

Tirzepatide induce effetti glicemici simili e una riduzione del peso corporeo superiore rispetto ai GLP-1RAs quando somministrato in associazione ad insulina basale in pazienti con diabete mellito di tipo 2 in scarso controllo glicemico: risultati di una metanalisi.

Giuseppe Lisco¹, Anna De Tullio¹, Domenico Triggiani¹, Olga Disoteco², Vincenzo De Geronimo³, Giovanni De Pergola⁴, Vito Angelo Giagulli¹, Vincenzo Triggiani¹, Edoardo Guastamacchia^{1*}

¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari – 70124, Italia; ²Unità Operativa di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia; ³Unità Operativa di Endocrinologia, Policlinico Morgagni CCD, Catania, Italia; ⁴Instituto Nazionale di Gastroenterologia, IRCCS "Saverio de Bellis", Castellana Grotte (Bari), Italia; *Corresponding author

BACKGROUND

Tirzepatide è un doppio agonista del recettore del Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) e Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) che ha mostrato di migliorare il controllo glicemico e ridurre drasticamente il peso corporeo quando somministrato da solo o in associazione ad altre terapie (1).

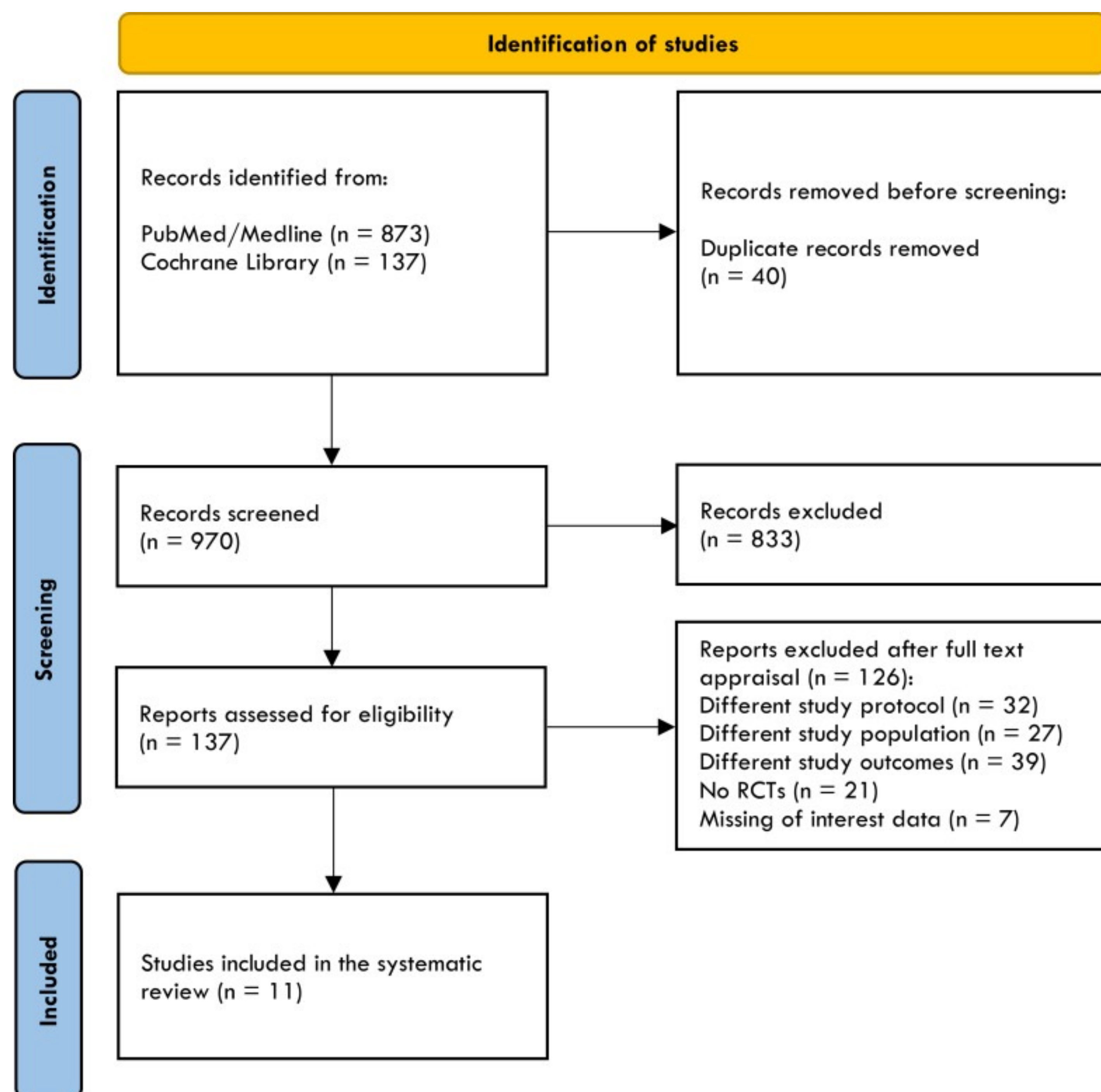
OBIETTIVI

Rivalutare l'efficacia dell'associazione tra insulina basale ed incretine iniettive alla luce dei risultati dello studio SURPASS-5 (2), in cui efficacia e sicurezza di Tirzepatide sono state analizzate in associazione ad insulina basale dopo fallimento terapeutico in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2).

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI

Revisione sistematica dei dati di letteratura con metanalisi relativa al periodo compreso tra il 01/01/2011 e il 15/02/2022 (3). È stata effettuata una ricerca nei seguenti database: PubMed/MEDLINE, libreria Cochrane. La stringa di ricerca adoperata è stata la seguente: "(exenatide) or (liraglutide) or (lixisenatide) or (dulaglutide) or (albiglutide) or (semaglutide) or (tirzepatide) or (glp-1ra) or ("glucagon-like peptide 1 receptor agonist") and (glargine) or (glargine) or (degludec) or (basal insulin)". Dopo la rimozione di duplicati e screening per la rimozione di risultati inappropriati, 137 studi (dei 1.010 cercati) sono stati valutati per eleggibilità. Sono stati utilizzati i seguenti criteri per la selezione degli studi inclusi nella meta-analisi: popolazione con diagnosi accertata di DM2, età ≥18 anni, trattamento stabile con insulina basale (± 20%) per almeno sei settimane prima della visita di screening, controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata o HbA1c ≥7%), follow-up di almeno 6 mesi, intensificazione con GLP-1RAs o Tirzepatide a posologie approvate per il DM2 in aggiunta ad insulina basale (non viceversa), placebo in aggiunta ad insulina basale come controllo. Gli outcome degli studi considerati sono stati: variazione media di HbA1c, glicemia a digiuno, peso corporeo, dose di insulina (espressa sia come unità che percentuale di aumento o riduzione) e numero di pazienti andati incontro a ipoglicemia (glicemia capillare <70 mg/dL o sintomi di ipoglicemia) tra tempo 0 e fine dell'osservazione. La ricerca è stata ristretta a soli studi randomizzati controllati (RCTs) scritti in lingua Inglese.

Figura 1. Flowchart identificazione studi



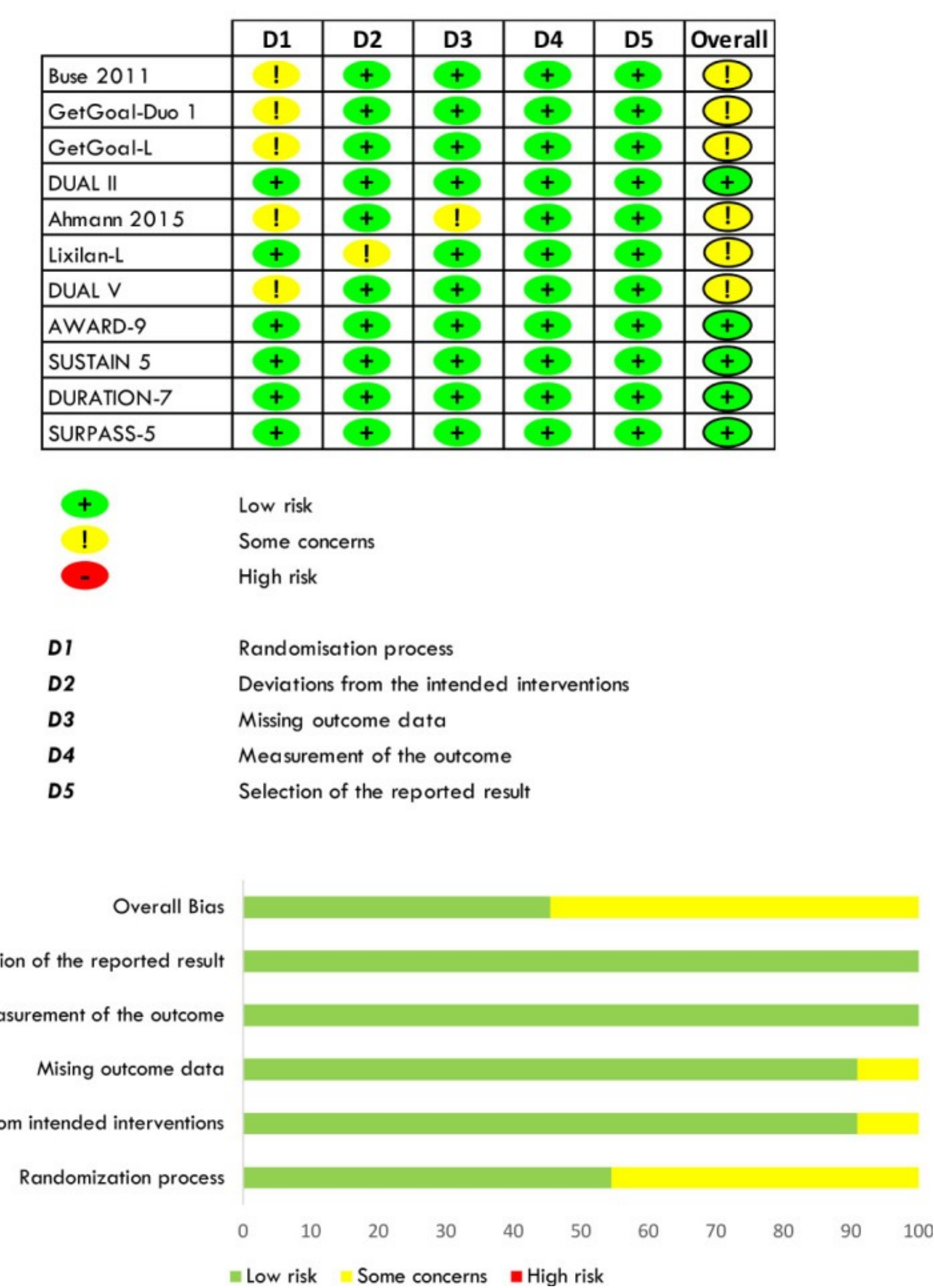
PANORAMICA SUGLI STUDI SELEZIONATI

Sono stati inclusi nella metanalisi 11 RCTs per un totale di 5.323 pazienti di età compresa tra 56 e 61 anni, con durata di DM2 tra 9 e 12 anni, DM2 in controllo glicemico non adeguato (HbA1c 7-10,5%), indice di massa corporea (IMC) compreso tra 23 e 45 kg/m² e seguiti per 24-40 settimane.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

Il rischio di bias è stato valutato mediante lo strumento RoB2 per studi clinici randomizzati individuali a gruppi paralleli. Sei degli 11 studi inclusi nella meta-analisi sono stati considerati a rischio di bias moderato a causa delle caratteristiche del processo di randomizzazione ovvero per differenti caratteristiche al basale (Figura 2).

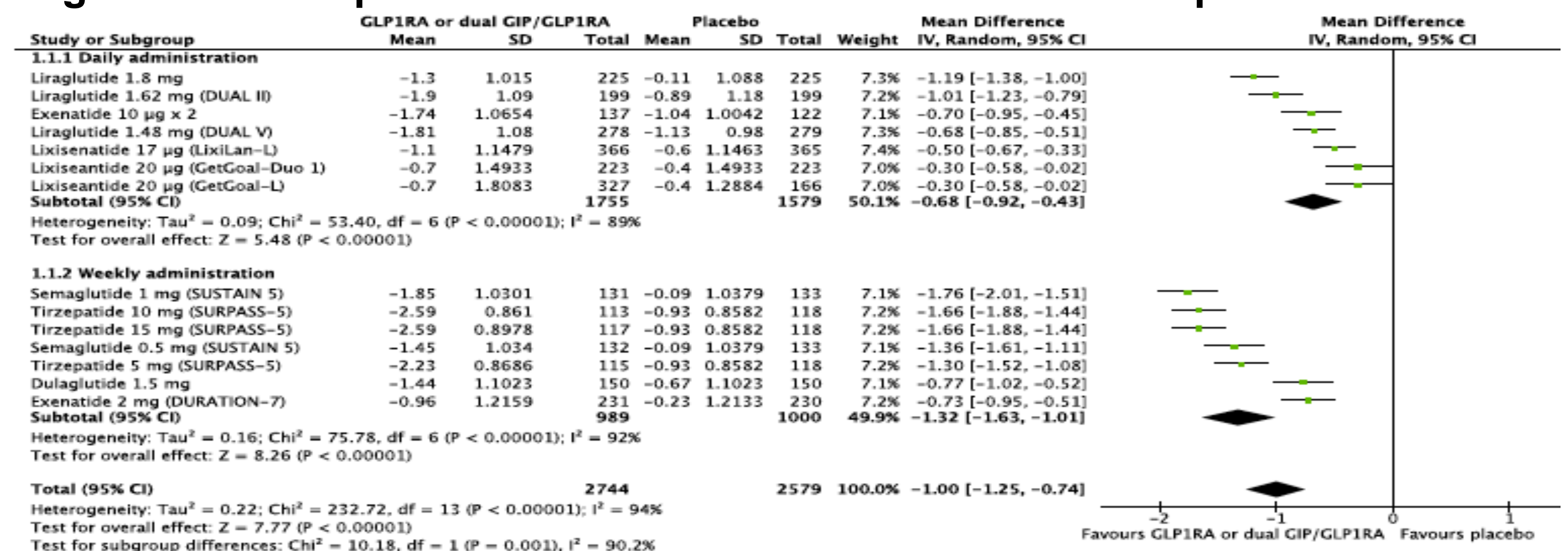
Figura 2. Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi



RISULTATI

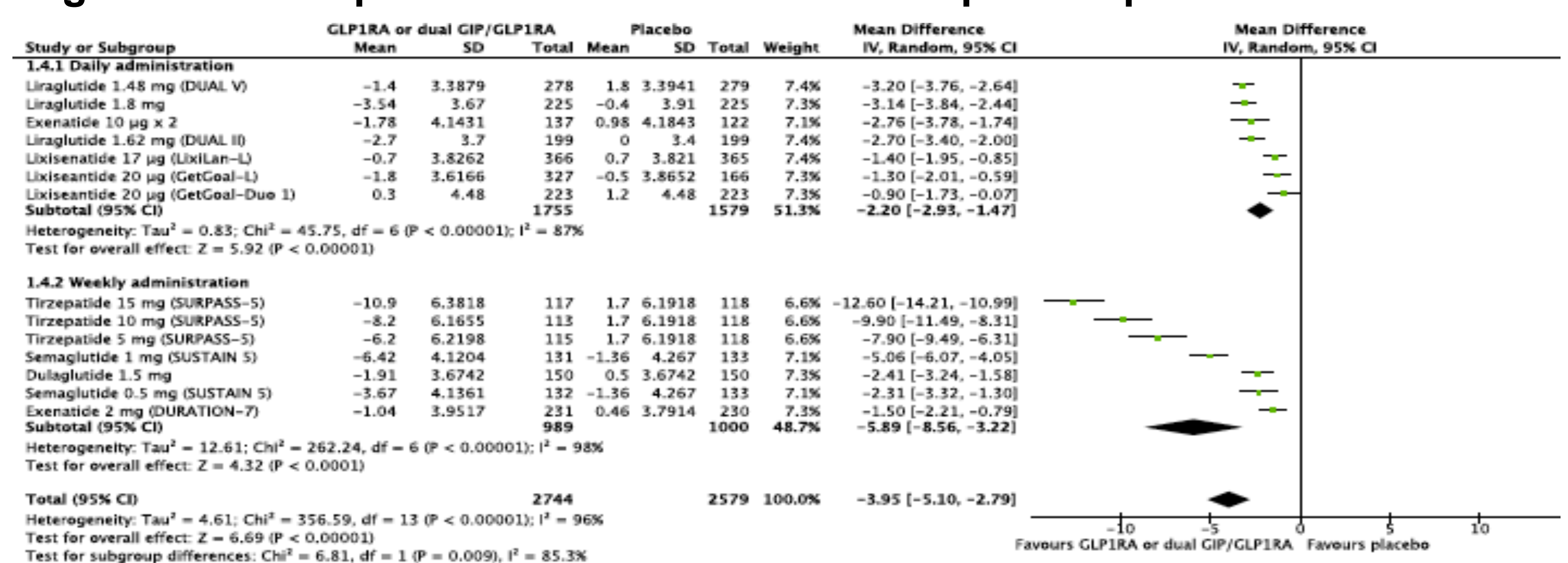
La media pesata della HbA1c iniziale era di 8,3% prima della randomizzazione. L'aggiunta di un GLP-1RA e Tirzepatide all'insulina basale ha migliorato significativamente il controllo glicemico (Δ HbA1c = -1%, 95% CI -1.25; -0.74, I2 94%) rispetto alla sola basale titolata mediante protocollo rigoroso (intention-to-treat). Anche la probabilità di raggiungere un controllo ottimale (es., HbA1c <7%) è risultata significativamente più alta con GLP-1RAs e Tirzepatide rispetto a sola basale rigorosamente titolata (RR 2.62, 95% CI 2.10; 3.26, I2 89%). La media pesata della glicemia a digiuno era di 149,6 mg/dL. La riduzione della glicemia a digiuno è stata maggiore con GLP-1RA e Tirzepatide rispetto alla sola basale (Δ FPG = -14.6 mg/dL, 95% CI -21.6; -7.6, I2 90%). I dati relativi all'outcome primario (Δ HbA1c) sono illustrati in Figura 3.

Figura 3. Forest plot relativo alla riduzione della HbA1c rispetto al basale



Il peso medio iniziale era di 91,3 kg. I GLP-1RAs e Tirzepatide, aggiunti a basale rispetto alla sola basale rigorosamente titolata, hanno determinato un calo di peso significativo (Δ peso = -3.95 kg, 95% CI -5.1, -2.79, I2 96%). Gli analoghi giornalieri hanno ridotto il peso corporeo in maniera minore rispetto ai settimanali, incluso Tirzepatide (Δ peso = -2.2 kg, 95% CI -2.93, -1.47, I2 87% versus Δ weight = -5.9 kg, 95% CI -8.56; -3.22, I2 98%). La media pesata della posologia giornaliera di insulina basale all'inizio dello studio era di 41 U. I GLP-1RAs e Tirzepatide hanno limitato significativamente l'aumento della posologia di insulina basale rispetto alla sola basale titolata rigorosamente (Δ dose insulina giornaliera, SMD -0.49, 95% CI -0.71; -0.28, I2 93%). Infine, il rischio di ipoglicemia indotta da entrambi gli approcci terapeutici è stato sovrapponibile (RR = 1.01, 95% CI 0.86; 1.18, I2 67%). L'effetto di sul peso corporeo è schematizzato in Figura 4.

Figura 4. Forest plot relativo alla riduzione del peso rispetto al basale



DISCUSSIONE

L'associazione GLP-1RAs o Tirzepatide – insulina basale rispetto alla sola basale titolata rigorosamente con approccio treat-to-target è significativamente più efficace nel migliorare il compenso glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Tirzepatide ai dosaggi di 5, 10 e 15 mg/settimanali induce una significativa riduzione del peso corporeo solo in parte attribuibile alla riduzione della posologia di insulina basale che si verifica durante follow-up.

CONCLUSIONE

Tirzepatide rappresenta un'opzione terapeutica di particolare interesse per il trattamento della diabetesi in pazienti con DM2 inadeguatamente controllati con sola insulina basale.

- Karagiannis T, et al. Diabetologia. 2022 Aug;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4.
- Dahl D, et al. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
- Lisco G, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 8;13:920541. doi: 10.3389/fendo.2022.920541.