

## **Tirzepatide contro Semaglutide una volta alla settimana in pazienti con diabete di tipo 2**

**Fonte: Frías JP et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515.**

Il Tirzepatide è un doppio polipeptide insulino-tropico e glucosio-dipendente, nonché un agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) che è in fase di sviluppo per il trattamento del diabete di tipo 2. Ad oggi non sono tuttavia note l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide rispetto alla semaglutide, un agonista selettivo del recettore GLP-1, già in uso nella pratica clinica per la cura del diabete e dell'obesità. Per questo motivo Frías JP ed i suoi Colleghi, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del tirzepatide, somministrato una volta alla settimana, in uno studio di fase 3 in aperto, confrontato con semaglutide, della durata complessiva di 40 settimane.

Sono stati assegnati in modo casuale 1879 pazienti, in un rapporto 1:1:1:1, a ricevere tirzepatide alla dose di 5 mg, 10 mg o 15 mg o semaglutide alla dose di 1 mg. Al basale, il livello medio di emoglobina glicata era dell'8,28%, l'età media di 56,6 anni e il peso medio di 93,7 kg. L'*endpoint* primario era la variazione del livello di emoglobina glicata dal basale a 40 settimane.

La variazione media stimata rispetto al basale del livello di emoglobina glicata è stata di -2,01 punti percentuali, -2,24 punti percentuali e -2,30 punti percentuali con 5 mg, 10 mg e 15 mg di tirzepatide e -1,86 punti percentuali con semaglutide; le differenze stimate tra i gruppi tirzepatide da 5 mg, 10 mg e 15 mg e il gruppo semaglutide erano -0,15 punti percentuali (intervallo di confidenza 95% [CI], da -0,28 a -0,03; P = 0,02), -0,39 punti percentuali (IC 95%, da -0,51 a -0,26; P<0,001) e -0,45 punti percentuali (IC 95%, da -0,57 a -0,32; P<0,001), rispettivamente. La tirzepatide a tutte le dosi è risultata non inferiore e superiore alla semaglutide. La riduzione del peso corporeo è stata maggiore con tirzepatide rispetto alla semaglutide, con una differenza di trattamento stimata media dei minimi quadrati rispettivamente di -1,9 kg, -3,6 kg e -5,5 kg (P<0,001 per tutti i confronti).

Gli eventi avversi più comuni sono stati gastrointestinali ed erano principalmente di gravità da lieve a moderata nei gruppi tirzepatide e semaglutide (nausea, dal 17 al 22% e 18%; diarrea, dal 13 al 16% e 12%; e vomito, dal 6 al 10% e 8%, rispettivamente). Dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide, l'ipoglicemia (livello di glucosio nel sangue, <54 mg per decilitro) è stata riportata nello 0,6% (gruppo 5 mg), 0,2% (gruppo 10 mg) e 1,7% (gruppo 15 mg); ipoglicemia è stata riportata nello 0,4% di coloro che hanno ricevuto semaglutide. Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 5-7% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e nel 3% di quelli che hanno ricevuto semaglutide.

In conclusione, nei pazienti con diabete di tipo 2, la tirzepatide è risultata non inferiore per quanto riguarda i livelli di sicurezza testati e superiore alla semaglutide riguardo la variazione media del livello di emoglobina glicata dal basale a 40 settimane.

Alcuni limiti connessi a questo studio vanno però sottolineati; tra questi i principali possono essere così riassunti: I) lo studio non è avvenuto in “cieco” a causa delle differenze di dispositivi e schemi di aumento della dose utilizzati, sebbene le dosi individuali di tirzepatide erano in “cieco”. II) Dosaggi più elevati di semaglutide non sono stati confrontati con tirzepatide. III) I pazienti afroamericani rappresentavano solo il 4% della popolazione dello studio, e quindi la generalizzabilità dei risultati è limitata. Infine, ad oggi, non è ancora noto il modo in cui la tirzepatide si comporta nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare; pertanto, saranno necessari ulteriori studi in merito.