

18. Dicembre

Gli imprevedibili sviluppi del GLP-1: luci ed ombre

*Ci sono due tipi di luce la luce che illumina,
e il bagliore che oscura.*

James Thurber

Per decenni la perdita di peso e l'obesità sono argomenti impegnativi nel campo della scienza e della salute pubblica. Mentre gli scienziati hanno perseguito la comprensione attraverso studi sul metabolismo e sul microbioma, gli studiosi di sanità pubblica hanno dimostrato che anche fattori sociali come la povertà e l'assistenza sanitaria inadeguata contribuiscono in modo determinante. E se è vero che l'eccesso di peso porta con sé numerose comorbidità che riducono l'aspettativa di vita e aumentano i costi per il sistema sanitario



Gli studi del team del German Center for Diabetes Research, Neuherberg, Germany coordinato da Norbert Stefan Hanno dimostrato che è possibile essere sovrappeso e in salute.

Stefan N et al Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Oct;1(2):152-62..

Ciò non cambia il fatto che l'obesità può essere associata a una cattiva salute mentale, in parte a causa del corrosivo stigma sociale che associa il sovrappeso alla debolezza mentale, non biochimica come dimostrano gli studi del *Department of Psychiatry and Neurobiology dell'Università di Birmingham*.

Diversi studi basati sull'evidenza hanno dimostrato che gli adolescenti obesi hanno una maggiore incidenza di problemi di salute mentale come depressione, ansia e scarsa autostima rispetto agli adolescenti non obesi.

In realtà, pochi studi hanno trovato che l'obesità predice la depressione nel tempo, quindi è stato proposto che invece di guardare agli effetti principali dell'obesità che predicono la depressione, potrebbe essere più pratico esaminare i processi o le esperienze specifici attraverso i quali l'obesità potrebbe portare alla depressione tra gli adolescenti in modo che specifici gli interventi possono essere mirati. Una conclusione ragionevole è che l'obesità dovrebbe predire la depressione, ma i risultati non sono chiari.

Nemery D et al The Relationship Between Obesity and Depression Among Adolescents. Psychiatr Ann. 2012 Aug 1;42(8):305-308.

La svolta dell'anno della scienza è lo sviluppo di agonisti del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) per trattare l'obesità e l'aumento di peso, e la scoperta di quest'anno che essi può attenuare i problemi di salute associati all'obesità.

Gli agonisti del GLP-1 sono in circolazione dal 2005 per il trattamento del diabete di tipo 2 e sono stati approvati per la perdita di peso già nel 2014. Ma è stato solo dal 2021, quando il farmaco GLP-1 semaglutide è stato approvato (come Wegovy) per l'obesità (è venduto come Ozempic per il diabete), che la frenesia iniziò davvero e i media mainstream iniziarono a riferirsi a loro come il "fenomeno medico del decennio che in questo 2023 ha avuto la sua consacrazione".

Come dettagliato nell'allegato 1, un cronoracconto i risultati degli studi clinici sono impressionanti. Nello studio pilota, semaglutide ha dimostrato di portare a una perdita del 15% del peso corporeo in 16 mesi e un follow-up successivo, tirzepatide, potrebbe funzionare ancora meglio. Negli studi sulle malattie cardiovascolari e renali in persone con obesità o diabete, gli agonisti del GLP-1 hanno mostrato potenziali benefici. A questo punto, è lecito ritenere che nei prossimi anni verranno condotti studi clinici per ulteriori indicazioni, compreso se questi trattamenti possano alleviare le dipendenze. I benefici possono estendersi a una vasta gamma di malattie, alcune delle quali risultano addirittura dagli effetti primari dell'omeostasi del GLP-1 e non solo dalla riduzione della comorbidità dovuta alla perdita di peso.

Ma nonostante tutte le loro promesse, gli agonisti del GLP-1 hanno sollevato più domande di quante abbiano risposto: un segno distintivo di una vera svolta. Il primo riguarda il loro costo e la loro disponibilità.

È probabile che questi problemi vengano risolti nei prossimi anni, ma per il momento l'accesso a questi farmaci è limitato. Il costo può superare i 1.000 dollari al mese e non è sempre coperto dall'assicurazione, ammesso che sia possibile ottenere il medicinale.

Nel corso del tempo, il prezzo potrebbe scendere man mano che l'offerta aumenta, e l'assicurazione probabilmente coprirà il farmaco man mano che verranno dimostrati maggiori benefici che consentiranno di risparmiare sui costi sanitari in futuro, sia in termini di malattie catastrofiche che di necessità di farmaci aggiuntivi necessari per trattare altre condizioni note per essere associate all'eccesso di peso. La pressione è, e dovrebbe continuare, sulle aziende farmaceutiche e sugli assicuratori affinché risolvano la questione.

Altre domande riguardano la necessità di assumere i farmaci a tempo indeterminato per evitare di riprendere peso.

Un presupposto importante è che questi siano farmaci a vita.

Ci sono implicazioni sulla sicurezza associate all'uso a lungo termine?

In che modo i medici decideranno quanta perdita di peso giustifica l'uso una tantum del farmaco?

E a che età?

Queste preoccupazioni diventano più pronunciate per i pazienti più giovani che assumeranno il farmaco per un periodo più lungo; allo stesso tempo, l'obesità tra gli adolescenti rappresenta un problema urgente su più fronti.

Lo sviluppo e l'implementazione di questi farmaci stanno imponendo importanti discussioni sul modo in cui viene considerata l'obesità. I vecchi luoghi comuni peggiorativi secondo cui l'obesità sarebbe il risultato di una scarsa forza di volontà erano dannosi all'inizio, ma ora ci sono prove

convincenti che una differenza biochimica, e non la debolezza mentale, è responsabile dell'aumento di peso.

La riduzione dell'appetito e la riduzione del "rumore del cibo" sono chiari vantaggi di questi farmaci. Col tempo gli scienziati affineranno la nostra comprensione dei fattori genetici e ambientali coinvolti nella massa corporea. Ciò potrebbe ridurre lo stigma e il giudizio sul peso.

GLP-1 Story



La storia del GLP-1 ha impiegato decenni per svilupparsi e all'inizio combattere il grasso non aveva nulla a che fare con ciò. All'inizio degli anni '80, i ricercatori scoprirono il GLP-1 mentre studiavano il diabete e la regolazione dello zucchero nel sangue. Seguirono anni di lavoro scrupoloso e talvolta scoraggiante, *ma gradualmente le scoperte si accumularono*, illuminando un ormone con un'influenza espansiva sul corpo e sul cervello.

Gli scienziati hanno appreso che il GLP-1 abbassava lo zucchero nel sangue nelle persone e le aziende farmaceutiche hanno iniziato a esplorarlo come trattamento per il diabete. Negli anni '90 è emerso che l'iniezione di GLP-1 nel cervello dei ratti li faceva mangiare di meno. *Uno studio condotto su 20 giovani uomini sani* ha rilevato che dopo un'abbondante colazione, coloro che ricevevano infusioni endovenose di GLP-1 concedevano meno pranzo a buffet rispetto a quelli che assumevano un placebo .

Il primo farmaco GLP-1 è stato **l'exenatide (Byetta)**, approvato nel 2005 per il diabete di tipo 2. Invece dell'ormone umano, la sua spina dorsale era, improbabilmente, un peptide simile contenuto nel veleno di una lucertola gigante, il mostro di Gila. Quasi 5 anni dopo Novo Nordisk ha rilasciato **liraglutide (Victoza)**, modellato sul GLP-1 umano. Anch'esso era un farmaco per il diabete, ma alla fine del 2014 la Food and Drug Administration statunitense *lo ha benedetto per l'obesità*.

I farmaci non hanno preso davvero piede fino a 2 anni fa, quando la successiva iterazione di Novo Nordisk, semaglutide, ha ricevuto il via libera per la gestione del peso negli Stati Uniti (è commercializzato come Ozempic per il diabete e Wegovy per l'obesità). A differenza dei suoi predecessori, *semaglutide richiedeva un'iniezione solo settimanalmente anziché una o due volte al giorno*. E in uno studio chiave, le persone che lo assumevano hanno perso una cifra senza precedenti del 15% del loro peso corporeo in circa 16 mesi. Molti di coloro che assumono il farmaco descrivono anche un'attenuazione del "rumore del cibo", il desiderio implacabile e angosciante di continuare a mangiare.

Da allora, la frenesia non ha fatto altro che intensificarsi. Secondo le cartelle cliniche elettroniche, quest'anno all'1,7% delle persone negli Stati Uniti è stato prescritto Wegovy o Ozempic. (I farmaci GLP-1 sono approvati anche in Europa per la perdita di peso, ma la disponibilità varia.) Il valore di mercato di Novo Nordisk ora supera il prodotto interno lordo della Danimarca, il suo paese d'origine. "Quando mi guardo intorno in questa stanza non posso fare a meno di chiedermi: Ozempic è adatto a me?" ha scherzato il [comico Jimmy Kimmel agli Academy Awards di marzo](#), prendendo in giro le speculazioni su quali star del cinema avessero assunto il farmaco.

Ma tra gli scherzi e l'impennata delle vendite si nascondeva una domanda vitale. I farmaci GLP-1 potrebbero effettivamente salvaguardare la salute delle persone obese? [Quest'anno ha portato una risposta: sì.](#)

Ad agosto, uno studio condotto su 529 persone affette da obesità e insufficienza cardiaca ha rilevato che dopo 1 anno, le persone trattate con semaglutide avevano quasi il doppio della frequenza cardiaca miglioramento, misurato mediante un questionario standard sull'insufficienza cardiaca, e potevano camminare [20 metri in più in 6 minuti rispetto a quelli del gruppo placebo.](#)

Nello stesso mese, Novo Nordisk annunciò che in uno studio molto più ampio su 17.000 persone con eccesso di peso e malattie cardiovascolari, le persone trattate con semaglutide avevano un rischio inferiore del 20% di attacchi cardiaci e ictus fatali o non fatali rispetto a quelli trattati con placebo; lo studio è stato pubblicato a novembre sul The New England Journal of Medicine. Gli studi sono stati i primi a dimostrare in gran numero che i farmaci GLP-1 hanno prodotto benefici significativi per la salute oltre alla perdita di peso stessa. Nel frattempo, uno studio che ha esaminato se semaglutide ritarda la progressione della malattia renale nei pazienti diabetici [ha mostrato risultati così positivi che è stato interrotto precocemente.](#)

La portata dei farmaci GLP-1 si sta ora ampliando in modi che i suoi inventori non avrebbero potuto immaginare. Sono in corso studi sulla tossicodipendenza, dopo che persone affette da obesità e diabete hanno descritto [un minor desiderio di vino e sigarette durante il trattamento.](#) I ricercatori teorizzano che i farmaci si leghino ai recettori del cervello che mediano il desiderio per altri piaceri oltre al cibo. Studi clinici stanno anche testando farmaci GLP-1 per il trattamento del morbo di Alzheimer e di Parkinson, in parte sulla base dell'evidenza che agiscono contro l'infiammazione del cervello.

Ma le scoperte mediche raramente sono semplici e [l'entusiasmo che circonda gli agonisti del GLP-1 è venato di incertezza e persino di qualche presentimento.](#) Come praticamente tutti i farmaci, questi successi comportano effetti collaterali e incognite. Complicazioni tra cui nausea e altri problemi gastrointestinali portano alcuni ad abbandonare il trattamento. A settembre, le autorità di regolamentazione statunitensi hanno aggiornato l'etichetta di Ozempic per [indicare un potenziale rischio di ostruzione intestinale e in ottobre un team canadese ha segnalato una maggiore possibilità di tale complicanza come così come la pancreatite.](#)

I medici si preoccupano anche che le persone che non sono in sovrappeso o obese ricorrono al trattamento per dimagrire. Uno studio del 2022 che riportava che semaglutide ha favorito la perdita di peso corporeo del 16% negli adolescenti obesi è stato accolto con speranza ma anche con difficoltà, poiché sottolineava una domanda fastidiosa: Gli agonisti del GLP-1 sono farmaci "per sempre" che le persone devono assumere a tempo indeterminato per preservare la perdita di peso?

In questo momento sembra che potrebbe esserlo, anche se la “giuria è ancora fuori”. *I ricercatori hanno riferito che 1 anno dopo che le persone hanno interrotto la terapia, due terzi del peso corporeo perso sono tornati.* Per i ricercatori che considerano sempre più l’obesità una condizione cronica, la necessità di un trattamento continuo non sorprende. Ma il costo dei farmaci può essere proibitivo, con un prezzo adesivo di oltre 1.000 dollari al mese, e la prospettiva di un uso permanente preoccupa molti.

In questo contesto, il prossimo capitolo si sta già svolgendo: terapie che imitano più ormoni e sembrano essere ancora più dimagranti. Uno, Eli Lilly & La tirzepatide della Co., è stata approvata negli Stati Uniti a novembre per la perdita di peso dopo aver avuto il via libera l’anno scorso per il diabete; un ampio studio clinico ha riferito che coloro che lo assumevano hanno perso fino al 21% del loro peso corporeo.

Mentre *la storia del GLP-1 continua*, una cosa è chiara: queste nuove terapie stanno rimodellando non solo il modo in cui viene trattata l’obesità, ma anche il modo in cui viene intesa, come una malattia cronica con radici biologiche e non un semplice fallimento della forza di volontà. E questo potrebbe avere lo stesso impatto di qualsiasi farmaco.

I FARMACI CONTRO L’OBESITÀ POTREBBERO PRESTO DIVENTARE PIÙ ECONOMICI

Lo shock adesivo per i farmaci dimagranti potrebbe diventare un po' meno scioccante. Il nuovo farmaco dimagrante di Eli Lilly, appena lanciato sul mercato, ha un prezzo mensile inferiore rispetto al farmaco rivale Wegovy da \$ 1.350—Zepbound è quotato a \$ 1.060. Mentre il prezzo di listino è solitamente più alto di quello pagato dai pazienti alle casse delle farmacie, il prezzo di listino più basso per Zepbound segnala che la Eli Lilly, con sede negli Stati Uniti, potrebbe entrare in concorrenza sui prezzi con il suo rivale danese Novo Nordisk, l'azienda farmaceutica che produce Wegovy. E questo potrebbe essere il primo passo per abbassare i prezzi di diversi farmaci per l'obesità e il diabete, come quelli elencati di seguito:

GLP-1 drug list prices

| Drug | Manufacturer | FDA approval | List price (\$) |
|------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| Wegovy (semaglutide) | Novo Nordisk | for chronic weight management | 1,349 |
| Saxenda (liraglutide) | Novo Nordisk | for chronic weight management | 1,349 |
| Zepbound (tirzepatide) | Eli Lilly | for chronic weight management | 1,060 |
| Mounjaro (tirzepatide) | Eli Lilly | for Type 2 Diabetes | 1,023 |
| Rybelsus (semaglutide) | Novo Nordisk | for Type 2 Diabetes | 936 |
| Ozempic (semaglutide) | Novo Nordisk | for Type 2 Diabetes | 936 |

Secondo uno studio, il farmaco contro l'obesità Wegovy
ha ridotto del 20 il rischio di gravi problemi cardiaci

Un nuovo ampio studio rileva che il popolare farmaco dimagrante Wegovy ha ridotto il rischio di gravi problemi cardiaci del 20% in alcuni pazienti



Jonel Aleccia



Questa immagine fornita da Novo Nordisk nel gennaio 2023 mostra la confezione dei farmaci Wegovy dell'azienda. Secondo uno studio pubblicato sabato 11 novembre 2023 sul New England Journal of Medicine, il popolare farmaco dimagrante ha ridotto il rischio di gravi problemi cardiaci del 20% e potrebbe cambiare il modo in cui i medici trattano alcuni pazienti cardiopatici. (Novo Nordisk tramite AP)

Il popolare farmaco dimagrante **Wegovy** ha ridotto il rischio di gravi problemi cardiaci del 20% in un ampio studio internazionale che secondo gli esperti potrebbe cambiare il modo in cui i medici trattano alcuni pazienti cardiopatici.

La ricerca è la prima a documentare che un farmaco per l'obesità non solo può ridurre i chili, ma anche prevenire in modo sicuro un infarto, un ictus o una morte correlata al cuore in persone che già soffrono di malattie cardiache, ma non di diabete.

I risultati potrebbero cambiare la percezione che la nuova classe di farmaci per l'obesità siano trattamenti cosmetici e fare pressione sugli assicuratori sanitari affinché li coprano.

"Si passa da un tipo di terapia che riduce il peso corporeo a una terapia che riduce gli eventi cardiovascolari", ha affermato il dottor **Michael Lincoff**, autore principale dello studio ed esperto di cuore presso la Cleveland Clinic.

Wegovy è una versione ad alto dosaggio del trattamento del diabete **Ozempic**, che ha già dimostrato di ridurre il rischio di gravi problemi cardiaci nelle persone che soffrono di diabete. Il nuovo studio ha cercato di vedere se lo stesso fosse vero in coloro che non hanno quella malattia. Gli esperti sanno da anni che perdere peso può migliorare la salute del cuore, ma non esiste un farmaco per l'obesità sicuro ed efficace che abbia dimostrato di ridurre rischi specifici, ha affermato il dottor **Francisco Lopez-Jimenez**, un esperto di cuore della *Mayo Clinic*. Si aspetta che le nuove scoperte cambino le linee guida terapeutiche e "dominino la conversazione" per gli anni a venire.

I risultati sono stati pubblicati sabato sul New England Journal of Medicine e presentati in una conferenza medica a Filadelfia. Novo Nordisk, il produttore di Wegovy e Ozempic, ha chiesto alla Food and Drug Administration statunitense di includere i benefici per il cuore sull'etichetta di **Wegovy**, come su quella di Ozempic.

Il nuovo studio, finanziato dall'azienda, ha coinvolto più di 17.500 persone in 41 paesi. I partecipanti avevano 45 anni o più, avevano un indice di massa corporea pari o superiore a 27 e sono stati monitorati in media per più di tre anni. Hanno assunto farmaci tipici per le loro patologie cardiache, ma sono stati anche assegnati in modo casuale a ricevere iniezioni settimanali di Wegovy o un'iniezione fittizia. Lo studio ha rilevato che 569, ovvero il 6,5%, di coloro che hanno ricevuto il farmaco contro 701, ovvero l'8%, di coloro che hanno ricevuto l'iniezione fittizia hanno avuto un infarto o un ictus o sono morti per cause legate al cuore. Si tratta di una riduzione complessiva del 20% del rischio di tali esiti, hanno riferito i ricercatori.

Il calo sembrava essere alimentato principalmente dalla differenza negli attacchi di cuore, ma il numero di gravi complicazioni di salute segnalate era troppo piccolo per dire se i singoli esiti fossero causati dal farmaco o dal caso.

I volontari dello studio che hanno assunto **Wegovy** hanno perso circa il 9% del loro peso mentre il gruppo placebo ha perso meno dell'1%.

Il **gruppo Wegovy** ha riscontrato anche un calo dei marcatori chiave delle malattie cardiache, tra cui infiammazione, colesterolo, zuccheri nel sangue, pressione sanguigna e circonferenza della vita, ha osservato la dott.ssa **Martha Gulati**, cardiologa presso il Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles. I cambiamenti in questi marcatori sono iniziati all'inizio dello studio, prima che i partecipanti perdessero molto peso.

"Per me significa che il funzionamento di questo farmaco va ben oltre la semplice perdita di peso", ha detto Gulati, che non ha avuto alcun ruolo in quello che ha definito uno studio fondamentale.

Tuttavia, "non è chiaro" quanti dei risultati siano stati un beneficio della perdita di peso o del farmaco stesso, un editoriale che accompagna il studio notato.

Circa un terzo di tutti i volontari dello studio hanno riportato effetti collaterali gravi. Circa il 17% nel gruppo **Wegovy** e circa l'8% nel gruppo di confronto hanno abbandonato lo studio, principalmente a causa di nausea, vomito, diarrea e altri problemi legati allo stomaco.

Quasi tre quarti dei partecipanti erano uomini e quasi l'84% erano bianchi. Gulati e altri sostengono che la ricerca futura dovrà includere più donne e minoranze razziali ed etniche.

Wegovy fa parte di una nuova classe di farmaci iniettabili per l'obesità. Mercoledì, la Food and Drug Administration statunitense ha approvato Zepbound di Eli Lilly, una versione del farmaco per il diabete **Mounjaro**, per il controllo del peso.

Entrambi hanno prezzi elevati: i costi mensili sono di circa \$ 1.300 per Wegovy e circa \$ 1.000 per Zepbound. Ed entrambi sono in carenza da mesi, con i produttori che promettono di aumentare le forniture.

I farmaci spesso non sono coperti dall'assicurazione sanitaria privata o sono soggetti a severi requisiti di pre-autorizzazione. A Medicare, il piano sanitario governativo per gli americani più anziani, è vietato coprire i soli farmaci per la perdita di peso. Ma i produttori di farmaci e i sostenitori del trattamento dell'obesità stanno spingendo per una copertura più ampia, chiedendo anche al Congresso di approvare una legislazione per imporre a Medicare di pagare i farmaci.