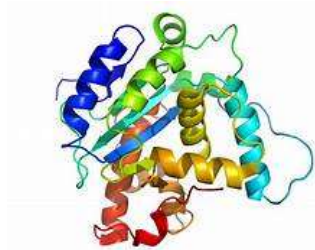


13. giugno

Per un ruolo antinfiammatorio della semaglutide nell'obesità monitorato attraverso la proteina C reattiva (PCR)

Avere comprensione su molte cose e potere su nessuna.
(Erodoto)

L'obesità può esacerbare la resistenza all'insulina, che peggiora ulteriormente l'infiammazione cronica di basso grado, la dislipidemia e l'ipertensione, esponendo così **le persone con obesità a un rischio maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2.**



La **proteina C-reattiva (CRP)** è una proteina infiammatoria acuta che riflette l'infiammazione sistemica che è una componente dello stato insulino-resistente. La PCR è elevata nell'obesità ed è associata allo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Szmitko PE et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation. 2003 Oct 21;108(16):1917-23.

Di conseguenza, la PCR è stata talvolta utilizzata come *biomarcatore del rischio cardiovascolare*. Concentrazioni di PCR <1 mg/L, 1-3 mg/L e >3 mg/L indicano un rischio cardiovascolare relativo basso, intermedio e alto, nel contesto dei fattori di rischio tradizionali.

Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. Circ Res. 2016 Jan 8;118(1):145-56.

L'aumento della CRP è un effetto a valle della segnalazione proinfiammatoria dell'interleuchina-6, che a sua volta viene innescata attraverso **l'attivazione dell'interleuchina-1 da parte dell'inflammasoma NLRP3.**

Gli studi hanno dimostrato che l'inibizione mirata di questa via infiammatoria, misurata dai cambiamenti nelle concentrazioni di CRP, può ridurre il tasso di eventi cardiovascolari.

Tardif JC et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505.

La perdita di peso è associata a una riduzione della PCR e quindi dell'infiammazione, indipendentemente dalla modalità utilizzata per promuovere la perdita di peso.

È noto che gli agonisti del recettore del peptide-1 (GLP-1) simile al glucagone (GLP-1RA) migliorano il controllo glicemico e riducono il peso corporeo. È stato dimostrato anche che hanno effetti antinfiammatori, inclusa la riduzione della CRP.

Semaglutide è un analogo del GLP-1 disponibile come formulazione sottocutanea una volta alla settimana (s.c. a dosi fino a 2,0 mg) e orale una volta al giorno (a dosi fino a 14 mg) per il trattamento del diabete di tipo 2.

L'efficacia e la sicurezza di semaglutide sc alla dose maggiore di 2,4 mg una volta alla settimana sono state studiate per la gestione del peso in persone in sovrappeso o obese, con o senza complicazioni legate al peso, nello studio globale di fase 3a

Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP) prove.

Nel primo degli studi STEP (STEP 1–4), 68 settimane di trattamento con semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana per via sottocutanea hanno prodotto una perdita di peso media del 15%–17% negli adulti con sovrappeso o obesità e del 10% in quelli che avevano anche diabete di tipo 2.

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 Apr 13;325(14):1414-1425.

Semaglutide 2,4 mg è ora approvato in diversi paesi per il controllo del peso negli adulti con obesità o sovrappeso e con almeno una comorbidità correlata al peso. Le variazioni delle concentrazioni sieriche di CRP sono state valutate per semaglutide 2,4 mg rispetto a placebo negli STEP 1, 2 e 3 e rispetto a semaglutide 1,0 mg nello STEP 2.

La *Division of Cardiac Surgery, St Michael's Hospital, University of Toronto*, in collaborazione con i ricercatori del **Novo Nordisk**



ha nel report

Verma S et al.

**Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein
in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3):**

**Exploratory analyses of three randomised,
double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials.**

EClinicalMedicine. 2022 Nov 29;55:101737.

riportato gli effetti della **semaglutide** sulla **CRP** in tutti e tre gli studi, esaminando questi effetti nei sottogruppi di peso corporeo basale, controllo glicemico e PCR. Valutando anche l'associazione dei

cambiamenti nella PCR con i cambiamenti del peso corporeo e altri esiti cardiometabolici selezionati.

Gli **STEP 1, 2 e 3** erano studi clinici controllati con placebo della durata di 68 settimane su semaglutide per la gestione del peso in partecipanti con sovrappeso/obesità, con **(STEP 2)** o senza **(STEP 1 e 3)** diabete di tipo 2.

La variazione della PCR sierica dal basale alla settimana 68 è stata valutata come endpoint secondario prespecificato per semaglutide 2,4 mg rispetto a placebo (STEP 1, 2 e 3) e rispetto a semaglutide 1,0 mg **(STEP 2)**.

Le valutazioni post-hoc includevano la variazione della PCR in base alle caratteristiche basali (peso corporeo, indice di massa corporea [BMI], stato glicemico, concentrazione di PCR); cambiamento nella categoria di rischio cardiovascolare definita dalla PCR (<1 [basso], 1-3 [intermedio] e >3 mg/L [alto]); e correlazione tra variazione della PCR e variazione del peso corporeo, della circonferenza della vita, dell'insulina sierica a digiuno (STEP 1 e 3), della glicemia a digiuno e della valutazione del modello omeostatico della resistenza all'insulina (HOMA-IR).

Le prove si sono svolte da giugno a novembre 2018 (STEP 1 e 2) e da agosto 2018 ad aprile 2020 **(STEP 3)**.

In tutti gli studi, semaglutide 2,4 mg ha ridotto la PCR alla settimana 68 rispetto al placebo (differenza stimata del trattamento [ETD; IC 95%] -44% [da -49 a -39] nello STEP 1, -39% [da -46 a -30] nello STEP 1 PASSO 2 e -48% [da -55 a -39] nel PASSO 3; tutti $p < 0,05$).

Nello STEP 2, le riduzioni della CRP sono state maggiori con semaglutide 2,4 mg (-49%) rispetto a 1,0 mg (-42%) ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (ETD [IC 95%] -12% [da -23 a 1] ; $p = 0,06$).

Le riduzioni della PCR si sono verificate parallelamente alla perdita di peso corporeo ed erano coerenti indipendentemente dal BMI/peso corporeo/stato glicemico al basale. Un numero maggiore di partecipanti trattati con **semaglutide** ha avuto riduzioni del rischio cardiovascolare definito dalla PCR rispetto a quelli trattati con placebo. Le riduzioni della PCR erano correlate positivamente con le riduzioni del peso corporeo, della circonferenza della vita, della glicemia a digiuno, dell'insulina sierica a digiuno e dell'HOMA-IR (dati non mostrati).

Conclusioni

Nelle persone con **sovrappeso/obesità**, **semaglutide 2,4 mg e 1,0 mg** una volta alla settimana ha **ridotto la concentrazione di CRP** indipendentemente dal BMI/peso corporeo/stato glicemico al basale rispetto al placebo.

Questi dati suggeriscono un potenziale **ruolo antinfiammatorio** di **semaglutide** nell'obesità.

TEST fai da te



Sempre più pazienti si rivolgono ai test fai-da-te per comprendere e curare le loro condizioni, ma i medici temono che i test possano portare a pratiche non sicure, ha riferito il [Washington Post](#) il 9 giugno. Una rete crescente di start-up di laboratori indipendenti offre test a domicilio per condizioni quali menopausa, sensibilità alimentare, funzione tiroidea, livelli di testosterone, ADHD e malattie sessualmente trasmissibili. Questi test potrebbero alimentare una crescente sfiducia nei confronti della "Big Medicine" e dei fornitori, iniziata durante la pandemia, quando sempre più pazienti hanno cercato le proprie informazioni mediche online e hanno normalizzato l'esecuzione dei test COVID-19.

Il mercato della diagnostica domiciliare genera 5 miliardi di dollari all'anno e si prevede che quasi raddoppierà entro il 2032, ha scoperto una società di ricerche di mercato. I venture capitalist e gli imprenditori hanno detto al [Post](#) che sperano che i frequenti test a domicilio diventino routine.

Una startup sta cercando di rendere i test sul cancro semplici come un test di gravidanza domiciliare, consentendo ai pazienti in remissione di verificare se la malattia è ritornata e di confermare i risultati con un medico.

I pazienti hanno detto al [Post](#) che i test a domicilio possono portare sollievo quando non sono riusciti a trovare aiuto dalle cure mediche tradizionali. Tuttavia, i medici sostengono che saltare le visite ambulatoriali può portare a rimedi discutibili, diagnosi errate e cure mediche ritardate.

Molti test casalinghi non sono regolamentati dalla FDA e molti altri possono eludere le garanzie governative effettuando test di "benessere" sui loro prodotti che non richiedono supervisione prima di essere commercializzati ai consumatori. Altri test evitano la revisione della FDA affidando ai medici la supervisione di una parte del processo di test.

Secondo il rapporto, ciò ha portato alcuni test a non soddisfare gli standard governativi o a travisare ciò che possono determinare.

La FDA sta iniziando ad agire. Ad aprile, le autorità di regolamentazione hanno finalizzato una regola che inizierebbe a mantenere i test effettuati in laboratorio sugli stessi standard dei test convenzionali. Ma nel frattempo, alcuni pazienti si trovano ad affrontare un "circolo vizioso" di test inutili, spese e ansia, ha detto al [Post](#) Disha Narang, MD, un endocrinologo dell'Endeavour Health di Evanston, Illinois .