziale non ha ricevuto poca o nessuna attenzione da parte dei media. Questa pandemia è già iniziata e procede senza sosta, ed in diverse situazioni i chirurghi rimuovono un organo "semplicemente" perché non c'è altro modo per gestire l'infezione. Nel caso della colite da Clostridioides difficile ( C. diff ), viene eseguita una colectomia d'urgenza quando i pazienti non rispondono agli antibiotici o alla batterioterapia fecale. I dati del CDC mostrano che le infezioni da Clostridioides difficile si sono verificate in mezzo milione di pazienti ogni anno e almeno 29.000 hanno avuto esiti fatali entro un mese dalla diagnosi iniziale; 15.000 di quei decessi erano direttamente attribuibili all'agente patogeno. Anche in questo caso questa pandemia non ha ricevuto quasi nessuna attenzione da parte dei media. Oggi,il 30% dei pazienti con C. diffcolite e sepsi ricorrono ad un intervento chirurgico d'urgenza e la mortalità dei pazienti sottoposti all'intervento rimane elevata.

**Profeticamente Alexander Fleming nel suo discorso di accettazione del premio Nobel nel 1945 avvertì** della resistenza antimicrobica dovuta all'uso eccessivo di antibiotici . La sua scoperta è stata quasi accidentale, ma il suo avvertimento è stato deliberato e deciso. L'uso eccessivo di antibiotici è oggi il principale fattore di resistenza agli antibiotici. Secondo il CDC, solo nel 2018 sono state registrate sorprendenti prescrizioni di antibiotici ogni 10 americani. In un terzo dei casi è stato ritenuto non necessario e molto spesso riguardava malattie virali che non rispondono agli antibiotici, comprese infezioni del seno, infezioni dell'orecchio, mal di gola virale e raffreddore. I medici che scrivono queste prescrizioni spesso sostengono che l'antibiotico può aiutare se l'infezione include una piccola componente batterica o crea opportunità per un'infezione batterica.

Nelle facoltà di Medicina , è incredibile quanto tempo venga dedicato alla memorizzazione e al rigurgito di informazioni, per poi dimenticarle giorni dopo. In tutto quel tempo dedicato alla memorizzazione meccanica, **creando così un "riflesso prescrittivo"**, che associa i batteri agli antibiotici. In questo modo viene a perdersi l'adeguatezza del trattamento. Dovremmo insegnare non solo quale antibiotico usare, ma quando usarlo. Dobbiamo enfatizzare le soglie per il trattamento dei pazienti e come rimanere fermi quando i pazienti chiedono l'elemosina per antibiotici che chiaramente non sono indicati. In nessun luogo l'uso eccessivo di antibiotici è stato più evidente come nel trattamento del virus COVID-19. In una recente meta analisi nel Journal of Clinical and Infectious Diseases di 18 studi, su 2.010 pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19, uno straordinario 72% di loro ha ricevuto un antibiotico, anche se solo l'8% ha avuto una coinfezione batterica. (L'azitromicina veniva comunemente somministrata all'inizio della pandemia perché alcune prove discutibili suggerivano che avesse un effetto antivirale.) I dati in realtà suggeriscono che la resistenza antimicrobica potrebbe addirittura peggiorare durante la pandemia di COVID-19. Poiché gli sforzi sanitari globali si concentrano sulla crescente pandemia virale, gli sforzi per l'eradicazione della resistenza agli antibiotici sono stati del tutto trascurati. I medici - medici, infermieri, assistenti medici e altri - svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione della resistenza antimicrobica e nel migliorare l'adeguatezza dell'uso di antibiotici sia in ambito clinico che nell'industria alimentare dove abbondano alimenti addizionati con antibiotici. Spiegare la situazione ai pazienti o agli amministratori dei servizi di ristorazione ospedalieri potrebbe in definitiva intervenire sui mercati alimentari creando una maggiore domanda di prodotti privi di antibiotici. Allo stesso modo in cui i clinici hanno affrontato il fumo con uno sforzo educativo concertato, i medici possono essere leader nello spiegare i benefici sanitari, sociali ed economici del consumo consapevole di prodotti animali di provenienza responsabile. Uno dei principali doveri del medico è quello di educare le masse a non prendere le medicine. (William Osler)

**Due anni fa... Baedeker/Replay del 9 marzo 2021**

**Specchio, specchio delle mie brame**

**(Vai all'originale)**