

S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



Manejo DM2 de reciente diagnóstico

Coordinador

Enrique Carretero Anibarro

Autores:

Igotz Arambarri Osoro

Gabriel Cuatrecasas Cambra

Fátima Villafaña Sanz



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:

www.redgdps.org

ISSN: 2013-7923

© 2024: De los autores.

© de la edición 2024: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: yasindmrblk- istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

Actividad patrocinada exclusivamente por LILLY, S.A.U. La compañía no ha influido en el contenido del programa de la actividad y desarrollo de esta iniciativa.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

Control intensivo temprano (buscando normogluemia)	2
Manejo del peso en el paciente con diabetes mellitus	7
Tirzepatida como herramienta para alcanzar un control glucémico y ponderal intensivo y temprano	17

Control intensivo temprano (buscando normoglucesmia)

Fátima Villafañe Sanz

Especialista en MFyC del Centro de Salud Pisuerga, Valladolid

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que si no se controla de manera adecuada conlleva estados crónicos de hiperglucesmia que favorecen el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Desde que se definió la enfermedad, hace más de 100 años, hasta nuestros días, se ha evolucionado mucho. Las guías de práctica clínica, gracias a los estudios de investigación, se han ido actualizando para orientar a los clínicos en el tratamiento de la diabetes mellitus, pero ha sido especialmente en los últimos años cuando han surgido las principales novedades, pues disponemos de fármacos que han demostrado no solamente mejoras en el perfil glucémico, sino también en el manejo de otras enfermedades cardiovasculares (CV) y renales. Por ello, se está analizando si iniciar de manera precoz tratamientos combinados con estas píldoras desde el inicio podría mejorar el control glucémico y las complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: control intensivo, control temprano.

El manejo de la diabetes mellitus ha cambiado de manera importante en la última década¹. Mientras que hace años las intervenciones sobre las personas con diabetes (PCDM) se basaban en el control glucémico mediante el control de la glucesmia basal (GB) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), actualmente se aboga por un control holístico y multifactorial con intención de intervenir adicionalmente sobre el peso, la enfermedad cardiovascular (CV) y la enfermedad renal diabética (ERD), entre otras.

De la misma manera, las guías de práctica clínica (GPC) recomendaban que el abordaje de la hiperglucesmia se realizase de manera escalonada, paso a paso. Así, en un primer momento se iniciaban modificaciones del estilo de vida (MEV) y, si no se alcanzaban los objetivos pactados, se añadía un primer fármaco oral al que, una vez alcanzadas sus dosis máximas toleradas, se asociarían otros progresivamente¹. Este enfoque conservador, que podría fomentar la inercia terapéutica prolongando los estados de hiperglucesmia y, con ello, las complicaciones micro y macrovasculares, ha experimentado un giro de 180°.

La inercia terapéutica es un concepto que está siendo utilizado actualmente con frecuencia y que consiste no solo en intensificar el tratamiento de las personas con una enfermedad que no está bien controlada, sino que también hace referencia a la desintensificación cuando sea oportuna. No obstante, debe diferenciarse esta inercia de la inacción correcta debida a casos individuales justificados. La intensificación debe ponerse en

marcha cuando se deteriora el control glucémico con la intención de evitar periodos prolongados de hiperglucesmia que, como justificaremos más adelante, podrían aumentar el riesgo de complicaciones vasculares y muerte. Pero cuando hablamos de inercia terapéutica no solo nos referimos al control glucémico, sino también al manejo de la hipertensión arterial (HTA) y las alteraciones del perfil lipídico y el riesgo de enfermedad CV. Todas ellas aumentan el riesgo de enfermedades CV. La inercia terapéutica, por tanto, es una barrera conocida a la hora de la intensificación efectiva del tratamiento y, lamentablemente, está muy generalizada, pudiendo afectar, según describe en su trabajo Mata-Cases *et al.*, hasta a un 50 % de PCDM².

El estudio mencionado previamente publicado en la revista *Diabetes Spectrum* en 2020² titulado “Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed”, analizaba el retraso en la intensificación del tratamiento hipoglucesmante de personas con diabetes mellitus tipo 2 (PCDM2) en España y se observó que los sujetos incluidos en la muestra podían permanecer fuera de los objetivos aconsejados (que en ese momento eran presentar una HbA1c < 7 %) durante varios años. En este trabajo² se observó que la inercia terapéutica ocurría en el 33,2 % de PCDM2, pero los datos no fueron uniformes en todos los sujetos del estudio. En quienes cumplían un tratamiento basado simplemente en MEV o con monoterapia oral, la inercia terapéutica fue mayor, 40 %, mientras que en quienes recibían tratamiento combinado, fue ligeramente menor (34,5 %), reduciéndose aún más en personas tratadas

con insulina ya fuera en monoterapia (26,1%) o asociada a antidiabéticos no insulínicos (ADNI) (21,4%). La inercia terapéutica también fue menor a medida que aumentaban las cifras de HbA1c (por cada unidad que aumentaba, la inercia bajaba en un 47%). Se pudo relacionar, por tanto, esta práctica con la duración de la diabetes, el tipo de fármaco y las cifras de HbA1c².

Para evitar que los clínicos practiquen la inercia clínica se considera que podría ser útil el uso de protocolos y algoritmos que les ayuden a superar la incertidumbre en la toma de decisiones facilitando la elección del tratamiento. Hay que concienciar acerca de que la inercia terapéutica es una práctica perjudicial en lo que a comorbilidades a largo plazo se refiere y, para evitarlo, se debe actuar especialmente al inicio del curso de la enfermedad³. Por estas justificaciones, las GPC son elementales. Actualmente recomiendan poner en marcha varias intervenciones (MEV asociadas a tratamiento farmacológico) desde el inicio con el objetivo de actuar sobre diferentes dianas terapéuticas y minimizar los potenciales efectos adversos (EA) de los hipoglucemiantes al requerir menos dosis de cada uno de ellos para lograr los objetivos pactados. Por estos testimonios, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, del inglés American Diabetes Association) en su publicación anual de cuidados de la diabetes (*Diabetes Care*)⁴ aconseja en PCDM2 un enfoque combinado desde el inicio con reevaluaciones frecuentes, cada tres meses, hasta conseguir los objetivos acordados², momento en el que se revisarán las pruebas de laboratorio con una periodicidad semestral⁴. No obstante, las recomendaciones de poner en marcha este manejo intensivo desde el inicio del diagnóstico no son nuevas. Ya en 2005 Del Prato *et al.*¹ hablaron de las consecuencias que no poner en marcha este manejo podía tener. Comparó a PCDM2 que realizaban tratamiento convencional, paso a paso, con otras sometidas a un abordaje intensivo, concluyendo que el grupo de abordaje intensivo conseguía los objetivos glucémicos acordados con mayor frecuencia que aquellas tratadas de manera conservadora. Estos hallazgos también fueron demostrados en diferentes publicaciones del estudio UKPDS (del inglés *UK Prospective Diabetes Study*)^{5,6} las cuales adicionalmente observaron mejoras en las cifras de colesterol total, triglicéridos y presión arterial (PA)⁵. Sigue ratificando esta idea Holman *et al.*⁷ tras observar en su trabajo que las personas tratadas de manera más intensiva, aun después de veinte años de finalizar el estudio, se beneficiaban una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades microvasculares, infarto de miocardio (IM) y muerte por cualquier causa (MCC)⁸. En su estudio observacional, Khunti *et al.*⁹ analizaron el tiempo que pasaba hasta la intensificación del tratamiento en PCDM2

en función de si estaban siendo tratadas con uno, dos o tres fármacos antidiabéticos orales y su relación con los niveles de HbA1c⁹. Se confirmó la existencia de un retraso de varios años en la intensificación del tratamiento aun encontrándose el paciente por encima de los objetivos glucémicos aconsejados por las GPC^{4,9}. Describen que la mediana de tiempo hasta la intensificación en el grupo de PCDM2, HbA1c $\geq 7\%$ y monoterapia fue de 2,9 años, tiempo que se redujo ligeramente si la persona tenía HbA1c más altas (de $\geq 7,5\%$ o $\geq 8\%$), en las que la intensificación se producía respectivamente a los 1,9 y 1,6 años. Si prestamos atención al inicio de la insulinización, la mediana hasta que se produjo fue de 7,2 años⁹. Podríamos confirmar con estos datos que, a pesar de cumplir criterios para intensificar el tratamiento antidiabético descrito en las GPC, la inercia terapéutica es alta.

El ensayo aleatorizado EDICT¹⁰, publicado en 2015, supuso un hándicap para el manejo de PCDM2 al transgredir con las recomendaciones establecidas en la revista *Diabetes Care* vigentes en esas fechas. El trabajo de Abdul-Ghani *et al.*¹⁰ analizaba si iniciar un tratamiento combinado desde el inicio en comparación con un manejo convencional secuencial desencadenaba una reducción mayor y más duradera de la HbA1c sin motivar hipoglucemias. También buscaba si este manejo reducía parámetros antropométricos como el peso corporal¹⁰. Los sujetos reclutados fueron personas recién diagnosticadas de DM2 (definidos como PCDM2 de menos de dos años de evolución), que fueron aleatorizadas a recibir triple terapia (grupo intervención) basada en metformina (MET), pioglitazona (PIO) y exenatida, o un tratamiento escalonado (grupo control) que comenzaría con MET en monoterapia a la que se sumaría sulfonilurea (SU) e insulina glargina (IGLA) si no se alcanzaban los objetivos pactados. El grupo de tratamiento intensivo presentó una reducción significativamente mayor de HbA1c que el control (5,95% vs. 6,50%; $p < 0,001$) sin aumento de hipoglucemias (que de hecho fueron 7,5 veces más frecuentes en el grupo control). La mejora de HbA1c observada en la comparativa fue leve en los primeros seis meses (0,2%), pero con el paso del tiempo de observación, aumentó. Al mismo tiempo, la cifra de personas que se mantenían dentro de los objetivos glucémicos pactados (HbA1c $< 6,5\%$) fue mayor en el conjunto de tratamiento intensivo (83% vs. 66%). Adicionalmente, al comparar con el grupo control, el de intervención se benefició de una reducción de peso medio de 1,2 kg (mientras que el de control sufrió un aumento medio de 4,1 kg) y de triglicéridos, así como de un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad HDL-c. El resto de parámetros lipídicos, a excepción del colesterol total, mejoraron significativamente en los dos grupos. Finalmente, atendiendo a la PA, aunque los resultados fueron favorables

para el grupo de tratamiento combinado desde el inicio, las diferencias no fueron significativas. En definitiva, se concluye que en PCDM2, un tratamiento combinado desde el inicio es más eficaz y seguro que uno secuencial¹⁰ y se podría añadir que, dado el surgimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de las PCDM2 como los inhibidores del transportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los análogos del receptor similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) sería interesante realizar estudios similares con ellos.

En una línea similar al estudio EDICT¹⁰ se encuadra el estudio VERIFY¹¹ publicado en 2019, pero diseñado en 2012. Como se había demostrado en trabajos anteriores, los investigadores tenían la hipótesis de que para retrasar las complicaciones de la diabetes y alcanzar los objetivos aconsejados lo antes posible, era esencial iniciar un tratamiento intensivo también cuanto antes, mejor. Se diseñó, por tanto, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que se randomizó a PCDM2 de menos de dos años de evolución a recibir tratamiento combinado desde el inicio basado en MET y vildagliptina (grupo intervención), o MET en monoterapia (grupo control). Si a las 13 semanas del seguimiento el grupo de control no alcanzaba HbA1c < 7 %, se intensificaba con vildagliptina y, si en una reevaluación posterior tampoco se conseguía, se iniciaba insulino terapia. Se observó que una intervención combinada precoz ofrecía mayores beneficios y que estos se mantienen a largo plazo. Llama la atención en este trabajo que un importante porcentaje de personas del grupo intervención mantuvieron HbA1c < 6,5 % (e incluso < 6,0 %), especialmente en las primeras etapas¹¹ con claras diferencias con el grupo de control. De manera adicional, durante los cinco años del seguimiento también se evidenció, aunque de manera no significativa, que el grupo intervención se beneficiaba de una mayor reducción del tiempo hasta que ocurría el primer acontecimiento macrovascular. Finalmente, terminando con la referencia a VERIFY¹¹, en lo que atañe a los EA, la incidencia de hipogluemias fue baja y las que se produjeron fueron leves (grado 1). Cualquier otro EA fue poco frecuente y, en referencia a los decesos, aunque se notificaron 22, todos ellos se consideraron independientes al tratamiento farmacológico. Por lo que se continúa apoyando la puesta en práctica del tratamiento intensivo precoz en PCDM2 aconsejándose, como indican las GPC actuales, un tratamiento combinado lo antes posible.

Por tanto, vemos que estudios relativamente recientes como EDICT¹⁰ y VERIFY¹¹ han justificado beneficios de HbA1c en personas tratadas de manera intensiva desde el momento de diagnóstico de la DM2, pero el efecto de estas intervenciones sobre las enfermedades micro y macrovasculares no se ha analizado específicamente.

Sabemos sobradamente que el mal control glucémico prolonga el tiempo en que la PCDM permanece en estado de hiperglucemia crónica y que no realizar una intervención intensiva desde el inicio podría relacionarse con la inercia terapéutica que conduce a su vez a una mayor comorbilidad CV. Estudios como el de Holmann *et al.*⁶ mostraron que un control glucémico intensivo ofrece protección a largo plazo para los eventos CV aunque sea interrumpido. Este fenómeno es lo que se conoce como efecto legado o memoria metabólica. Pero aunque estos trabajos demuestran beneficios en la esfera de las enfermedades tanto macro como microvasculares, estudios posteriores ofrecen resultados contradictorios en lo que respecta a las complicaciones CV mayores (MACE, del inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*)^{12,13}.

El trabajo de Prattichizzo *et al.*¹⁴, publicado en la revista *Metabolism Clinical and Experimental* en 2020, consistió en una revisión sistemática de un conjunto de ECA y estudios observacionales. Los criterios de selección de los trabajos tenían que ser los siguientes:

1. Evaluación de la eficacia del tratamiento intensivo para reducir la glucemia en comparación con un tratamiento conservador o menos riguroso.
2. Que el estudio dispusiera de una fase de seguimiento observacional después del periodo del estudio como tal.
3. Que incluyera PCDM1, PCDM2 y con prediabetes (PRED).
4. Que informara de la incidencia de MACE, pues este sería el objetivo primario del trabajo.

Si se atiende a todos los estudios analizados en el trabajo, se evidencia que un abordaje intensivo disminuye significativamente la incidencia de MACE en comparación con uno convencional (Odds Ratio -OR- 0,86; IC del 95 % 0,77-0,96; p = 0,007) aunque la heterogeneidad interestudios fue alta. Este mismo hallazgo se refleja si solo se tienen en cuenta las cohortes de PCDM2 (OR 0,87; IC del 95 % 0,78-1,00; p = 0,06). Si analizamos las consecuencias de tener HbA1c ≥ 7 % vemos que quienes cumplen ese criterio tienen un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca (IC) que aquellas con cifras menores. Concluye esta revisión¹⁴ afirmando que el tratamiento intensivo desde el inicio en PCDM de corta evolución sin enfermedad CV y con larga esperanza de vida (más de diez años), se relaciona con menor incidencia de MACE cuando se incluyen todos los estudios analizados en el trabajo o solo los relacionados con PCDM2 y que este efecto es más relevante cuando la duración de la diabetes es mayor de diez años¹⁴.

De este efecto de legado habla también Laiteerapong *et al.* en una publicación de 2019¹⁵, quienes diseñaron un estudio observacional de cohortes con el que buscaban analizar, en PCDM2 recién diagnosticada y con perspectivas de vida mayor de diez años, el efecto legado del control glucémico precoz en las complicaciones de la diabetes mellitus y en la muerte. Los objetivos primarios fueron el desarrollo de eventos microvasculares (enfermedad renal crónica, retinopatía y amputación de extremidades inferiores), macrovasculares (ACV, IM, IC y arteriopatía periférica) y la muerte. Se observó que las personas reclutadas con HbA1c $\geq 6,5$ % durante el primer año desde el diagnóstico, tuvieron peores resultados en lo que a eventos microvasculares y mortalidad se refiere¹⁵. Por tanto, rematan exponiendo que presentar cifras de HbA1c elevadas durante el primer año de diagnóstico es un hecho fuertemente relacionado con mayor riesgo futuro de complicaciones y mortalidad. De hecho, en comparación con las PCDM que presentaban cifras de HbA1c $< 6,5$ %, aquellas que durante el primer año desde el diagnóstico mostraron valores $\geq 6,5$ % tuvieron más riesgo de MACE, eventos microvasculares y de mortalidad. Algo similar ocurrió cuando el punto de corte de la HbA1c se situó en 7 %, aunque al analizar el riesgo de complicaciones en personas con HbA1c < 8 no se demostró mayor riesgo de complicaciones a largo plazo. Bien es cierto que HbA1c $\geq 8,0$ % se relacionaron a mayor riesgo de eventos microvasculares y mortalidad a corto plazo. Deberíamos, por tanto, tener en cuenta a lo hora de analizar la aparición de las complicaciones de la diabetes mellitus, el historial de control

glucémico del paciente a lo largo de su vida y no solo en los últimos años meses. En definitiva, este estudio sugiere que el efecto legado comienza en el primer año tras el diagnóstico y depende de la exposición glucémica¹⁵.

Otro estudio interesante que analiza la eficacia de cuatro combinaciones de hipoglucemiantes de uso habitual en PCDM2 es el GRADE¹⁶. Se buscaba si alguna de las combinaciones era más eficaz para mantener una HbA1c < 7 %. Los fármacos analizados fueron insulina glargina U-100 (IGLA), glimepirida, liraglutida y sitagliptina, que combinaron con MET. Se observó que las asociaciones más eficaces eran las que incluían IGLA y liraglutida. Los objetivos secundarios analizaron el riesgo de enfermedad micro y macrovascular (presencia de hipertensión arterial [HTA], dislipidemia [DL], aumento de albuminuria según el cociente albúmina-creatinina [UACR], filtrado glomerular estimado [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², neuropatía periférica diabética [NPDP], MACE, ingreso por IC [HIC] o la muerte), se debe mencionar que no hubo diferencias significativas en lo que atañe a las complicaciones microvasculares y a las muertes, pero en lo que concierne a las enfermedades CV, se podría demostrar cierto beneficio en alguna.

En definitiva, muchos estudios, y los que están en desarrollo, aconsejan el manejo terapéutico intensivo desde el inicio del diagnóstico para evitar complicaciones especialmente a largo plazo, asegurar un control glucémico y cardiovascular lo más precoz posible y favorecer el efecto de memoria metabólica o de legado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract.* 2005 Nov;59(11):1345-55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00674.x. PMID: 16236091.
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr.* 2020 Feb;33(1):50-57. doi: 10.2337/ds19-0018. PMID: 32116454; PMCID: PMC7026756.
3. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilaubí JM, Saez M, Coll-de-Tuero G; GEDAPS (Primary Care Group for the study of Diabetes) of the Catalan Society of Family and Community Medicine. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1495-502. doi: 10.1185/03007995.2013.833089. Epub 2013 Sep 6. PMID: 23944631.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, Das SR, Gibbons CH, Giurini JM, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Murdock L, Perry ML, Prahallad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Sun JK, Woodward CC, Young-Hyman D, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association, Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S5-S9. <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.

7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090
8. Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O, Holman RR. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. *Diabetes Care*. 2021 Jul 7;44(10):2231-7. doi: 10.2337/dc20-2439. Epub ahead of print. PMID: 34244332; PMCID: PMC8740943.
9. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ; Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 1 November 2013;36(11):3411-3417. <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
10. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):268-75. doi: 10.1111/dom.12417. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25425451; PMCID: PMC5577982.
11. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542292.
12. Valensi P, et al. Targets for blood glucose: What have the trials told us, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 26, Issue 2_suppl, 1 December 2019:64-72, <https://doi.org/10.1177/2047487319885456>
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169. PMID: 21791495; PMCID: PMC3144314.
14. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism*. 2020 Sep;110:154308. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154308. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32628943.
15. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104301; PMCID: PMC6385699.
16. Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, Burch HB, Buse JB, Cherrington AL, Fortmann SP, Green JB, Kahn SE, Kirkman MS, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Phillips LS, Pop-Busui R, Steffes M, Tiktin M, Tripputi M, Wexler DJ, Younes N; GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes-Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2022.

Manejo del peso en el paciente con diabetes mellitus

Igotz Aranbarri Osoro

Especialista en MFyC del Centro Médico Zelaieta, Amorebieta (Bizkaia) y del Centro de Salud de Arrasate, Gipuzkoa

RESUMEN

Asistimos en la actualidad a un aumento de prevalencia e incidencia de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desconocido hasta la fecha y que se acompaña del creciente aumento de otra enfermedad crónica y deletérea, que es la obesidad. Ambas patologías van de la mano, ya que fisiopatológicamente comparten mecanismos que favorecen este estrecho vínculo y, por ello, el manejo del peso de las pacientes con DM2 (PCDM2) es un tema muy complejo y dificultoso, pero de vital relevancia.

El diagnóstico precoz y el manejo de la DM2 constituye un reto profesional y humano de gran envergadura, y esta responsabilidad es aún mayor en el momento del diagnóstico, donde nos queda todo por hacer y sabemos que el tiempo es oro.

Más allá de la valoración personalizada de cada diabetes, debemos recordar que el abordaje debe ser multifactorial e integral, y esto no se comprende sin que prioritariamente consideremos el manejo del peso de cada persona con DM2, y lo hagamos, además, de manera temprana.

Los médicos de familia nos encontramos en un momento clínico de optimismo: sabemos más y disponemos de más recursos farmacológicos y no farmacológicos para que el manejo del peso deje de ser nuestro talón de Aquiles en el abordaje de la persona con DM2.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular y renal, peso, reversión de diabetes.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un antes y un después en el proceso vital de la persona que recibe esta información. También para el profesional, que es responsable de su atención y seguimiento, y que sabe, sin duda, que es prioritario establecer un abordaje holístico, integral, multifactorial y precoz de cada persona con DM2.

Es difícil determinar el momento preciso en que comienza a gestarse la DM2 ya que son múltiples los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la misma, todos ellos silentes y muchos compartidos con la condición de exceso de peso.

Por ello, somos conscientes del valor del manejo integral y temprano con ese objetivo de evitar complicaciones tanto agudas como crónicas y que, sin duda, pueden condicionar la calidad de vida de las personas con esta patología. En este contexto, la gestión del exceso de peso que caracteriza a las PCDM2, es crucial.

DATOS Y CIFRAS SOBRE DM2

Los drásticos cambios en el estilo de vida que nos alejan de un modelo saludable, la pandemia por COVID-19 y otra serie de parámetros y condicionantes vitales están marcando un ascenso imparable de nuevos casos de DM2 en nuestro ámbito.

En 2012, el estudio Di@bet.es reveló datos de prevalencia de diabetes en España del 13,8%, con una cifra más a destacar de este estudio: casi el 50% de la población con DM2 desconocía tener este diagnóstico, con las implicaciones que esto acarrea.¹

Del mismo estudio, en 2017 conocimos datos de incidencia con una cifra de 386.000 nuevos casos de diabetes al año en España, es decir, una incidencia de diabetes ajustada por estructura de edad y sexo de población española de 11,6 casos/1.000 personas-año.²

Recientemente, cifras desveladas por la International Diabetes Federation (IDF), nos acercan una realidad poco halagüeña: España es el segundo país de Europa con mayor prevalencia

de diabetes entre su población y esta se estima en la actualidad del 14,8%.³

Muy ligado con lo anterior, no podemos dejar de destacar que la prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo en las últimas décadas, no solo en personas adultas sino también en niños y jóvenes.

La obesidad es una enfermedad crónica, que asocia una elevada morbimortalidad y habitualmente progresiva, con múltiples complicaciones médicas, físicas y psicosociales, e íntimamente asociada a la DM2. Así, ambas generan un gran impacto en la salud y la economía, tanto de manera individual como aún más de manera conjunta.

Nos enfrentamos a un verdadero problema de salud pública, y a un gran reto sanitario, ya que nuestro ámbito de la Atención Primaria es puerta de entrada al sistema sanitario y los médicos de familia somos responsables de la recepción y atención adecuada de las personas que conviven con estas dos enfermedades.

DATOS Y CIFRAS DEL PERFIL DE PACIENTE CON DM2 DE NUESTRAS CONSULTAS

Se conoce que tanto el sobrepeso como la obesidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2. Diferentes estudios revelan que el 90% de las PCDM2 tienen sobrepeso⁴ y que la obesidad está presente en el 50%¹ del total de PCDM2.

La realidad clínica nos demuestra cada día el íntimo nexo de unión que existe entre diabetes y obesidad, constituyendo una pareja de hecho extremadamente frecuente.

Un estudio observacional y multicéntrico realizado en Cataluña y que analiza más de 373.000 personas con DM2 revela que la obesidad está presente en el 45% de ellas. A su vez, esta cohorte de PCDM2 asocia otras comorbilidades, entre ellas las más frecuentes son hipertensión (72%), hiperlipidemia (60%), enfermedad renal crónica (33%), insuficiencia renal crónica (28%) y enfermedad cardiovascular (23%)⁵.

Conocemos, además, que el 53,4% de los PCDM2 tienen muy alto riesgo cardiovascular (RCV) y el 39,6% un riesgo alto: es decir, más del 90% de nuestros PCDM2 tienen alto o muy alto RCV.⁶

Todo esto nos debe hacer reflexionar sobre la relevancia de implementar un abordaje multifactorial que permita controlar y reducir esta alta carga cardiovascular, evitar complicaciones derivadas, y hacerlo de manera precoz, cuanto antes, mejor.

HISTORIA NATURAL Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

La DM2 es una enfermedad progresiva y los cambios fisiopatológicos que nos llevan a su desarrollo, comienzan a gestarse varios años antes de su detección, aunque no es posible determinarlos en el tiempo ya que además es muy variable en cada persona.

La patogenia de la DM2 es multifactorial y compleja y se sabe que algunos de estos defectos son compartidos con la obesidad y, por ello, estas dos patologías coexisten frecuentemente.

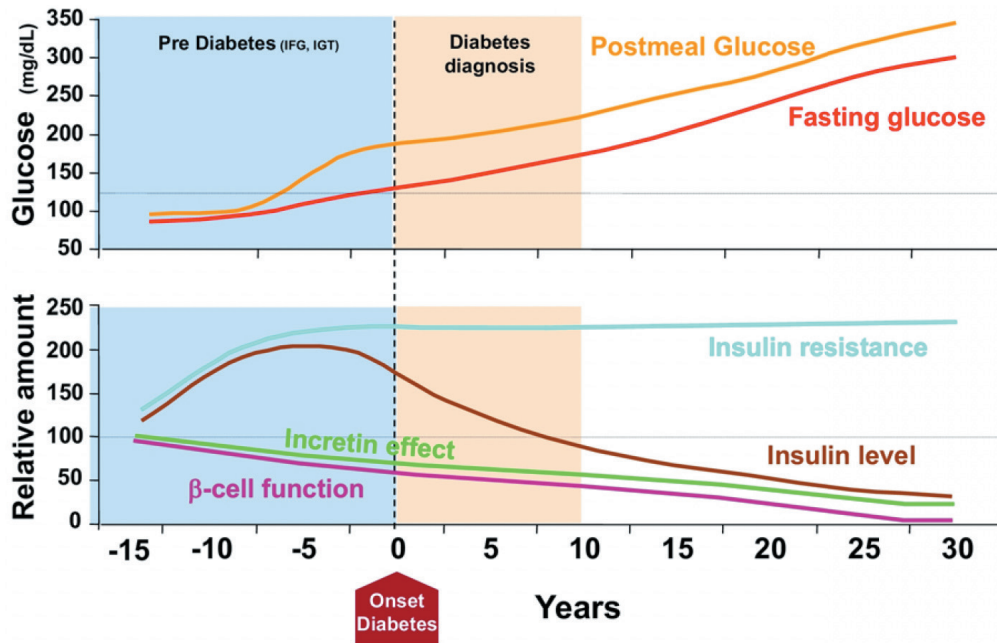
El aumento de la resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado, junto con un aumento de la producción de glucosa hepática, y todo ello asociado a la alteración de la secreción de insulina debida a una disminución progresiva de la función de las células β , son los principales defectos reconocidos desde hace mucho tiempo.⁷

A todo lo previo, se suman otros mecanismos y órganos implicados que potencian las vías patológicas ya descritas: adipocitos (metabolismo de las grasas alterado por resistencia a la insulina), tubo digestivo (deficiencia y/o resistencia a la incretina), células α pancreáticas (aumento de la secreción de glucagón y aumento de la sensibilidad hepática al glucagón), riñones (mejora de la reabsorción de glucosa) y sistema nervioso central (resistencia a la insulina).⁸

Varios factores juegan un papel importante en el desarrollo tanto de la obesidad como de la DM2 y los estudios han identificado una amplia gama de vínculos potenciales entre las dos condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina, las citoquinas proinflamatorias, la disfunción endotelial, el trastorno del metabolismo de los ácidos grasos y procesos celulares como la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, entre otros.⁹ Todos y cada uno de estos mecanismos, y otros muchos que se están investigando, contribuyen a una hiperglucemia crónica que caracteriza a la DM2. En la actualidad, se conocen bien hasta doce de estos, que constituyen la denominada “docena deletérea”¹⁰ y también qué estrategias farmacológicas nos resultan útiles en función de cada defecto fisiopatológico detallado (Figura 2).

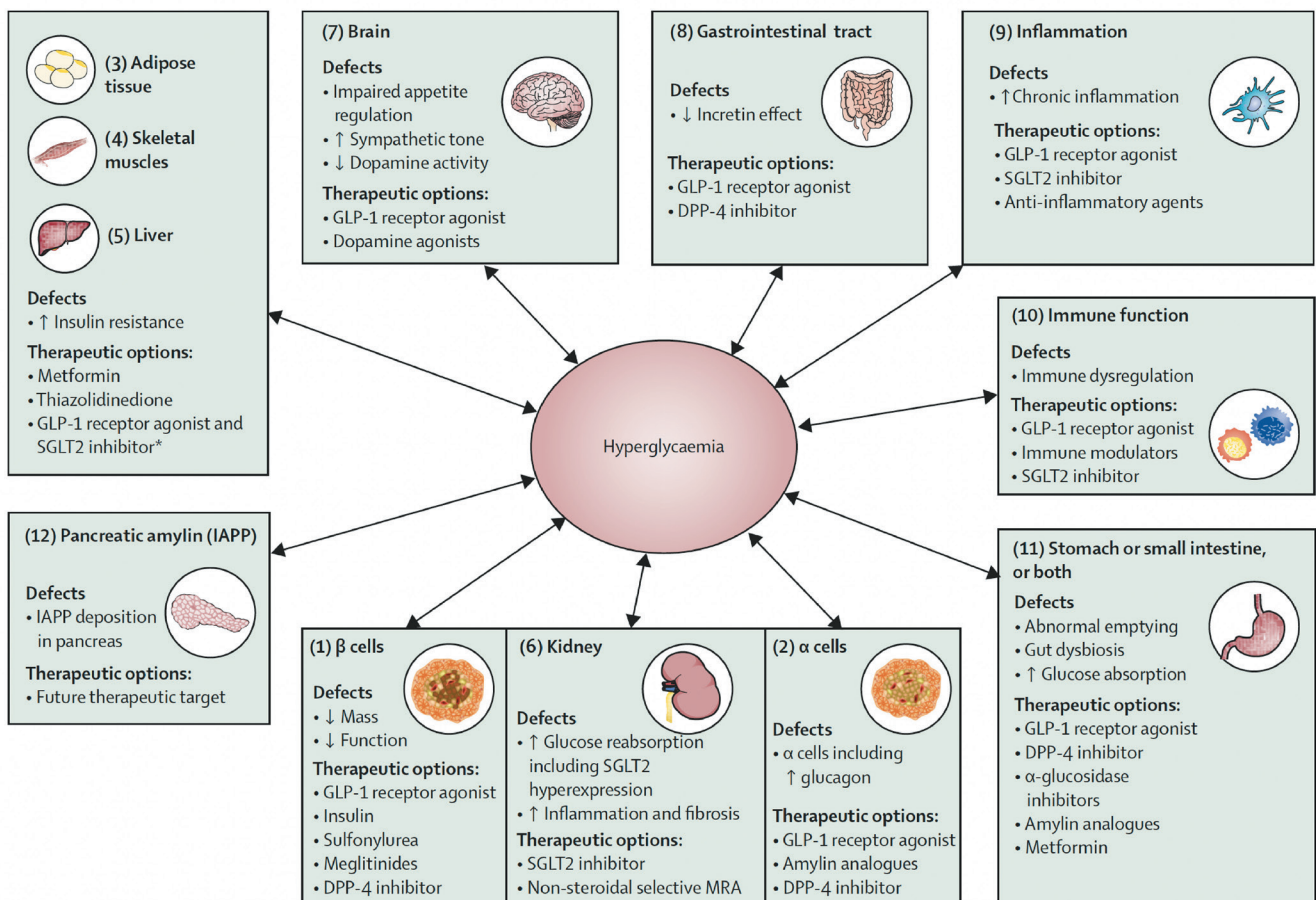
Un abordaje de la persona centrado en el desarrollo fisiopatológico de la DM2 y sus complicaciones nos demuestra la importancia de hacer una intervención temprana e intensiva, con dos objetivos: prevenir la disfunción de las células β pancreáticas y actuar sobre los posibles factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados antes de alcanzar los niveles patológicos de glucemia que motivan el diagnóstico de una diabetes¹¹.

Figura 1. Historia natural de la DM2.



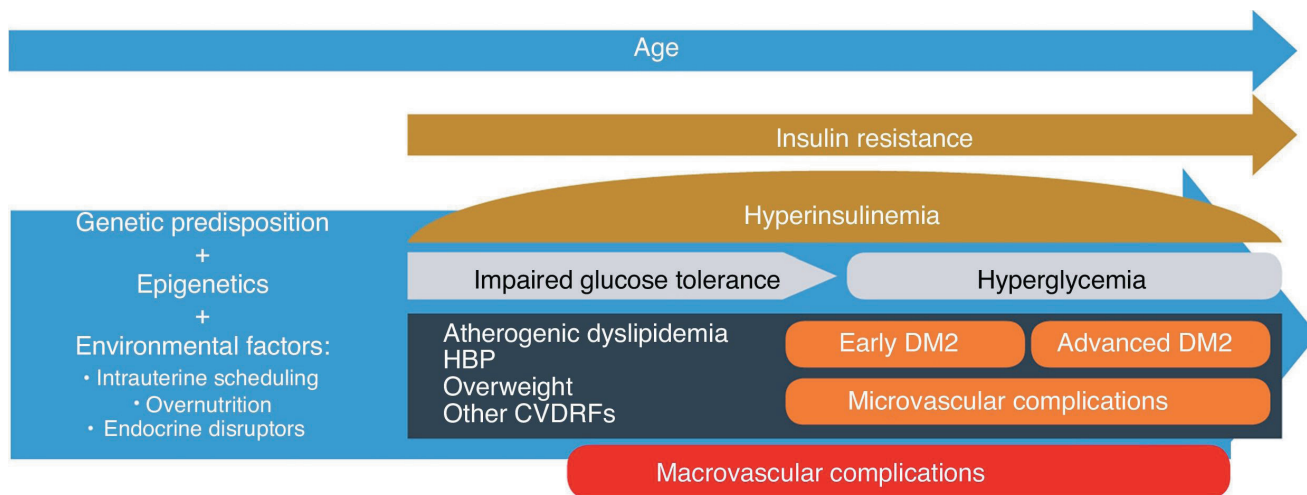
Fuente: Kendall *et al.*⁷

Figura 2. Docena deletérea.



Fuente: Ahmad *et al.*¹⁰

Figura 3. Desarrollo progresivo de DM2.



Fuente: Gómez-Peralta *et al.*¹¹

El mayor conocimiento de la historia natural de la diabetes y la existencia de fármacos que permiten actuar frente a cada uno de estos mecanismos fisiopatológicos, nos abre camino a un abordaje holístico no centrado exclusivamente en el control glucémico sino también focalizado en un enfoque adipocéntrico de manera complementaria.

Así, podemos actuar ralentizando la progresión de la enfermedad, y hacerlo, además, favoreciendo la pérdida de peso tan imprescindible en el perfil de PCDM2.

BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA PERSONA CON DM2¹²

La evidencia es amplia, fuerte y consistente a favor de que el control de la obesidad puede retrasar la progresión de la pre-diabetes a la DM2. En el caso de las personas con DM2, el abordaje del peso resulta imprescindible y prioritario, y debe realizarse de manera temprana.

En personas con DM2 y sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso moderada (entre el 3-7 % del peso inicial) mejora la glucemia, disminuye la necesidad de medicamentos para reducir la glucosa y mejora el control de otros FRCV asociados a la DM2, como la hipertensión arterial y la dislipemia, entre otros.

La pérdida de peso más grande y sostenida (>10 %) generalmente otorga mayores beneficios: reduce de forma

sustancial la hemoglobina glicada (HbA1C) y la glucosa en ayunas, aporta los efectos modificadores de la enfermedad y la posible remisión de la DM2, a la vez que puede mejorar los resultados cardiovasculares y la mortalidad a largo plazo, así como la calidad de vida de estas personas.

Diferentes modalidades, que incluyen asesoramiento conductual intensivo, farmacoterapia para la obesidad y cirugía bariátrica, pueden ayudar a lograr y mantener una pérdida de peso significativa y reducir los riesgos para la salud asociados con la obesidad.

La cirugía metabólica mejora considerablemente la glucemia y, a menudo, conduce a la remisión de la diabetes, mejora la calidad de vida y los resultados cardiovasculares y reduce la mortalidad. En la actualidad disponemos de fármacos que, con la pérdida ponderal que aportan, igualan los resultados de la cirugía, sin los riesgos que una intervención como esta puede acarrear.

Con la creciente disponibilidad de tratamientos para la obesidad más efectivos, las personas con diabetes y sobrepeso u obesidad deben ser informadas sobre los beneficios potenciales de una pérdida de peso tanto modesta como más sustancial y deben recibir orientación sobre la variedad de opciones de tratamiento disponibles.

Debemos recordar en todo momento algo imprescindible: este camino que iniciamos junto con el paciente debe mantener a este como eje principal del abordaje a consensuar. El paciente es y debe estar siempre en el centro.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN DIABETES Y OBESIDAD

Dentro del proceso de abordaje del exceso de peso de la persona con DM2, es primordial recordar la relevancia de modificar hábitos del estilo de vida ligados a la nutrición, el ejercicio físico, el sueño y la cronobiología como pilar imprescindible del abordaje y tratamiento de la persona con diabetes y sobrepeso u obesidad.

El objetivo no es solo la búsqueda de un índice de masa corporal comprendido en 20-25 kg/m², sino su mantenimiento en el tiempo. Y esto, sin duda, implica el trabajar de manera continuada en la consecución de un estilo de vida saludable adaptado a cada persona.

De manera generalizada, se puede recomendar una pauta de nutrición, actividad física y terapia conductual que permita lograr y mantener una pérdida de peso de ≥ 5 % para la mayoría de las personas con DM2 y sobrepeso u obesidad.¹² Dichas intervenciones deben incluir una alta frecuencia de asesoramiento y seguimiento (≥ 16 sesiones en seis meses) marcando como objetivo conseguir un déficit de energía de 500 a 750 kcal/día y, por supuesto, considerando las necesidades y preferencias del paciente.¹²

El estudio LOOK AHEAD (*Action for Health in Diabetes*)¹⁵ evaluó los efectos de la pérdida de peso sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en 5.145 adultos con sobrepeso/obesidad y DM2 tras la aplicación de una intervención intensiva en el estilo de vida durante un periodo de ocho años. Confirmó la viabilidad de lograr y mantener el peso a largo plazo en PCDM2. En el grupo de intervención intensiva en el estilo de vida, la pérdida de peso promedio fue de 4,7% a los ocho años y el 27% del total perdieron y mantuvieron ≥ 10 % de su peso corporal inicial a los ocho años.

El estudio DIRECT¹⁶ es otro ejemplo de que una intervención intensiva del estilo de vida para el control de peso en PCDM2 liderado en consultas de Atención Primaria posibilita la pérdida de peso hasta la reversión de la diabetes en más del 50% de los participantes que lograron perder más de 10 kg de peso (24% de los participantes del grupo de intervención).

Sin embargo, en muchos casos, el tratamiento no farmacológico y la modificación de estilo de vida, precisan ir de la mano del tratamiento farmacológico de manera combinada y complementaria. Así se pueden obtener los mejores resultados en pérdida de peso (incluso > 15 % del peso basal), aportando una mejoría del control de la diabetes e incluso la reversión de la misma, a la vez que se suma todo el beneficio cardiovascular implícito de los fármacos utilizados con este objetivo.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES Y OBESIDAD

No hay algoritmo farmacológico de la diabetes nacional ni internacional que no plantee el abordaje del control glucémico condicionado a la presencia de obesidad y sobrepeso.

La farmacoterapia para la obesidad es eficaz como complemento de la nutrición, la actividad física y el asesoramiento conductual para personas seleccionadas con DM2 e IMC ≥ 27 kg/m². Tanto los beneficios como los riesgos potenciales deben ser considerados.¹²

El algoritmo de tratamiento farmacológico de consenso elaborado por la American Diabetes Association (ADA) en colaboración con la European Association for the study of Diabetes (EASD), reserva un espacio amplio y específico al abordaje de la obesidad en PCDM2, y lo hace reflejando la importancia de la combinación de la modificación de estilo de vida con el tratamiento farmacológico propiamente dicho, estableciendo objetivos personalizados (Figura 4)¹³.

A su vez, clasifica los fármacos según su eficacia reductora de peso, lo cual nos permite individualizar tratamientos según el paciente, instando a priorizar fármacos con muy alto y alto efecto reductor de peso frente a otras opciones¹³.

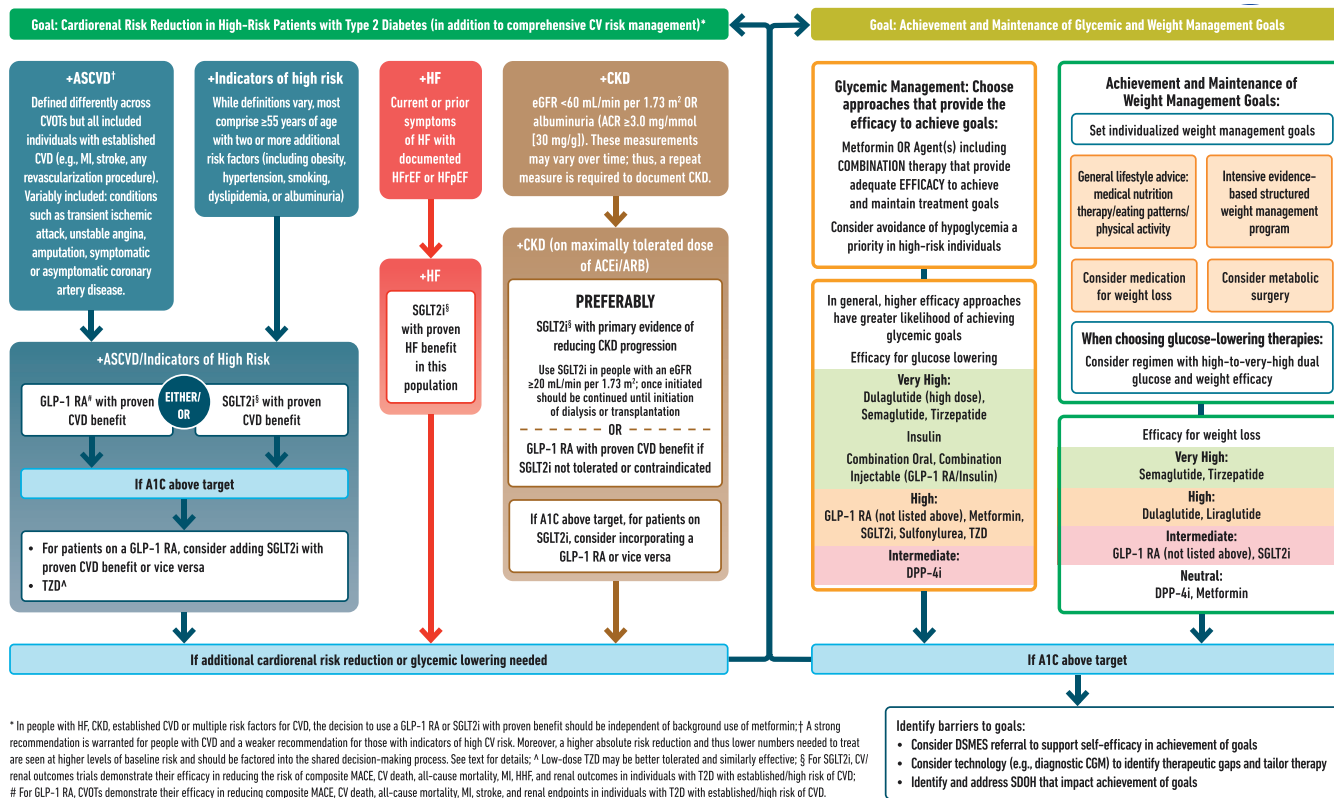
El abordaje de la obesidad en la persona con DM2 queda también reflejado en el nuevo algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS, publicado en junio de 2023 (Figura 5).¹⁴

De cara a la elección del fármaco, debe considerarse su efecto en el peso y priorizar, ante todo, aquellos que aporten pérdida ponderal, en detrimento de aquellos que puedan posibilitar un aumento de peso.

Un metaanálisis de 227 ensayos controlados aleatorios de tratamientos para reducir la glucosa en DM2, encontró que los cambios de A1C no estaban asociados con el IMC inicial. Esto indica que las personas con obesidad pueden beneficiarse de los mismos tipos de tratamientos para la diabetes que las personas con peso normal.¹⁸

Los fármacos antihiperoglucemiantes con los que nos manejábamos hasta hace no mucho, llevaban implícita una ganancia de peso y, en muchos casos, un elevado riesgo de hipoglucemia que sabemos que es prioritario evitar o al menos minimizar al máximo. Concretamente los secretagogos de insulina (sulfonilureas), las tiazolidindionas y la insulina se asocian con aumento de peso, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) tienen un perfil neutro¹⁹.

Figura 4. Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en adultos con DM2. Adaptación del Comité de Práctica Profesional de la ADA.



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ¹ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; ² For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; ³ For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Fuente: Adaptado de Davies MJ.¹³

Los agentes farmacológicos asociados con diversos grados de pérdida de peso incluyen metformina, inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), y la agonista del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa/péptido similar al glucagón 1 (tirzepatida).¹⁹

Tanto los inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) como los análogos de receptor de GLP-1 (arGLP-1) han supuesto una revolución en el abordaje holístico de la persona con DM2: más allá de favorecer un mejor control glucémico, permiten mejorar el control de otros FRCV asociados, reducir el riesgo cardiovascular y renal, y favorecer la tan ansiada y necesaria pérdida de peso en la persona con DM2.

A estos, se les suma tirzepatida, con sustanciales pérdidas de peso hasta ahora nunca vistas, que la comparan con la propia cirugía bariátrica y que ya pone en entredicho esta técnica quirúrgica como método para la pérdida de peso.

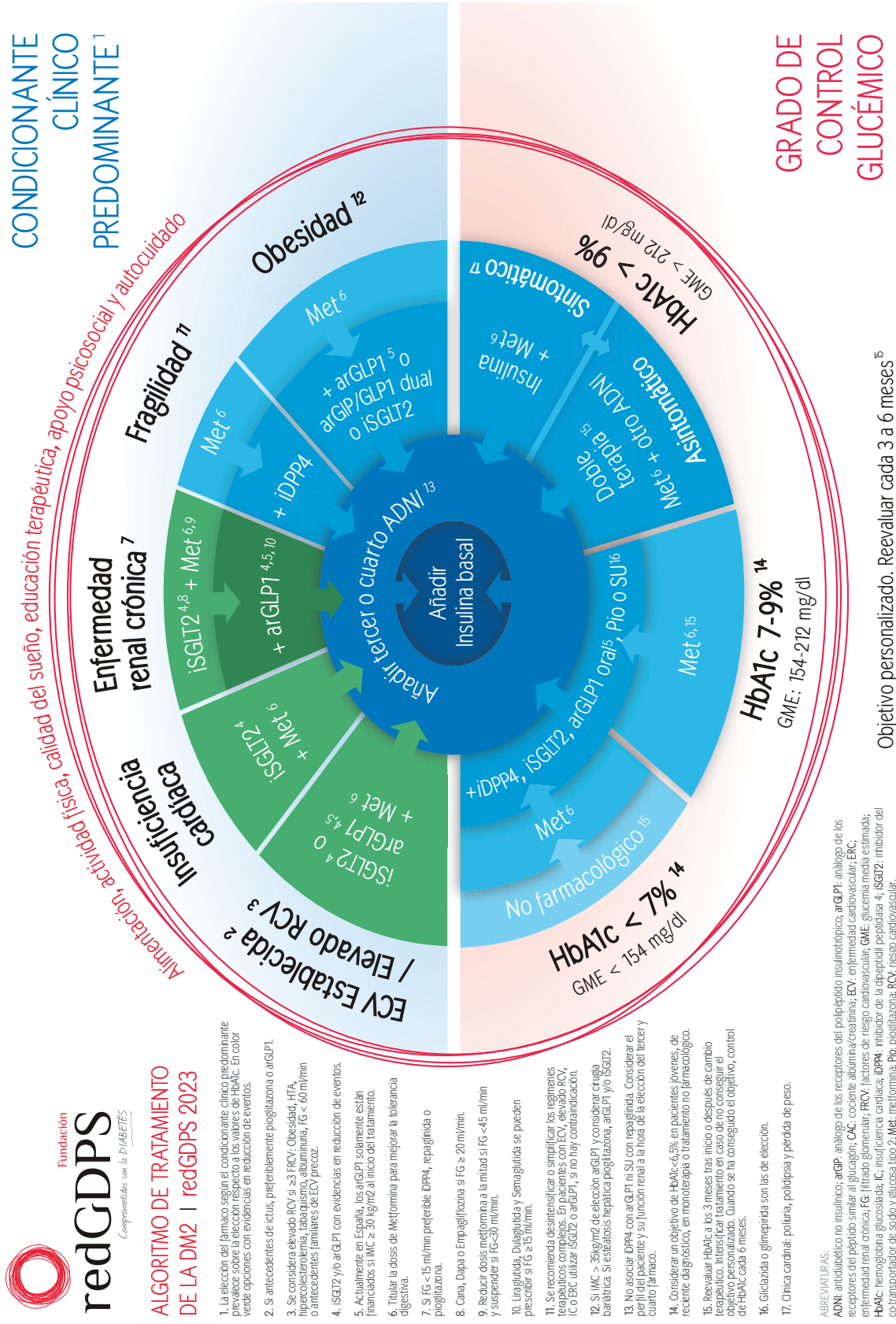
¿ES POSIBLE LA REMISIÓN DE LA DIABETES?

Se define la remisión de la diabetes como niveles normales de glucosa, es decir, un nivel de HbA1c $< 6,5$ % y/o una glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dl durante al menos tres meses, en ausencia de farmacoterapia habitual para reducir la glucosa²⁰⁻²³. La remisión es posible, siempre ligada a una pérdida de peso.

En este contexto, hay estudios que confirman que la pérdida de peso ≥ 10 % del basal, al principio de la trayectoria de la DM2, se asocia con una duplicación de la probabilidad de remisión a los cinco años.²⁴

Debe tenerse en cuenta que la grasa acumulada a nivel peri-visceral (abdominal) altera la funcionalidad del páncreas y del hígado, y, por ello, perder peso también hace posible revertir esta disfuncionalidad, favoreciendo la normalización de cifras de glucemia.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS.



Fuente: https://www.redgdps.org/gestor/upload/2023/Algoritmo_DM2_ESP_2023.pdf.

Así, la remisión de la diabetes es una realidad íntimamente ligada a la pérdida de peso y de tejido graso y lo es aún más cuando la intervención implementada se hace de manera temprana tras el diagnóstico de DM2.

Hasta la irrupción de moléculas como liraglutida, dulaglutida (ambas con una eficacia alta en pérdida de peso), semaglutida (eficacia muy alta) y, más recientemente, tirzepatida en el ámbito de la DM2, la remisión de la diabetes era un concepto íntimamente ligado a la cirugía bariátrica, pero con los recursos actuales, este objetivo es alcanzable también en el ámbito de la Atención Primaria.¹³

¿Estamos ante una nueva era del manejo del peso en la persona con DM2?

Desde la aparición de la liraglutida y, posteriormente, de la dulaglutida y la semaglutida, somos conscientes de que manejar el peso en DM2 ha cobrado otro matiz y que el abordaje de la DM2 es bien distinto: mejorar el control glucémico, reducir el peso y la grasa visceral a la vez que aportamos beneficio cardiovascular al paciente es una realidad con todas ellas.

En breve se comercializará en España la primera *twincetina*, compuesta por tirzepatida, un péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), que lidera una revolución en el ámbito de manejo de la persona con DM2 y obesidad. Con ella se ha evidenciado una superioridad dependiente de la dosis en la eficacia glucémica y la reducción del peso corporal frente a placebo, arGLP-1 e insulina basal y, todo esto, sin aumentar las probabilidades de hipoglucemia.²⁵⁻²⁶

Los ensayos aleatorizados de fase III, SURPASS 1-5 y SURPASS J-mono, demostraron su eficacia y seguridad en la administración una vez por semana en PCDM2 en comparación con placebo y otros hipoglucemiantes.²⁹⁻³⁰

En particular, en SURPASS-4, donde se comparó con insulina glargina en PCDM2, la tirzepatida redujo la HbA1c hasta -2,58 % con respecto a los valores basales con la dosis de 15 mg.²⁷

En el ensayo SURPASS-1, hasta el 52 % de los participantes con DM2 alcanzaron el estado de normoglucemia (HbA1c < 5,7%), con un perfil de seguridad consistente con el de los agonistas del receptor GLP-1 sin episodios significativos de hipoglucemia (< 54 mg/dl)²⁶.

La tirzepatida reduce el peso corporal de forma dependiente de la dosis, tal y como quedó demostrado en SURMOUNT-1, un ensayo aleatorizado de fase III en el que se probó la eficacia de la tirzepatida en pacientes con sobrepeso y obesidad sin DM2.

Se debe destacar que los porcentajes de participantes que tuvieron una reducción de peso significativa del 5 % o más fueron del 85, 89 y 91 % con tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Con tirzepatida 15 mg se logró una pérdida de peso sólida de -20,9 %²⁸. En el SURMOUNT-2, que incluyó adultos con obesidad y DM2, el cambio medio en el peso corporal en la semana 72 con tirzepatida 10 mg y 15 mg fue -12,8 % y -14,7 %, respectivamente. Todo un hito, nunca antes visto ni evidenciado científicamente.

En todos los estudios demostró, además, reducciones en el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura, con mejoras en valores de tensión arterial, colesterol-LDL y triglicéridos.²⁸

Los resultados de los ensayos SURMOUNT-1 y SURMOUNT-2 y de los ensayos en curso sobre la tirzepatida son alentadores y prometedores para su futura aplicación, no solo como fármaco antihiperglucemiante y medicamento para la obesidad.²⁸

Podemos afirmar que estamos ante una nueva era del abordaje de la persona con DM2. Con todo lo revisado, sabemos que está en nuestras manos influir positivamente en la evolución natural de la diabetes. Toca mirar de frente al exceso de peso de nuestros pacientes, focalizar nuestro esfuerzo no solo en implementar un enfoque glucocéntrico, sino también adipocéntrico³¹ del manejo de la DM2. Y toca hacerlo todo de manera precoz.

Solo así, haremos un abordaje verdaderamente multifactorial del paciente, y solo así, esto se traducirá en evitar las tan temidas complicaciones y el deterioro de la calidad de vida. ¡Ahora es posible: no tenemos excusas para no hacerlo!

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y alteración de la regulación de la glucosa en España: Estudio Di@bet.es. *Diabetología* 55, 2012:88-93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
2. Rojo-Martínez G, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7. PMID: 32066839; PMCID: PMC7026031.
3. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource_files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
4. Gomis R, et al.; investigadores del Grupo de Estudio OBEDIA. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ambulatorios con sobrepeso u obesidad en España. Estudio OBEDIA [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in overweight or obese outpatients in Spain. OBEDIA Study]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jun 6;142(11):485-92. doi: 10.1016/j.medcli.2013.03.013. Epub 2013 May 15. PMID: 23683969.
5. Mata-Cases M, et al. 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. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281. PMID: 31662386; PMCID: PMC6830642.
6. Cebrián-Cuenca AM, et al. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 9;28(18):e32-e34. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa073. PMID: 33733654.
7. Kendall DM, et al. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6 Suppl):S37-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.015. PMID: 19464427.
8. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2(Suppl 2):S264-71. doi: 10.2337/dc11-s223. PMID: 21525466; PMCID: PMC3632190.
9. Apovian CM, et al. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):44-58. doi: 10.1007/s12325-018-0824-8. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30465123; PMCID: PMC6318231.
10. Ahmad E, Lim S, Lamprey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1803-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36332637.
11. Gómez-Peralta F, et al. When does diabetes start? Early detection and intervention in type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Jun-Jul;220(5):305-314. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.003. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32107016.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S113-S124. doi: 10.2337/dc22-S008. PMID: 34964843.
13. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
14. <https://www.redgdps.org/algorithmo-tratamiento-de-lam-dm2-2023/>
15. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan;22(1):5-13. doi: 10.1002/oby.20662. PMID: 24307184; PMCID: PMC3904491.
16. Lean ME, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221645.
17. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022 Winter;41(1):4-31. doi: 10.2337/cd23-as01. Epub 2022 Dec 12. Erratum in: *Clin Diabetes*. 2023 Spring;41(2):328. PMID: 36714254; PMCID: PMC9845083.
18. Cai X, et al. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0166625. doi: 10.1371/journal.pone.0166625. PMID: 27935975; PMCID: PMC5147850.
19. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. PMID: 37150579.
20. Buse JB, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32(11):2133-5. doi: 10.2337/dc09-9036. PMID: 19875608; PMCID: PMC2768219.
21. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenfour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Aug 30;44(10):2438-44. doi: 10.2337/dci21-0034. Epub ahead of print. PMID: 34462270; PMCID: PMC8929179.
22. Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a Name? Redefining Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther*. 2021 Mar;12(3):647-654. doi: 10.1007/s13300-020-00990-z. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33491112; PMCID: PMC7947085.
23. Singla R, Gupta G, Dutta D, Raizada N, Aggarwal S. Diabetes reversal: Update on current knowledge and proposal of prediction score parameters for diabetes remission. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Apr;16(4):102452. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102452. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35306265.
24. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):681-688. doi: 10.1111/dme.14122. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31479535; PMCID: PMC7155116.

25. Karagiannis T, Aygerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022 Aug;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4. Epub 2022 May 17. PMID: 35579691; PMCID: PMC9112245.
26. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. 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 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 34186022.
27. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. 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 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672967.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
29. Slomski A. Tirzepatide Trial Demonstrates Substantial Weight Loss. *JAMA*. 2022 Jul 26;328(4):322. doi: 10.1001/jama.2022.11895. PMID: 35881126.
30. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 23;23(23):14631. doi: 10.3390/ijms232314631. PMID: 36498958; PMCID: PMC9741068.
31. Gorgojo Martínez JJ. Glucocentricity or adipocentricity: a critical view of consensus and clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2011 Dec;58(10):541-9. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.09.007. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22094149.

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

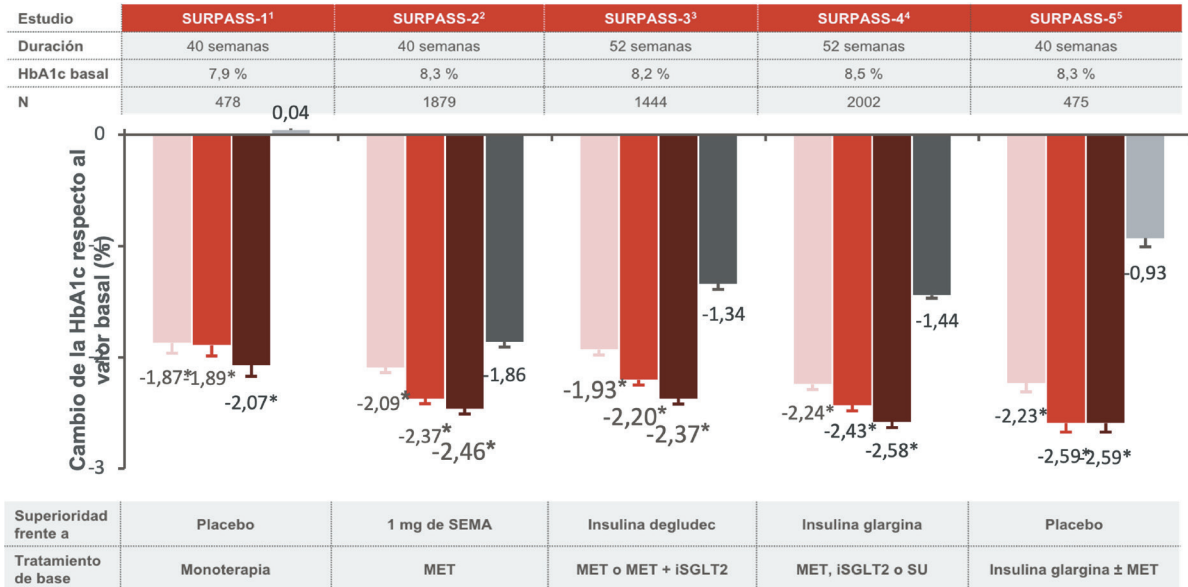
glargina en 475 participantes DM2 insulín dependientes con o sin metformina como tratamiento de base. Es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, controlado con placebo de 40 semanas. La HbA1c media basal fue de $8,31\%$. El periodo de tratamiento consistió en una etapa 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.

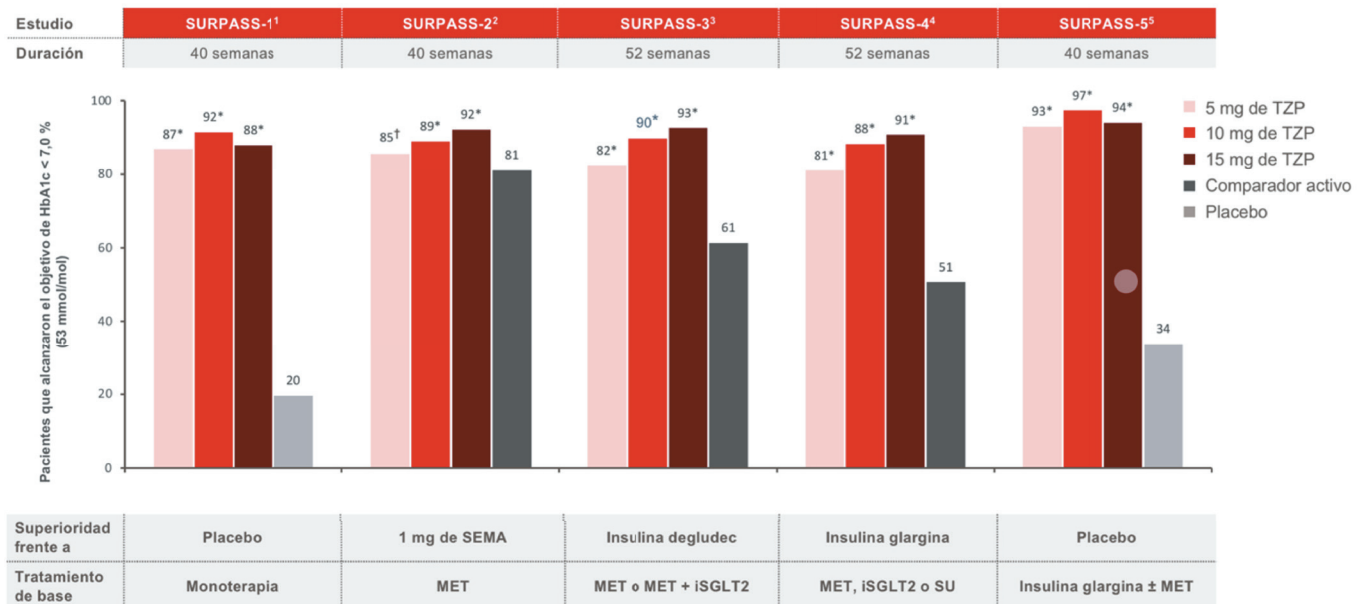


* p < 0,001 frente a placebo o comparador activo.

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.

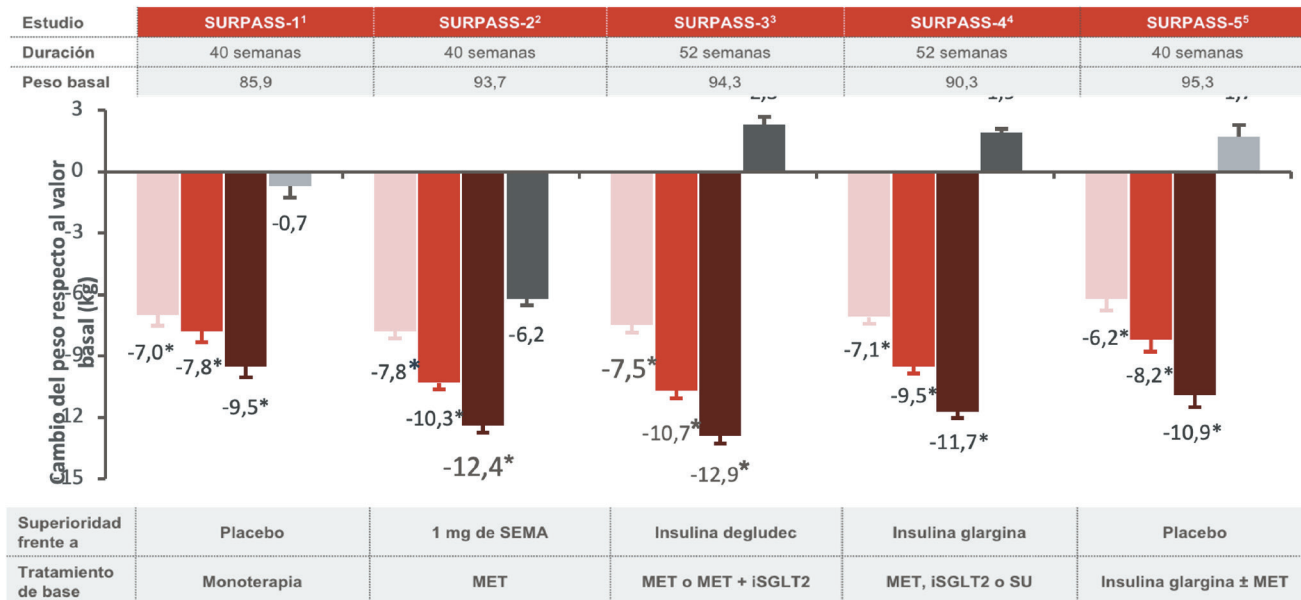
SURPASS 2

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.