

TIRZEPATIDE NEL DM2 NON ADEGUATAMENTE CONTROLLATO CON INSULINA BASALE

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

INTRODUZIONE SULLE INCRETINE

Tre tappe fondamentali nella comprensione degli aspetti fisiopatologici legati alla regolazione dell'omeostasi glicemica sono state la dimostrazione dell'effetto incretinico, la caratterizzazione della sua entità in soggetti normali e con diabete mellito di tipo 2 (DM2) e il sequenziamento delle incretine (1). Gli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi IV e gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1 RA) hanno dimostrato un razionale terapeutico nel DM2, mentre è apparsa controversa la comprensione del potenziale terapeutico degli agonisti del recettore del *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) (2).

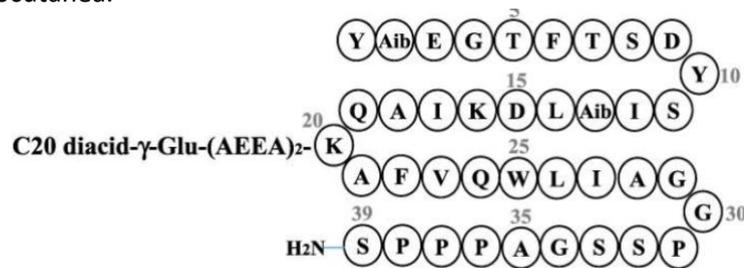
Sotto il profilo fisiopatologico, GIP e GLP-1 svolgono azioni in parte complementari e in parte sinergiche:

- regolazione del rilascio di insulina e glucagone in risposta al pasto e in funzione dei livelli circolanti di glucosio;
- regolazione dell'appetito attraverso un'azione di rallentamento dello svuotamento gastrico e, probabilmente, di riduzione dell'assunzione di cibo;
- miglioramento della sensibilità insulinica specialmente a livello epatico, muscolare e adiposo.

TIRZEPATIDE

Tirzepatide (LY3298176) (3,4) ha una **struttura** polipeptidica di 39 residui aminoacidici e peso molecolare di 48 KDa. Nasce dalla "fusione" di sequenze aminoacidiche strutturalmente affini a glucagone, GIP, GLP-1, *exendin-4*. La sequenza peptidica contiene:

- un residuo di acido alfa-amino isobutirrico in posizione 2, che occupa il sito di legame della DPP-IV, ostacolando la degradazione della molecola da parte dell'enzima;
- un altro residuo di acido alfa-amino isobutirrico in posizione 13, che funge da stabilizzatore strutturale;
- una catena di acido grasso a 20 atomi di carbonio attaccata tramite un *linker* al residuo di lisina in posizione 20, che permette alla molecola di legare l'albumina circolante con elevata affinità, con la funzione di restringere il volume di distribuzione della molecola e incrementare l'emivita fino a 5 giorni dopo singola somministrazione sottocutanea.



Struttura primaria di tirzepatide

Sotto il profilo **farmaco-dinamico**, tirzepatide è un doppio agonista sbilanciato del recettore di GIP e GLP-1:

- **affinità** sovrapponibile a quella del GIP nativo nei confronti del recettore del GIP e circa cinque volte inferiore al GLP-1 nativo verso il recettore del GLP-1;
- **potenza** sovrapponibile a quella del GIP nativo (misurata in relazione all'agonismo sul recettore del GIP), ma 13 volte inferiore rispetto al GLP-1 nativo (misurata in relazione all'agonismo sul recettore del GLP-1).



Giuseppe Lisco (g.lisco84@gmail.com), Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) (vdg@iol.it)

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Pasqualino Malandrino,

Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

LO STUDIO SURPASS-5 (5)

Disegno: randomizzato controllato, in doppio cieco, di fase 3, multicentrico.

Obiettivo: verificare, in pazienti con DM2 non controllato (HbA1c > 7%), efficacia e sicurezza di tirzepatide (o *placebo*) in aggiunta a insulina glargine, con o senza metformina.

Pazienti e intervento: **475 pazienti** (44% donne) con età mediana di 61 anni e HbA1c media di 8.3% sono stati randomizzati a ricevere settimanalmente per **40 settimane** tirzepatide 5 mg (n = 116), 10 mg (n = 119), 15 mg (n = 120) oppure *placebo* (n = 120). La titolazione di tirzepatide è avvenuta ogni 4 settimane, partendo dal dosaggio più basso di 2.5 mg/settimana fino al raggiungimento della dose finale (5, 10 o 15 mg). L'insulina glargine è stata somministrata una sola volta al giorno, preferibilmente la sera, titolandola in modo da ridurre la glicemia a digiuno al di sotto di 100 mg/dL sulla base dei valori di glicemia al risveglio monitorati quotidianamente dal paziente.

Outcome primario: superiorità di tirzepatide verso *placebo* in termini di riduzione di HbA1c rispetto al basale.

Outcome secondari:

- superiorità di tirzepatide (5 mg/settimana) verso *placebo* in termini di riduzione di HbA1c rispetto al basale;
- superiorità di tirzepatide (5, 10 e 15 mg/settimana) verso *placebo* in termini di riduzione di peso corporeo, percentuale di pazienti con riduzione di peso corporeo \geq 5%, riduzione dei valori di glicemia a digiuno, riduzione della media glicemica giornaliera misurata mediante monitoraggio a 7 punti (glicemia a digiuno, pre-prandiale, post-prandiale e al *bed-time*), percentuale di pazienti con grado di controllo glicemico ottimale (HbA1c < 7%), percentuale di variazione della posologia di insulina glargine rispetto al basale, insorgenza di ipoglicemia severa.

Risultati

Dopo 40 settimane di intervento, le variazioni di **HbA1c** sono state:

- tirzepatide 5 mg: -2.1%;
- tirzepatide 10 mg: -2.4%;
- tirzepatide 15 mg: -2.3%;
- *placebo*: -0.9%.

La differenza stimata era -1.24% a favore di tirzepatide 5 mg, -1.53% a favore di tirzepatide 10 mg e -1.47% a favore di tirzepatide 15 mg.

L'obiettivo di HbA1c:

- < 7% è stato raggiunto complessivamente nell'85-90% dei trattati con tirzepatide vs 34% del gruppo *placebo*;
- normale (< 5.7%) è stato raggiunto nel 26-62% del gruppo tirzepatide (5-15 mg) vs 2.5% del gruppo *placebo*.

Rispetto al basale, la riduzione della **glicemia a digiuno** è stata di 58-63 mg/dL nei trattati con tirzepatide (5-15 mg) e di 39 mg/dL nel gruppo *placebo*, mentre la riduzione della **media glicemica giornaliera** è stata di 67-74 mg/dL nei bracci trattati con tirzepatide (5-15 mg) e di 39 mg/dL nel braccio *placebo*. Entrambe le riduzioni sono risultate statisticamente significative (p < 0.001).

Dopo 40 settimane di trattamento la riduzione del **peso corporeo** è stata:

- tirzepatide 5 mg: -5.4 kg;
- tirzepatide 10 mg: -7.5 kg;
- tirzepatide 15 mg: -8.8 kg;
- *placebo*: +1.6 kg.

La differenza stimata nella variazione di peso rispetto al basale è stata -7 kg a favore di tirzepatide 5 mg, -9 kg a favore di tirzepatide 10 mg e -10.5 kg a favore di tirzepatide 15 mg.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto riduzione del peso corporeo \geq 5% è stata del 48-72% nei bracci trattati con tirzepatide (5-15 mg) vs 6% nel gruppo trattato con *placebo*.

La **titolazione della dose giornaliera di insulina glargine** rispetto al basale ha determinato un aumento del 75% nel gruppo *placebo*, del 13% con tirzepatide 5 mg, dell'8% con tirzepatide 10 mg, mentre si è registrata una riduzione dell'11% nel braccio trattato con tirzepatide 15 mg.

Non è stata, infine, registrata alcuna significativa variazione del profilo di **rischio ipoglicemico** fino a 44 settimane dall'inizio dello studio, sia nei bracci tirzepatide che nel gruppo *placebo* (estensione di 4 settimane prevista a priori dal protocollo).

Gli *outcome* primario e secondari dello studio sono stati, pertanto, raggiunti.

Principali **effetti avversi** registrati durante il *trial* e fino a 17 mesi dall'inizio del *trial* (partecipanti randomizzati a tirzepatide vs gruppo *placebo*):

- nausea: 13-18% vs 3%;
- diarrea: 12-21% vs 10%;
- riduzione di appetito: 7-14% vs 2%.

Da segnalare che il 13% dei pazienti in *placebo* ha manifestato episodi di iperglicemia con necessità di trattamenti aggiuntivi. Non sono state registrate differenze significative in termini di eventi avversi severi potenzialmente pericolosi per la salute dei pazienti e non sono stati registrati decessi durante lo studio.

COMMENTO

Il ricorso alla terapia insulinica basale per il trattamento del DM2 rappresenta una scelta necessaria in pazienti con scompenso glicemico, lunga durata di malattia, o ridotta riserva pancreatica d'insulina. Quando appropriata, una precoce "basalizzazione" ha il vantaggio di migliorare rapidamente il compenso glicemico e ripristinare la riserva β -cellulare. Tuttavia, un'elevata percentuale di pazienti precedentemente avviati a terapia insulinica basale non raggiunge l'obiettivo glicemico a causa di titolazione ritardata e inappropriata e/o di intensificazione terapeutica ritardata. D'altra parte, anche quando appropriata, la progressiva titolazione della terapia insulinica basale non consente di raggiungere obiettivi glicemici migliori rispetto ad altri regimi terapeutici. Alla base di tale limitazione giocano un ruolo chiave *compliance*, insulino-resistenza, rischio ipoglicemico e incremento ponderale progressivo.

L'aggiunta di un GLP-1 RA in pazienti già in trattamento con insulina basale e in fallimento terapeutico ha dimostrato di migliorare significativamente il controllo glicemico, contrastando efficacemente l'aumento di peso con impatto trascurabile sul rischio di ipoglicemia. In questo scenario, **il doppio agonista tirzepatide si presenta come un'ulteriore opportunità terapeutica anche in aggiunta a terapia insulinica basale in pazienti non a target glicemico**. In aggiunta, va sottolineato l'impatto significativo del doppio agonista sulla **marcata riduzione di peso corporeo, nonostante il background di trattamento insulinico basale**. Questa riduzione si verifica in modo apparentemente indipendente dalla dose insulinica giornaliera, che nei bracci trattati con tirzepatide 5 e 10 mg/settimana aumenta leggermente rispetto al basale (attorno al 10% complessivamente) e alla dose di 15 mg/settimana si riduce di poco (attorno al 10%).

I principali **meccanismi** alla base di questa differenza potrebbero riguardare:

- l'azione marcatamente insulino-sensibilizzante di tirzepatide, attribuibile ad agonismo sul recettore di GIP ma non di GLP-1, che migliorerebbe l'utilizzo di glucosio da parte di specifici tessuti come l'adipocita e il muscolo scheletrico (aumento della spesa energetica?);
- effetto depressivo sinergico dell'agonismo GIP e GLP-1 sull'introito calorico giornaliero (effetto centrale?).

Tirzepatide è attualmente al vaglio di FDA ed EMA per l'approvazione in uso clinico nel DM2.

Bibliografia

1. Rehfeld JF. The origin and understanding of the incretin concept. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2018, 9: 387](#).
2. El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides* [2020, 125: 170213](#).
3. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 388-96](#).

4. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol* [2021, 20: 225](#).
5. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* [2022, 327: 534-45](#).