

# SEMAGLUTIDE UN NUOVO AGONISTA GLP-1 LONG ACTING

*A cura della Dott.ssa Martina Tallarico*

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una malattia metabolica, caratterizzata da iperglicemia in un contesto di insulino-resistenza e di deficit di secrezione dell'ormone insulina, da parte delle cellule del pancreas deputate a tale funzione [1]. Nonostante la disponibilità di diversi farmaci antidiabetici, molto spesso, le scelte terapeutiche non raggiungono gli obiettivi sul controllo glicemico raccomandati dalle linee guida internazionali. L'ultimo decennio ha visto l'avvento degli agonisti del recettore del GLP-1 [2;3], una classe di farmaci molto promettenti per la cura del DMT2 quando i farmaci "classici" da soli non sono più sufficienti a garantire un buon controllo metabolico. Gli agonisti GLP-1 mimano l'azione degli ormoni incretinici endogeni. Il GLP-1 è un ormone prodotto dalle cellule enteroendocrine L a seguito dell'ingestione di cibo, in particolar modo di glucosio. La funzione principale del GLP-1 è quella di aumentare la secrezione di insulina in risposta al glucosio da parte delle cellule  $\beta$  pancreatiche, ma anche di stimolare l'espressione del gene dell'insulina e la biosintesi della stessa. Il GLP-1 rallenta, inoltre, lo svuotamento gastrico, che contribuisce a normalizzare l'iperglicemia post-prandiale e ad aumentare il senso di sazietà [4]. Il GLP-1 inibisce la secrezione di glucagone, sempre in maniera glucosio-dipendente da parte delle cellule  $\alpha$ -pancreatiche. Inoltre preserva la funzione delle  $\beta$ -cellule, stimolandone la proliferazione e la differenziazione e inibendo l'apoptosi.

## SEMAGLUTIDE

La semaglutide è prodotta mediante modifiche del peptide GLP-1 nativo attraverso tecniche di bioingegneria, con un'omologia strutturale del 94% [5]. Tre importanti modifiche garantiscono alla semaglutide un'emivita prolungata (165 ore), rendendola adatta alla somministrazione una volta a settimana: la sostituzione amminoacidica in posizione 8 che la rende meno suscettibile alla degradazione da parte del dipeptidil peptidasi-4; l'acetilazione della lisina in posizione 26 che fornisce un legame forte e specifico all'albumina; e un'altra sostituzione amminoacidica in posizione 34, che impedisce il legame dell'acido grasso C-18 al sito sbagliato.

## EFFICACIA E SICUREZZA

In uno studio [6] randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stata valutata l'efficacia della semaglutide nel DMT2. Nello specifico, 30 soggetti hanno ricevuto il trattamento per via sottocutanea una

volta a settimana, alla dose iniziale di 0,25 mg per 4 settimane fino ad arrivare alla dose di 1,0 mg. Questo primo periodo di trattamento di 12 settimane era seguito da un secondo periodo di 12 settimane, intervallato però da una fase di wash out di 5-7 settimane, necessaria a consentire l'eliminazione di semaglutide. Al termine delle 12 settimane ai pazienti vennero somministrati anche 1500 mg di paracetamolo, al fine di valutare la velocità di svuotamento gastrico. Alla fine del trattamento, i soggetti a cui veniva somministrato semaglutide presentavano delle concentrazioni di glucosio a digiuno più basse rispetto a quelli trattati con placebo, rapporto di trattamento stimato (ETR) 0,95. Anche dopo le colazioni standardizzate ricche di grassi e di carboidrati, gli incrementi glicemici postprandiali erano inferiori del 32,0% e del 38,5% con semaglutide rispetto al placebo. Per quanto riguarda le concentrazioni a digiuno di insulina e peptide-C, i soggetti trattati con semaglutide presentavano concentrazioni significativamente più elevate rispetto al placebo. I valori postprandiali nei pazienti trattati con semaglutide erano inferiori del 43,4% e del 28,7% dopo la colazione ricca di carboidrati, e inferiori del 35,7% e del 30,6% dopo la colazione ricca di grassi. Anche i livelli di glucagone a digiuno erano più bassi nei soggetti trattati con semaglutide rispetto al placebo. Da questi dati si è dimostrato come la semaglutide migliori il metabolismo a digiuno e postprandiale del glucosio e dei lipidi e conseguentemente riduca la concentrazione di emoglobina glicata (HbA1c). Dopo 12 settimane di trattamento è stato inoltre riportata una riduzione di peso corporeo di 5,0 kg [7] con conseguente miglioramento dell'insulino sensibilità. Per quanto riguarda la tollerabilità, la semaglutide è stata associata a nausea e ad altri disturbi gastrointestinali, generalmente di entità lieve o moderata e in minor misura a reazioni locali a livello del sito di iniezione. Tuttavia, in tutti i casi, gli eventi avversi sono cessati dopo le prime settimane di trattamento.

La sicurezza e l'efficacia della semaglutide sono state valutate in altri studi clinici di fase 2 e 3. Uno studio della durata di 30 settimane, condotto su 388 partecipanti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo **SUSTAIN 1** [8], ha mostrato riduzioni significative dell'emoglobina glicata e del peso corporeo nei pazienti che avevano ricevuto semaglutide rispetto ai trattati con placebo. Gli eventi avversi più comunemente osservati anche in questo studio sono stati eventi gastrointestinali. Lo studio **SUSTAIN 2** [9], della durata di 56 settimane, condotto su 1231 partecipanti, ha avuto come obiettivo, valutare l'efficacia della semaglutide iniettata settimanalmente rispetto al sitagliptin somministrato per via orale giornalmente, in pazienti già in trattamento con metformina e/o tiazolidinedioni. I risultati di SUSTAIN 2 hanno evidenziato per la semaglutide rispetto al sitagliptin: un miglior controllo glicemico, riduzioni significativamente più consistenti del peso corporeo, diminuzione della pressione arteriosa e dell'emoglobina glicata e un profilo di sicurezza analogo agli altri agonisti GLP-1. Lo studio **SUSTAIN 4** [10] ha confrontato la semaglutide con l'insulina in pazienti già in trattamento con metformina. Durante le 30 settimane di trattamento la semaglutide ha garantito rispetto all'insulina un miglior controllo metabolico, un abbassamento significativo

del peso e dell'emoglobina glicata. Inoltre, i pazienti trattati con semaglutide avevano numericamente meno episodi ipoglicemici rispetto ai trattati con insulina.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, sembra che gli agonisti GLP-1 presentino caratteristiche potenzialmente utili per la prevenzione del rischio cardiovascolare. Nei trial condotti in pazienti diabetici, è stata osservata una correlazione tra entità dell'iperglicemia e incidenza di rischio cardiovascolare. L'effetto della semaglutide sugli esiti cardiovascolari è stato valutato nello studio **SUSTAIN 6**[11]. I risultati ottenuti da questo studio hanno dimostrato, che il tasso di insorgenza di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico o ictus era significativamente inferiore nei soggetti trattati con semaglutide rispetto a quelli trattati con placebo [12;13]. L'effetto della semaglutide sulla glicemia postprandiale e sul metabolismo dei lipidi potrebbe aver contribuito ad ottenere questi risultati.

**IN CONCLUSIONE IL TRATTAMENTO CON SEMAGLUTIDE:**

- *Sembra essere sicuro, in quanto stimola la secrezione di insulina solo in risposta ad aumento dei livelli plasmatici di glucosio, riducendo al minimo il rischio di ipoglicemia;*
- *Mantiene costante l'efficacia riducendo la necessità di intensificazioni terapeutiche;*
- *Preserva il più a lungo possibile la funzionalità beta-cellulare.*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. IDF Web site. IDF, 2015. Accessed August 16, 2017.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: S13–S22.
3. Raccach D, Chou E, Colagiuri S, et al. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33.
4. Nauck MA, Keine N, Orscov et al. Normalization of fasting Hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993.
5. 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; 58:7370–7380.
6. Julie B. Hjerpsted, Anne Flint, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. 2017.
7. Blundell J, Finlayson G, Axelsen MB, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017.
8. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.
9. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.
10. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:355-66.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016.
12. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnhr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med*. 2011; 270:65–75.
13. Nordestgaard BG, Langsted A, Freiberg JJ. Nonfasting hyperlipidemia and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:328–335.