

TIRZEPATIDE: NUOVO ORIZZONTE PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

Premessa

La farmaco-terapia dell'obesità è in evoluzione esponenziale: efficacia, sicurezza e modalità di somministrazione, fondamentale per la *compliance*, sono i motori che spingono la ricerca continua di nuove strategie.

La **tirzepatide** è un peptide con doppia attività agonista dei recettori di GIP e GLP-1, già approvato dalla FDA per il trattamento dei soggetti affetti da diabete tipo 2, con somministrazione settimanale sottocutanea.

Lo studio SURMOUNT-1

Scopo: valutare efficacia e sicurezza di tirzepatide in adulti sovrappeso con complicanze od obesi ma non diabetici.

Disegno: studio multicentrico (119 sedi in 9 Stati), prospettico, randomizzato, in doppio cieco, da dicembre 2019 ad aprile 2022.

Criteri di inclusione:

- età minima 18 anni;
- BMI ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² associato ad almeno una complicanza, con uno o più tentativi falliti di calo ponderale.

Criteri di esclusione:

- diabete mellito;
- variazione ponderale di oltre 5 kg o assunzione di una terapia con effetto sul peso negli ultimi 90 giorni;
- chirurgia bariatrica eseguita o programmata.

Interventi: dopo 2 settimane di *screening*, suddivisione equa dei partecipanti in 4 gruppi:

- *placebo* (GP);
- tirzepatide 5 mg/settimana (G5);
- tirzepatide 10 mg/settimana (G10);
- tirzepatide 15 mg/settimana (G15).

Protocollo: trattamento per **72 settimane** (iniziando da 2.5 mg e aumentando di 2.5 mg/settimana fino a raggiungere la posologia "*target*" per tutti i gruppi entro 20 settimane), in associazione ad adeguato **stile di vita** (alimentazione e attività fisica). Alla 72° settimana, solo i soggetti con pre-diabete proseguiranno il trattamento per altri 2 anni.

Valutazioni: stato di salute e qualità della vita con il questionario *Short Form Health Survey 36* (SF-36). Risultati stratificati per paese, sesso e presenza di pre-diabete.

Pazienti: 2539 partecipanti (255 sottoposti anche a valutazione della composizione corporea), con età media 44.9 anni, 67.5% femmine, 70.6% caucasici, con BMI medio 38.0 (94.5% dei partecipanti ≥ 30 kg/m²) e durata media dell'obesità 14.4 anni.

Risultati:

- calo ponderale medio: -3.1% GP, -15% G5, -19.5% G10, -20.9% G15;
- calo ponderale $\geq 5\%$ in (percentuale dei trattati): 35% GP, 85% G5, 89% G10, 91% G15;
- calo ponderale $\geq 25\%$ in: 1.5% GP, 15% G5, 32% G10, 36% G15;
- circonferenza vita, pressione sistolica e diastolica, insulinemia basale, lipidi: tutti significativamente inferiori nei gruppi sottoposti a trattamento rispetto a GP;
- normalizzazione del pre-diabete: 95% dei soggetti sottoposti a trattamento, 61.9% in GP;
- punteggio SF-36: significativamente migliore nei gruppi sottoposti a trattamento rispetto a GP;
- riduzione massa grassa: 33.9% nei soggetti trattati, 8.2% in GP;
- effetti avversi: 78.9-81.8% dei trattati, 72% GP; per la maggioranza gastro-intestinali, lievi/moderati e transitori (durante l'aumento del dosaggio). L'unica complicanza presente maggiormente nei soggetti sottoposti a trattamento rispetto a GP è risultata la colecistite, evento comunque raro ($\leq 0.6\%$);
- sospensione per effetti avversi: 2.6% GP, 4.3% G5, 7.1% G10, 6.2% G15;



Elena Gianetti (elena.gianetti@uslcentro.toscana.it)

Commissione Obesità e Metabolismo (comeame@libero.it)

Marco Chianelli (coordinatore) (marcochianelli@libero.it)

Marina Armellini, Carla Micaela Cuttica, Alessandra Fusco, Simonetta Marucci, Fabrizio Muratori,

Marco Raffaelli, Marcello Sciaraffia

- effetti avversi seri: 6.3% in totale, senza differenze fra i gruppi, di cui il 21% correlati a SARS-COV2.

Commento

Il calo ponderale riportato in SURMOUNT-1 è superiore a quello riportato negli altri studi di fase 3 relativi a trattamenti farmacologici già disponibili. Sebbene i risultati non siano confrontabili per popolazione reclutata e metodi, è possibile che la tirzepatide, essendo un agonista dei recettori sia di GIP che di GPL-1, possa avere un effetto additivo su diversi obiettivi metabolici.

La percentuale di soggetti con calo ponderale $\geq 10\%$, 15% o 20% (*cut-off* noti per essere sufficienti a provocare miglioramenti metabolici clinicamente significativi) è risultata significativamente maggiore in G15 rispetto a G10, senza sostanziali differenze per quanto riguarda gli effetti avversi, **suggerendo che un dosaggio maggiore possa aumentare solo i benefici**. Ulteriori studi potranno aiutare a selezionare i pazienti che possano beneficiare maggiormente di una o dell'altra posologia.

In un quadro di miglioramento di tutti i fattori di rischio cardio-vascolare analizzati, spicca la percentuale di **remissione del pre-diabete (95% dei soggetti)**. Tali soggetti sono stati già reclutati per proseguire il trattamento per due ulteriori anni: i dati che verranno raccolti, specie quando correlati con la durata della presenza di obesità prima del trattamento, potranno meglio chiarire gli effetti massimali della tirzepatide. Da notare che il calo ponderale nelle 72 settimane analizzate raggiungeva il *plateau* (e quindi il massimo effetto di tale dosaggio) solo in G5, mentre in G10 e G15 rallentava senza raggiungere apparentemente l'effetto massimale: l'efficacia di tali dosaggi potrebbe pertanto essere superiore rispetto a quanto finora evidenziato se venisse aumentata la durata del trattamento.

Bibliografia

1. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* [2018, 18: 3-14](#).
2. Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep* [2017, 6: 187-94](#).
3. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S100-10](#).
4. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 study group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* [2021, 384: 989-1002](#).
5. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* [2022, 387: 205-16](#).