

Tirzepatida* como herramienta para alcanzar un control glucémico y ponderal intensivo y temprano

Gabriel Cuatrecasas Cambra

Especialista en MFyC del Centro de Salud Sarrià, Barcelona

RESUMEN

Los agonistas duales del receptor de GIP/GLP-1, con tirzepatida como primera molécula comercializada, son una nueva herramienta terapéutica hipoglucemiante para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tienen una elevada eficacia comparada tanto en la reducción de la glucosa como en la del peso frente a fármacos más convencionales e incluso frente a análogos del GLP-1. Dada la estrecha conexión que existe entre el exceso de tejido adiposo que vemos en la obesidad y la aparición de la DM2, empezamos a plantearnos si debemos usarlos en fases más precoces de la enfermedad yendo al origen de la fisiopatología de la DM2, cuando la célula β y su secreción de insulina son aun en parte reversibles. En este artículo de revisión repasaremos los resultados de los estudios pivotaes SURPASS para el tratamiento de la DM2 con tirzepatida.

Palabras clave: agonistas duales GIP/GLP-1, tirzepatida, función de la célula β , diabetes mellitus tipo 2, obesidad.

INTRODUCCIÓN

Existe una continua tendencia al alza de nuevos casos de DM2. Según las encuestas de la IDF¹ (International Diabetes Federation) se ha producido en todo el mundo un incremento del 16 % desde las últimas estimaciones del 2019. En España esta cifra es incluso muy superior pues este incremento se sitúa en un 42 %, con una prevalencia de 5,1 millones de personas adultas con DM2, que supone un 14,8 % de la población.

La insulina es esencial para la absorción y utilización de la glucosa, así como para promover la lipogénesis y prevenir la gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis y la degradación de proteínas. El inicio de la DM2 está influenciado por factores genéticos y ambientales, que convergen primero en una resistencia periférica a la insulina en el músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado, y finalmente en una secreción insuficiente de insulina por parte de las células β que se agotan en su esfuerzo compensatorio. El tejido adiposo visceral que está elevado en la obesidad central, contribuiría al estrés oxidativo y metabólico con la aparición de un exceso de ácidos grasos libres que se suman a la hiperglucemia y, por ende, a

la disfunción de las células β . La prevalencia de obesidad en personas con DM2 se estima en España alrededor del 45 %².

Cuando se diagnostica la DM2, alrededor del 40-50 % de la función de las células β ya se pierde, debido a las reducciones tanto en la masa como en la funcionalidad de las células β . Por todo ello existe un interés clínico creciente en abordar estas etapas tempranas dónde empieza a aparecer esta resistencia a la insulina y la disfunción de las células β ³.

Dado que la obesidad es uno de los condicionantes clave en la aparición de la DM2, los fármacos disponibles que además contribuyen a una pérdida significativa de peso podrían ser útiles para tratar la prediabetes o la DM2 de pocos años de evolución. En este sentido, el grupo más prometedor son los análogos de incretinas, que estimulan la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa mediante el aumento de la actividad del AMP cíclico (cAMP) en las células β . Tenemos así el polipéptido insulínico dependiente de glucosa llamado GIP (polipéptido inhibitorio gástrico) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) que en condiciones fisiológicas

*Tirzepatida está indicado para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio. Tirzepatida está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad o sobrepeso (con al menos una comorbilidad relacionada con el peso) (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231211161235/anx_161235_es.pdf).

de ayuno se encuentran en bajas concentraciones y aumentan después de la ingesta de alimentos.

Los agonistas del receptor GLP-1 (aGLP-1) son una familia terapéutica que están aprobados para el tratamiento de la DM2 y la obesidad. Estos medicamentos actúan a través de un receptor acoplado a la proteína G que se expresa en las células β pancreáticas, el tracto gastrointestinal y las neuronas de todo el sistema nervioso. Median la secreción de insulina estimulada por la glucosa y la disminución del glucagón plasmático. También producen un enlentecimiento del tránsito gástrico y, a nivel central, activan las vías anorexígenas, lo que resulta en una disminución del peso corporal⁴.

Por su parte, el GIP es secretado por las células K en respuesta a los alimentos. Los receptores del GIP también se encuentran en los adipocitos, donde actúan con la ingesta de ácidos grasos y la absorción de glucosa. Se ha observado que los niveles de GIP posprandial son cuatro veces más altos que los de GLP-1 en condiciones normales. Cabe destacar que el GIP, a diferencia del GLP-1, es glucagonótrofo e insulinoatrófico, dependiendo de la homeostasis de la glucosa. No se han observado diferencias en la secreción inducida por nutrientes de GIP en DM2, en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, se estima probable que exista cierta resistencia al GIP en la DM2, dado que las concentraciones elevadas de GIP no conducen a una secreción significativa de insulina⁵. Además, la normalización de la glucosa en sangre parece restaurar el efecto incretina del GIP⁶. Si bien los efectos celulares de las incretinas aún tienen que entenderse mejor, se cree que el GIP es responsable de un mayor efecto incretina y el GLP-1 más bien tendría un efecto aditivo.

TIRZEPATIDA

La tirzepatida es un péptido modificado con actividad agonista dual sobre los receptores de GIP y de GLP-1. Tiene una estructura química lineal de 39 aminoácidos basada en la secuencia nativa del GIP e incluye una fracción de ácido grado C20, que le permite unirse a la albumina, y, al resistir la descomposición de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), posee una vida media que le permite ser administrada una vez a la semana⁷.

Su agonismo dual está balanceado a favor del GIPR respecto al GLP-1R. La molécula se une al GLP-1R con una afinidad cinco veces más débil y una potencia veinte veces menor en la acumulación de cAMP, que el GLP-1 nativo. En el receptor de GIP, tirzepatida demuestra total agonismo y equiparación al GIP nativo.

También hay evidencia de que el agonismo dual de tirzepatida mejora la función de las células β y la resistencia a la insulina, en mayor grado que los aGLP-1. En estudios preclínicos, se ha demostrado que GLP-1 mejora la proliferación de células β y reduce su apoptosis a través de vías de transducción de señales. También se ha demostrado que el GIP mejora la función y la supervivencia de las células β al reducir la glucotoxicidad pericelular⁸.

La tirzepatida también mejora la sensibilidad sistémica a la insulina, tanto en el músculo esquelético como en el tejido adiposo y, a diferencia de los aGLP-1, donde esta mejoría se debe principalmente a la pérdida de peso, el efecto adelgazante de tirzepatida solo explicaría el 70 % de la mejora de la sensibilidad a la insulina. Esta mejora dependería más bien de un efecto GIP independiente de la pérdida de peso⁹.

Así, en estudios mecanísticos¹⁰ se ha observado cómo los cocientes proinsulina/insulina y proinsulina/C-péptido disminuyen significativamente con tirzepatida (10 y 15 mg) en comparación con placebo y dulaglutida ($P \leq 0,007$). La tirzepatida (10 y 15 mg) disminuye significativamente la insulina en ayunas ($P \leq 0,033$) y tirzepatida 10 mg disminuye significativamente el HOMA2-IR ($P = 0,004$) en comparación con placebo y dulaglutida.

Finalmente, y de manera complementaria, el componente GIP de tirzepatida actúa en el tejido adiposo blanco y marrón, y se cree que mejora el aclaramiento de los triglicéridos dietéticos (TG) y el almacenamiento a largo plazo de los lípidos.

TIRZEPATIDA, RESULTADOS CLÍNICOS Y DE SEGURIDAD DE LOS ENSAYOS SURPASS DE FASE III

Los ensayos clínicos SURPASS evaluaron la seguridad y eficacia de tirzepatida tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas [SU], inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2] e insulina). Estos ensayos incluyen seis estudios globales, uno de Asia Pacífico y dos estudios japoneses. El objetivo primario de los ensayos fue el cambio en la hemoglobina glicada (HbA1c) desde el inicio. Los objetivos secundarios, entre otros, incluyeron el cambio en el peso corporal, el cambio en la glucosa sérica en ayunas, el porcentaje de participantes que alcanzaron los objetivos de HbA1c del $<7\%$, $<6,5\%$ y $<5,7\%$, el porcentaje de participantes que lograron una pérdida de peso del $>5\%$, $>10\%$ y $>15\%$, y la tasa de hipoglucemia.

CONTROL GLUCÉMICO EN LOS ENSAYOS SURPASS

El programa de ensayos clínicos SURPASS, realizado con tirzepatida, ha inscrito a más de 19.000 personas con DM2 a través de diez ensayos clínicos (ECA). El programa comenzó a finales de 2018, y se han completado seis¹¹ de los ECA. A continuación, vamos a desarrollar los hallazgos encontrados hasta la fecha:

SURPASS 1¹²

Se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 40 semanas que incluyó a 478 participantes con DM2 que tenían un control glucémico inadecuado con cambios en el estilo de vida. Los participantes no recibieron ningún agente hipoglucemiante oral o inyectado durante los tres meses antes del estudio. La proporción de participantes que alcanzaron los objetivos de HbA1c del <7 % y el <6,5 % fue mayor en todos los grupos de tirzepatida, 87-92 % y 81-86 %, respectivamente. Los participantes en el estudio tenían un nivel basal medio de HbA1c del 7,94 %, y en la semana 40 las reducciones medias logradas frente al placebo fueron del 1,91 %, 1,93 % y 2,11 % para las dosis de 5, 10 y 15 mg de tirzepatida, respectivamente. Hay que destacar que la duración media de la diabetes en el SURPASS 1 fue la más corta en comparación con los otros ensayos SURPASS publicados (4,7 años frente a >8 años) con un 79 % de participantes que tenían una HbA1c <8,5 % y con una función de células β relativamente preservada al tratarse de una DM2 de corta duración. La reducción de la HbA1c se estabilizó a las 20 semanas, pero la pérdida de peso continuó hasta el final del ensayo.

SURPASS 2¹³

Es un ensayo abierto de 40 semanas que incluyó a 1.879 participantes que fueron asignados al azar para recibir tirzepatida en dosis de 5, 10 y 15 mg frente a semaglutida 1 mg. Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) descendieron una media de 2,01 %, 2,24 % y 2,30 % en los participantes asignados a tomar tirzepatida en dosis semanales de 5, 10 y 15 mg, respectivamente, frente a una media de 1,86 % en los que se administró semaglutida 1 mg. Tirzepatida en todas las dosis fue no inferior y superior a semaglutida. En un análisis adicional de subgrupos, para los participantes con HbA1c superior al 8,5 %, la disminución de la HbA1c fue de -3,22 % con tirzepatida 15 mg frente a -2,68 % con semaglutida 1 mg.

SURPASS 3¹⁴

Es un ensayo abierto, de grupos paralelos, multicéntrico, multinacional, de 52 semanas, para evaluar la no inferioridad de

tirzepatida a dosis de 5, 10 y 15 mg versus insulina degludec. Los participantes no habían recibido insulina y fueron tratados con metformina o una combinación de metformina e iSGLT-2 (65 % frente a 32 %, respectivamente) durante tres meses antes de la selección. Este fue el primer estudio que analizó la eficacia de tirzepatida en participantes con control glucémico inadecuado con múltiples fármacos hipoglucemiantes orales y que requirieron intensificación con tratamiento inyectable. La HbA1c basal media disminuyó en un 1,93-2,37 % con tirzepatida 5-15 mg, en comparación con una disminución del 1,34 % en el grupo de insulina degludec. La no inferioridad, así como la superioridad de tirzepatida para dosis de 10 y 15 mg versus insulina degludec se logró como objetivo primario. En particular, no se observaron diferencias en la reducción de la HbA1c en la semana 52 en el subgrupo de participantes que recibieron metformina más iSGLT-2 versus los que recibieron metformina sola.

SURPASS 4¹⁵

Se trata de un ensayo multinacional de fase 3 de 52 semanas, abierto, de grupos paralelos, que evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida frente a insulina glargina en 1.995 participantes. Los participantes tenían DM2 con factores de riesgo cardiovascular y no estaban controlados adecuadamente con hipoglucemiantes orales. La duración media de su DM2 fue de 10,5 años, siendo la más larga de todos los ensayos. El nivel medio de HbA1c basal fue del 8,52 %. Casi todos los participantes tomaban metformina, alrededor de la mitad, una sulfonilurea y una cuarta parte, un iSGLT-2. La seguridad cardiovascular fue un aspecto importante del diseño de este ensayo. En particular hay que destacar que los participantes con sulfonilureas se excluyeron en los anteriores SURPASS 1-3. Tras un periodo inicial de 52 semanas de tratamiento, hubo un periodo variable de hasta 52 semanas para observar los resultados cardiovasculares. A lo largo de todo el ensayo, el 5 % de los participantes tratados con tirzepatida y el 6 % de los que tomaron glargina sufrieron un acontecimiento cardiovascular adverso grave (infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular). Sin embargo, cabe destacar que el ensayo no tuvo poder estadístico para evaluar las diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) de tirzepatida frente a insulina glargina.

A las 52 semanas, los cambios medios de HbA1c con tirzepatida fueron -2,24 % para 5 mg, -2,43 % para 10 mg y -2,58 % para 15 mg, frente a -1,44 % con glargina. Se logró la no inferioridad, así como la superioridad de tirzepatida 10 mg y 15 mg versus glargina para el cambio de HbA1c desde el inicio hasta la semana 52 ($p < 0,0001$ para ambas dosis). La

Tirzepatida como herramienta para alcanzar un control glucémico y ponderal intensivo y temprano

tirzepatida 5 mg también fue superior a la glargina, con una diferencia estimada de $-0,80\%$. Las reducciones en la HbA1c observadas con tirzepatida a las 52 semanas se mantuvieron después de 88 semanas de tratamiento y sin aumento de eventos cardiovasculares mayores.

SURPASS 5

El estudio SURPASS 5 evaluó la seguridad y eficacia de la latirzepatida en dosis de 5, 10 y 15 mg añadida a insulina

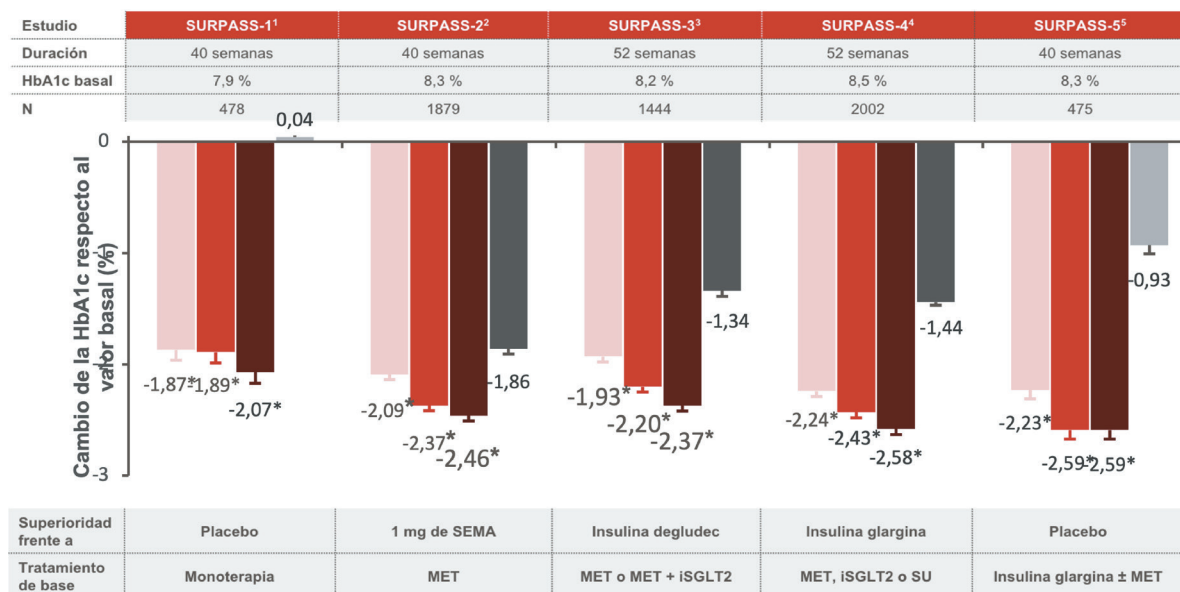
glargina en 475 participantes DM2 insulín dependientes con o sin metformina como tratamiento de base. Es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, controlado con placebo de 40 semanas. La HbA1c media basal fue de $8,31\%$. El periodo de tratamiento consistió en una etapa inicial de estabilización de insulina glargina de cuatro semanas seguida de un periodo de ajuste de la insulina de 36 semanas. A la semana 40, el cambio medio de HbA1c fue de $-2,40\%$ con tirzepatida de 10 mg y de $-2,34\%$ con tirzepatida de 15 mg frente a $-0,86\%$ con placebo.

Tabla 1. Resultados de los ensayos SURPASS.

SURPASS	Criterios de inclusión	N	Duración (semanas)	Duración media de DM2 (años)	HbA1c basal media (%)	Grupos de tratamiento (N)	Cambio en la HbA1c media	Cambio en el peso corporal (%)	Discontinuación de tratamiento (%)
1	Naive a hipoglucemiantes inyectables	478	40	4,7	7,9	TZP 5 mg (121)	-1,87	-7,9	7 (5,7)
						TZP 10 mg (121)	-1,89	-9,3	9 (7,4)
						TZP 15 mg (121)	-2,07	-11	18 (14,8)
						Placebo (115)	+0,04	-0,9	16 (13,9)
2	DM2 controlados inadecuadamente con metformina	1879	40	8,6	8,2	TZP 5 mg (471)	-2,09	-8,5	19 (4)
						TZP 10 mg (469)	-2,37	-11	27 (5,7)
						TZP 15 mg (470)	-2,46	-13,1	24 (5,1)
						Semaglutida 1 mg (469)	-1,86	-6,7	26 (5,5)
3	Insulina naive, metf o metf e i-SGLT2	1444	52	8,4	8,1	TZP 5 mg (359)	-1,93	-8,1	26 (7,2)
						TZP 10 mg (361)	-2,20	-11,4	40 (11)
						TZP 15 mg (359)	-2,37	-13,9	19 (5,2)
						Insulina degludec (365)	-1,34	+2,7	34 (9,3)
4	Riesgo aumentado de enfermedad CV	2002	52	10,5	8,5	TZP 5 mg (329)	-2,24	-8,1	21 (6,3)
						TZP 10 mg (330)	-2,43	-10,7	11 (3,3)
						TZP 15 mg (338)	-2,58	-13,0	9 (2,6)
						Insulina glargina (1005)	-1,44	+2,2	52 (5,1)
5	Insulino dependiente DM2	475	40	13,3	8,3	TZP 5 mg (116)	-2,23	-6,6	7 (6)
						TZP 10 mg (119)	-2,59	-8,9	4 (3,3)
						TZP 15 mg (120)	-2,59	-11,6	10 (8,3)
						Placebo (120)	-0,93	+1,7	3 (2,5)

Fuente: Rosenstock *et al.*¹¹; Frias *et al.*¹²; Ludvik *et al.*¹³; Del Prato *et al.*¹⁴; Dahl *et al.*¹⁵

Figura 1. Cambio de la HbA1c desde el valor basal.

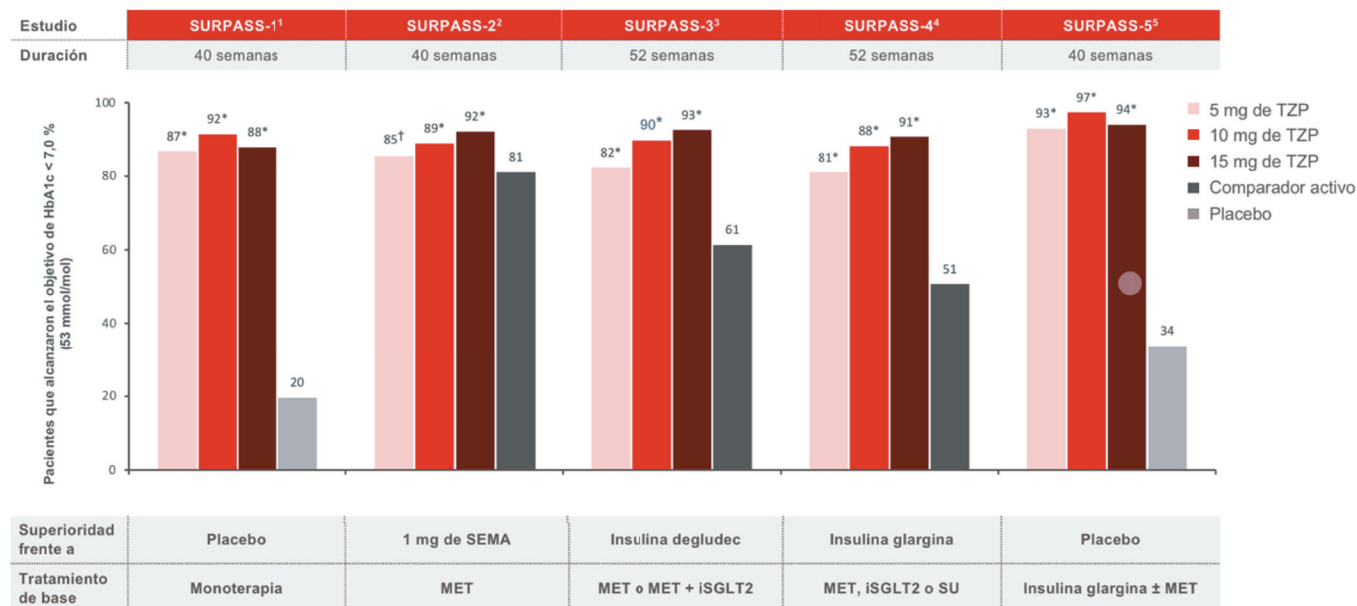


* p < 0,001 frente a placebo o comparador activo.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; ITTm: intención de tratar modificada; MET: metformina; MMC: media de los mínimos cuadrados; MMMR: modelo mixto de medidas repetidas; SEMA: semaglutida; SU: sulfonilurea; TZP: tirzepatida.

Fuente: Rosenstock *et al.*¹²; Frias *et al.*¹³; Ludvik *et al.*¹⁴; Del Prato *et al.*¹⁵; Dahl *et al.*¹⁶

Figura 2. Proporción de pacientes que alcanzó una HbA1c < 7 %.



* p < 0,001 frente a placebo o comparador activo.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; ITTm: intención de tratar modificada; MET: metformina; MMC: media de los mínimos cuadrados; MMMR: modelo mixto de medidas repetidas; SEMA: semaglutida; SU: sulfonilurea; TZP: tirzepatida.

Fuente: Rosenstock *et al.*¹²; Frias *et al.*¹³; Ludvik *et al.*¹⁴; Del Prato *et al.*¹⁵; Dahl *et al.*¹⁶

METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS SURPASS

En el metaanálisis de Karagiannis *et al.*¹⁷ se incluyeron siete ensayos controlados y aleatorizados con un total de 6.609 individuos. Aunque hubo heterogeneidad significativa, se demostró que las tres dosis de tirzepatida (5, 10 y 15 mg) consiguen una disminución superior de la HbA1c en comparación con placebo, insulina basal y los aGLP-1. Específicamente, en comparación con dulaglutida 1,5 mg y semaglutida 1 mg, tirzepatida 5, 10 y 15 mg consiguió en una reducción de HbA1c de 0,29 %, 0,65 % y 0,92 %, respectivamente.

EFFECTO SOBRE LA GLUCOSA SÉRICA EN AYUNAS Y POSPRANDIAL

SURPASS 1 mostró mejoría en la glucosa en ayunas a las cuatro semanas en el grupo de tratamiento. Las diferencias medias estimadas en el tratamiento versus placebo fueron de -56,5 a -62,1 mg/dl con tirzepatida a las 40 semanas. Del mismo modo, los perfiles de glucosa posprandial mejoraron a las 12 semanas, con variaciones de -61 a -65 mg/dl con tirzepatida frente a -11 mg/dl con placebo.

Del mismo modo, en SURPASS 2 se observaron mayores reducciones de glucosa en ayunas y en sangre posprandial de dos horas con todas las dosis de tirzepatida en comparación con semaglutida 1 mg.

En SURPASS 3, aunque la mejoría de la glucosa sérica en ayunas (GSA) fue similar en tirzepatida frente a insulina degludec, en particular, el efecto de la tirzepatida sobre GSA fue evidente en todos los grupos de tratamiento ya en la segunda semana. Las tres dosis de tratamiento con tirzepatida fueron superiores a la insulina degludec en la reducción de la glucosa sérica posprandial de dos horas en la semana 52 con todos los valores posprandiales medios permaneciendo por debajo del nivel normal de glucosa de 140 mg/dl.

En el SURPASS 4, tirzepatida con insulina glargina, la mejoría en la glucosa observada con tirzepatida frente a insulina glargina puede atribuirse a un mejor control posprandial de la glucosa similar a los otros tres ensayos comentados.

Finalmente, en el SURPASS 5, tirzepatida añadida a insulina glargina redujo significativamente la glucosa en ayunas media en -58,2 mg/dl para la dosis de 5 mg y -62,6 mg/dl para la dosis de 15 mg, en comparación con -39,2 mg/dl para placebo en la semana 40.

EFFECTOS SOBRE EL PESO DE TIRZEPATIDA

Uno de los vectores más importantes que contribuyen a la mejoría glucémica y metabólica de tirzepatida es, sin lugar a dudas, la pérdida ponderal alcanzada. Esta pérdida, además, se produce de manera precoz en el tiempo y de manera significativamente superior respecto a otros comparadores.

SURPASS 1

El tratamiento con tirzepatida produjo pérdidas significativas de peso, con reducciones medias frente al placebo de 6,3; 7,1 y 8,8 kg para los grupos de 5, 10 y 15 mg, respectivamente (todos $p < 0,0001$). Además, el 67-78 % de las personas tratadas con tirzepatida perdieron al menos el 5 % de su peso corporal inicial, mientras que el 31-47 % perdieron al menos el 10 % y el 13-27 %, al menos el 15 %. Las reducciones fueron del 5 % o más en un 67-78 %, del 10 % o más en 31-47 % y del 15 % o más en 13-27 % de los pacientes tratados con tirzepatida frente a 14 %, 1 % y 0 % de los tratados con placebo.

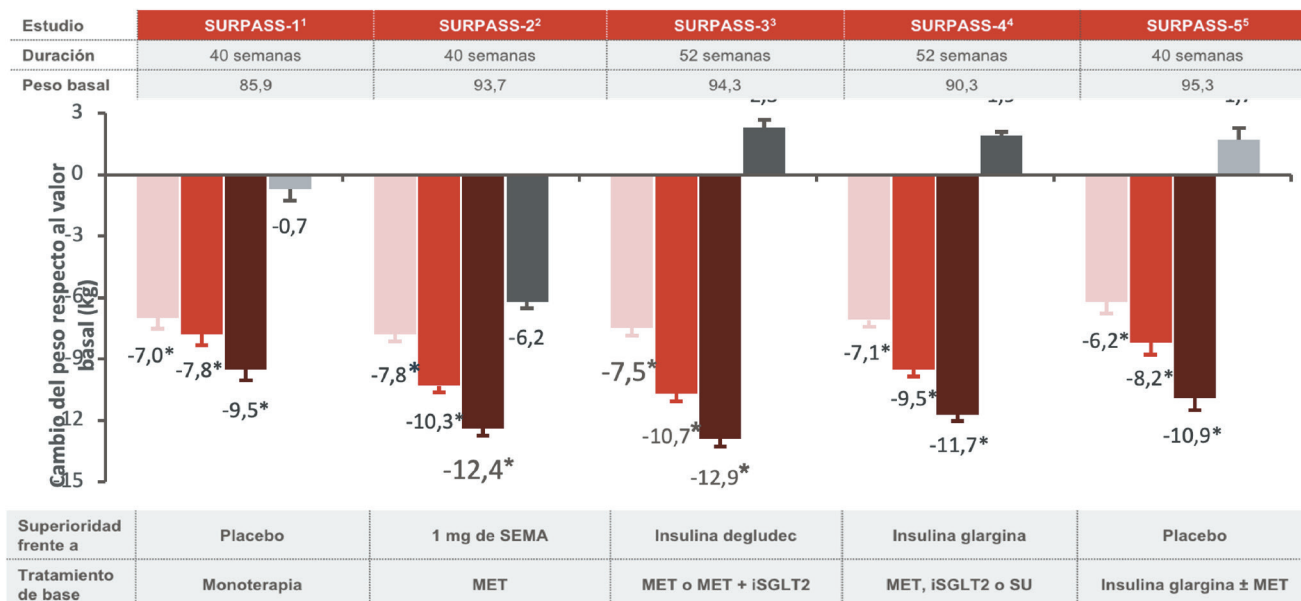
SURPASS 2

En la comparación con semaglutida 1 mg del estudio SURPASS 2, las pérdidas fueron de una media de 7,6, 9,3 y 11,2 kg con las dosis de 5, 10 y 15 mg, respectivamente, en comparación con una reducción media de 5,7 kg con semaglutida 1 mg. Las diferencias observadas fueron de -1,9 kg (IC del 95 %, -2,8 a -1,0) con tirzepatida 5 mg, de -3,6 kg (IC del 95 %, -4,5 a -2,7) con tirzepatida 10 mg y de -5,5 kg (IC del 95 %, -6,4 a -4,6) con tirzepatida 15 mg ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). El porcentaje de participantes que consiguió una pérdida de peso corporal del >5 % fue mayor para todas las dosis de tirzepatida respecto a semaglutida (65-80 % vs. 54 %, respectivamente).

SURPASS 3

En el estudio comparativo con degludec, y partiendo de un peso inicial medio de 94,3 kg, las personas que se les administró degludec ganaron 2,3 kg durante el seguimiento, pero las que recibieron tirzepatida 5, 10 y 15 mg perdieron 7,5; 10,7 y 12,9 kg, respectivamente. En los grupos de tirzepatida, una mayor proporción de participantes alcanzó los objetivos secundarios de HbA1c de <7,0 % (80-92 % frente a 15 %) o <6,5 % (69-86 % frente a 12 %) sin aumento de peso y sin hipoglucemia sintomática o grave en la semana 52 ($p < 0,0001$ para todas las dosis).

Figura 3. Cambio del peso corporal desde el valor basal.



* p < 0,001 frente a placebo o comparador activo.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; ITTm: intención de tratar modificada; MET: metformina; MMC: media de los mínimos cuadrados; MMR: modelo mixto de medidas repetidas; SEMA: semaglutida; SU: sulfonilurea; TZP: tirzepatida.

Fuente: Rosenstock *et al.*¹¹; Frias *et al.*¹²; Ludvik *et al.*¹³; Del Prato *et al.*¹⁴; Dahl *et al.*¹⁵

SURPASS 4

Todas las dosis de tirzepatida demostraron superioridad sobre glargina con diferencias de tratamiento estimadas de -9,0 kg con 5 mg, -11,4 kg con 10 mg y -13,5 kg con 15 mg (todas p < 0,0001).

SURPASS 5

Tirzepatida en combinación con insulina glargina produjo un cambio medio de peso corporal menor que el observado con los estudios sin uso de insulina glargina de fondo, con -5,4 kg con tirzepatida de 5 mg, -7,5 kg con tirzepatida de 10 mg y -8,8 kg con tirzepatida de 15 mg frente a 1,6 kg con placebo. En la semana 40, el cambio porcentual medio desde el inicio en la dosis de insulina fue del 13,0 % para tirzepatida de 5 mg, del 8,1 % para tirzepatida de 10 mg, del -11,4 % para la tirzepatida de 15 mg y del 75,0 % para placebo. La proporción de personas que lograron una pérdida de peso corporal del >5 % varió de 47,9 a 71,6 % con tirzepatida 5-15 mg, respectivamente.

EFFECTOS ADVERSOS

Como es habitual en los análogos de incretinas y a pesar de la lenta titulación de la dosis, los acontecimientos gastrointestinales fueron los efectos adversos más comunes, con náuseas notificadas en el 12-18 % de las personas con tirzepatida frente al 6 % del grupo placebo, diarrea en un 12-14 % frente al 8 %, y vómitos (2-6 % frente a 2 %) en el SURPASS 1. Cabe destacar que, al comparar tirzepatida con semaglutida, los efectos secundarios gastrointestinales específicos fueron similares: náuseas (17,4 frente a 22,1 %), diarrea (11,5 frente a 16,4 %) y disminución del apetito (5,3 frente a 8,4 %).

En el ensayo SURPASS 1, las hipoglucemias < 70 mg/dl se detectaron en el 6-7 % de los participantes que tomaron tirzepatida frente al 1 % de los que tomaron placebo y no hubo hipoglucemias clínicamente significativas (<54 mg/dl) ni graves con tirzepatida. En el ensayo SURPASS 2 los episodios hipoglucémicos clínicamente significativos fueron mayores con la dosis más alta de tirzepatida (1,7 % con 15 mg) que con semaglutida 1 mg (0,4 %). La incidencia de hipoglucemia grave

y glucemia inferior a 54 mg/dl fue del 1-2 % en los grupos de tirzepatida y semaglutida.

En el SURPASS 3, se detectaron hipoglucemias (<54 mg/dL o grave) en el 1-2 % de los participantes que tomaron tirzepatida frente al 7 % del grupo de insulina degludec. En el SURPASS 4, el número total de episodios hipoglucémicos fue inferior con tirzepatida que con glargina, y casi todos los episodios

con tirzepatida se produjeron en pacientes que tomaban SU al inicio del estudio.

En el SURPASS 1 no se observaron diferencias en cuanto a aparición de pancreatitis, y en el SURPASS 2, se referenciaron dos casos en la dosis de 10 mg y dos casos en la dosis de 15 mg de tirzepatida frente a tres casos con semaglutida 1 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031281.
3. Razzaki TS, Weiner A, Shukla AP. Tirzepatide: Does the Evidence to Date Show Potential for the Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes? *Ther Clin Risk Manag*. 2022 Sep 28;18:955-964.
4. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
5. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(Suppl 1):5-21.
6. Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(2):199-207.
7. Coskun T, 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 Dec;18:3-14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009.
8. El K, Douros JD, Willard FS, Novikoff A, Sargsyan A, Perez-Tilve D, Wainscott DB, Yang B, Chen A, Wothe D, Coupland C, Tschöp MH, Finan B, D'Alessio DA, Sloop KW, Müller TD, Campbell JE. The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets. *Nat Metab*. 2023 Jun;5(6):945-954. doi: 10.1038/s42255-023-00811-0.
9. Samms RJ, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest*. 2021 Jun 15;131(12):e146353. doi: 10.1172/JCI146353.
10. Thomas MK, Nikoienjad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):388-396.
11. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(17):1631-1640. doi: 10.1001/jama.2023.20294.
12. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
13. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
14. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
15. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
16. 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(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
17. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4.