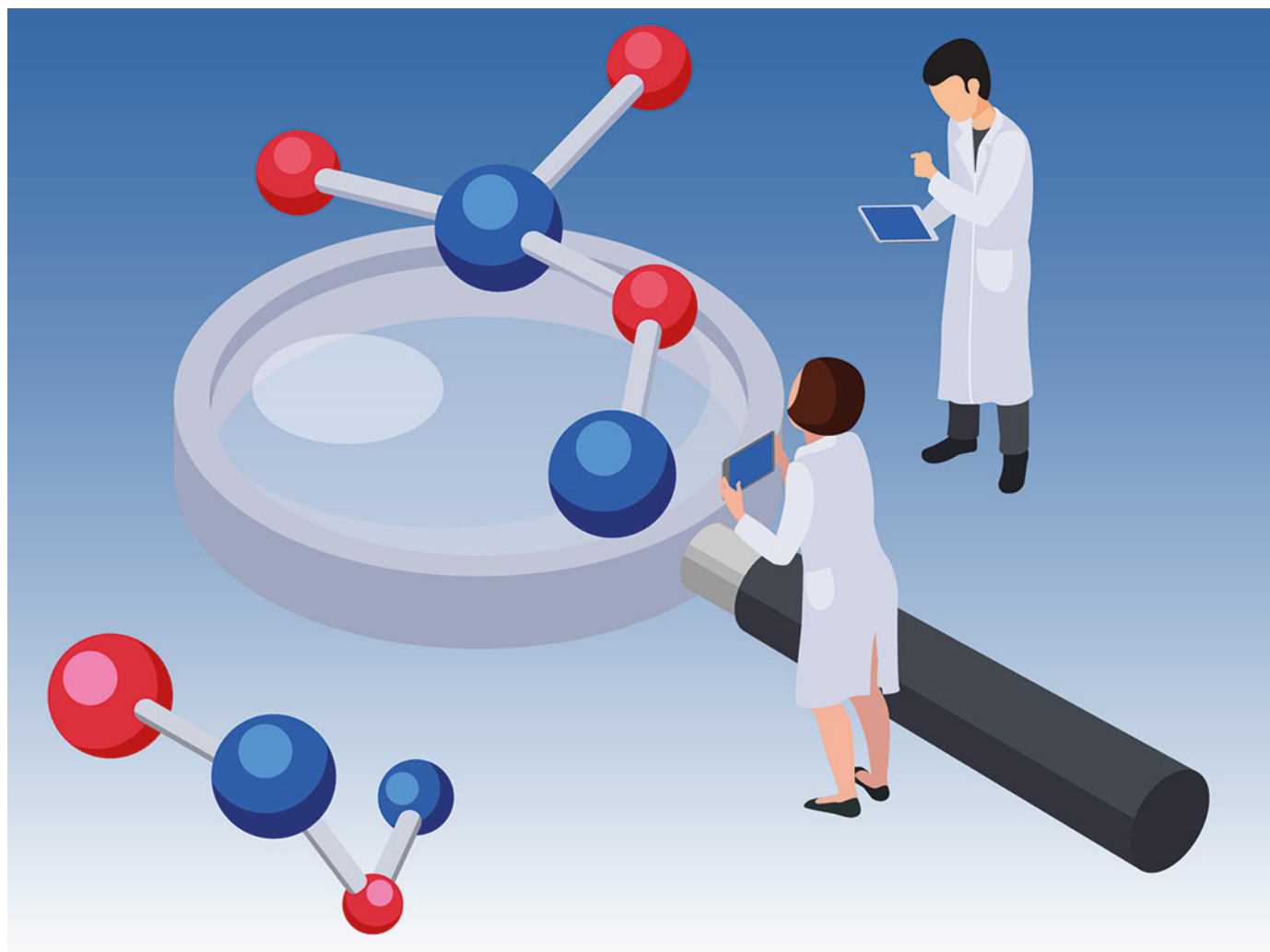




Dra. Mª Esther de la Calle de la Villa
FEA en Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid



La Tirzepatida

Ampliando el espectro del tratamiento de la Diabetes Tipo 2

La diabetes es una enfermedad crónica y progresiva cuya prevalencia está aumentando de forma preocupante en los últimos años. Así lo demuestra la Federación Internacional de Diabetes por medio de la 10ª edición del Atlas de la Diabetes donde se estima que en torno al 10.5% de la población mundial de entre 20 y 79 años tiene diabetes, siendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la forma más común. Desafortunadamente, se prevé un aumento al 11.3% para 2030 y al 12.2% para 2045¹. Estos datos ponen de manifiesto la expansión indiscutible de esta enfermedad que ya es considerada por algunos autores una de las pandemias del siglo XXI junto con la obesidad. Por tanto, las estrategias de prevención y su adecuado abordaje terapéutico deben considerarse herramientas indispensables para mejorar la salud de nuestra población.

En los últimos años, se ha producido una auténtica revolución en el tratamiento de la DM2 debido a la aparición de nuevos grupos farmacológicos como los análogos del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) que surgieron como una atractiva opción terapéutica por su perfil de acción. Son fármacos basados en el “efecto incretina” (*intestinal secretion of insulin*) el cual supone alrededor del 50-65% de la secreción de insulina que se observa tras la ingesta que es más potente que la que se produce tras la administración intravenosa de glucosa²⁻³. Este efecto es llevado a cabo por dos hormonas de la familia de las incretinas liberadas por células intestinales en respuesta a la ingesta de alimentos: GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) y GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*)³⁻⁴. Ejercen su acción sobre la célula β pancreática estimulando la secreción de insulina de manera dependiente de glucosa por lo que juegan un papel fundamental en el control de la glucemia tras la ingesta³.

En individuos sanos se cree que GIP es el principal responsable de este efecto siendo sus niveles unos cuatro veces más elevados que los del GLP-1²⁻⁶. En la DM2 en cambio el “efecto incretina” está disminuido, o incluso ausente, en gran parte por la pérdida de función de GIP, siendo ésta una de las razones por las que en el pasado no se consideró como diana terapéutica³⁻⁶. Sin embargo, la acción del GLP-1, disminuida también en la DM2, podía ser restaurada, al menos parcialmente, tras su administración exógena lo que centró las investigaciones en el desarrollo de los arGLP-1³⁻⁶. A pesar de los múltiples beneficios que ofrecen, muchos pacientes fracasan a la hora de alcanzar un óptimo control metabólico estando lejos aún de los resultados alcanzados con la cirugía metabólica.

Gracias al incesante avance de la ciencia se están investigando nuevas moléculas que podrían revolucionar nuevamente el manejo de la DM2 y proporcionar una eficacia superior a los arGLP-1. Cabe destacar el interés resurgido en los últimos años sobre el posible potencial terapéutico de GIP apareciendo hipótesis sobre el beneficio de combinar los efectos de ambas hormonas⁴⁻⁵.

¿QUÉ ES TIRZEPATIDA?

Tirzepatida es un fármaco actualmente en

investigación. Se une con efecto positivo a los receptores de GIP y GLP-1 por eso es conocido como agonista dual GIPR/GLP1-R⁶. Dado que integra las acciones de ambas incretinas (GIP y GLP-1) en una única molécula, es definida por algunos autores como “twincretina”. Su estructura está basada en la del GIP original cuya unión a la albúmina prolonga su vida media hasta 5 días permitiendo su administración semanal vía subcutánea⁴⁻⁶.

El programa SURPASS está formado por varios ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia y seguridad de este fármaco en DM2⁶. Las dosis utilizadas son 5, 10 y 15 mg empleando una escalada progresiva de dosis para optimizar su tolerancia⁶. Hasta la fecha, los datos publicados son prometedores:

A. Mejora el control glucémico y favorece la pérdida de peso

Tirzepatida, en comparación con placebo, dulaglutida 1.5 mg (en estudios iniciales) o semaglutida 1mg (arGLP1 más potente comercializado hasta la fecha en España) e insulina degludec y glargina, ha demostrado ser seguro y eficaz alcanzando mejoras significativas dependientes de la dosis en cuanto a control glucémico y pérdida de peso⁷⁻¹¹ en individuos con DM2, incluso de larga evolución¹¹ y alto riesgo cardiovascular¹⁰. Estos beneficios podrían mantenerse más allá de las 52 semanas de tratamiento¹⁰. Además, una alta proporción de individuos alcanza de forma significativa los objetivos propuestos por sociedades científicas como la ADA (American Diabetes Association) en cuanto a control glucémico (hemoglobina glicosilada o HbA1c <7%) y pérdida de peso ($\geq 5\%$) obteniendo resultados nada despreciables para objetivos más ambiciosos⁷⁻¹¹.

SURPASS-2 es un estudio que incluye adultos con DM2 en tratamiento con metformina donde se comparaba tirzepatida con semaglutida 1 mg semanal. Las dosis de 10 y 15 mg mostraron un descenso significativo de la HbA1c (-2.37% y -2.46% vs -1.86%, respectivamente) y una pérdida de peso de casi el doble con la dosis de 15 mg (12.4 Kg vs 5.7 Kg). Cabe destacar que uno de cada dos pacientes alcanzó, con la dosis más alta, una HbA1c similar a la de personas sin DM2 (HbA1c <5.7%)⁸.

En el momento actual hay estudios publicados con dosis mayores de dulaglutida y sema- ➤

**EN LOS ÚLTIMOS
AÑOS, SE HA
PRODUCIDO
UNA AUTÉNTICA
REVOLUCIÓN
EN EL TRATAMIENTO
DE LA DM2 DEBIDO
A LA APARICIÓN
DE NUEVOS GRUPOS
FARMACOLÓGICOS
COMO LOS ANÁLOGOS
DEL RECEPTOR
DEL PÉPTIDO SIMILAR
AL GLUCAGÓN-1
(ARGLP-1) QUE
SURGIERON COMO
UNA ATRACTIVA
OPCIÓN TERAPÉUTICA
POR SU PERFIL
DE ACCIÓN**

**TIRZEPATIDA
ES UN FÁRMACO
NOVEDOSO TODAVÍA
EN INVESTIGACIÓN
QUE ABRE
UNA NUEVA VÍA
EN EL TRATAMIENTO
DE LA DM2
AL INCORPORAR
LOS EFECTOS DE GIP
EN SU MECANISMO
DE ACCIÓN JUNTO
A LOS DE GLP1.**



» glutida que han mostrado beneficios frente a las dosis que empleamos actualmente. Podría ser interesante valorar, en un futuro, la posibilidad de comparar tirzepatida con las dosis más altas de estos dos arGLP-1.

La reducción de la glucosa en ayunas alcanzada fue mayor en comparación con placebo y semaglutida⁷⁻⁸. Sin embargo, no hubo diferencias con insulina degludec o glargina, lo que sugiere que la mejoría del control glucémico podría atribuirse en mayor medida a su acción sobre la glucemia tras la ingesta⁹⁻¹⁰.

Los efectos por los cuales tirzepatida logra alcanzar estos beneficios podrían estar en relación con el efecto incretina, la reducción

de la secreción de glucagón, la mejoría de la sensibilidad a la insulina explicada no solo por la pérdida de peso y la disminución del apetito, esto último probablemente al actuar a nivel cerebral¹⁰. A pesar de ello, son necesarios más estudios que aclaren el verdadero mecanismo de acción de tirzepatida y la contribución del efecto GIP.

B. Tiene efectos favorables sobre otros factores de riesgo cardiovascular

Incluso en poblaciones en las que el uso de antihipertensivos e hipolipemiantes era elevado (93% y 82%, respectivamente)¹⁰ tirzepatida tuvo un impacto positivo sobre la tensión arterial y los lípidos además de reducir la circunferencia abdominal⁷⁻¹¹. La mejoría en el perfil lipídico, mayor que la observada con »

» otros arGLP1, podría explicarse no sólo por la mejoría en el peso sino también porque su unión a los receptores del GIP podría tener beneficios sobre el metabolismo lipídico y el tejido adiposo⁸.

C. Mejora los biomarcadores de la esteatohepatitis no alcohólica:

La DM2 y la obesidad aumentan el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La pérdida de peso reduce la grasa hepática pudiendo alcanzarse la resolución de EHNA con pérdidas de peso mayores o iguales al 10%. Además de mejorar los biomarcadores de la EHNA¹², en un subestudio tirzepatida alcanza reducciones mayores del contenido de grasa hepática en comparación con insulina degludec. El estudio SYNERGY-NASH nos aportará más información sobre el potencial terapéutico de tirzepatide en esta patología.

D. Seguridad:

Los resultados del SURPASS-4 que incluye sujetos con DM2 de los que al menos el 87% tenía historia de enfermedad cardiovascular sugieren que, frente a insulina glargina, tirzepatida no aumen-

ta el riesgo cardiovascular lo que va en consonancia con los beneficios comentados¹⁰. Sin embargo, no será hasta la finalización del SURPASS-CVOT cuando tengamos más información sobre sus resultados cardiovasculares.

A pesar de que la tolerancia a tirzepatida mejoró tras una escalada de dosis más gradual, los abandonos del tratamiento por efectos adversos no graves, principalmente gastrointestinales, continuaron siendo mayores en los grupos con las dosis más elevadas (7-11%)⁷⁻¹¹

Sus efectos secundarios más frecuentes fueron los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y la pérdida de apetito. La mayoría de ellos fueron transitorios, durante la escalada de dosis, de intensidad leve-moderada y dependientes de la dosis; un perfil comparable con otros arGLP1⁷⁻¹¹. No hubo un mayor riesgo de hipoglucemias, las reacciones locales en el lugar de inyección fueron escasas y no graves, los episodios de pancreatitis y colelitiasis se evidenciaron con una frecuencia $\leq 1\%$ ⁹⁻¹⁰ sin aumentar el riesgo de retinopatía diabética. Como en otros

estudios con arGLP1 existe un discreto aumento de la frecuencia cardiaca sin que se haya demostrado un mayor riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

Tirzepatida es un fármaco novedoso todavía en investigación que abre una nueva vía en el tratamiento de la DM2 al incorporar los efectos de GIP en su mecanismo de acción junto a los de GLP1.

Debido a los beneficios previamente comentados podría suponer, en un futuro no muy lejano, una nueva revolución en el abordaje terapéutico de la DM2 como lo fueron en su día los arGLP1, quedando a la espera de los estudios en obesidad (SURMOUNT) y EHNA (SYNERGY-NASH) donde podría también despuntar en comparación con el resto de fármacos ya estudiados.

Quizá estamos más cerca de encontrar un tratamiento farmacológico que permita aproximarnos a los resultados objetivos con la cirugía metabólica. **D**

BIBLIOGRAFÍA:

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2021. 10a ed. Berkeley Communications. ISBN: 978-2-930229-98-0. www.diabetesatlas.org
2. Nauck MA, Quast DR, Wefwrs W. The evolving story of incretins (GIP and GLP1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl.3):5-29. DOI: 10.1111/dom.14496
3. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):525-36
4. Coskun T, Sloop KW et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Molecular Metabolism* 2018;18:3-14
5. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392: 2180-93.
6. Juan P Frías (2020) Tirzepatide: a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dual agonist in development for the treatment of type 2 diabetes, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2020;15(6):379-394 DOI: 10.1080/17446651.2020.1830759
7. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Landó L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:143-55
8. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385:6
9. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frías JP, Fernández Landó L et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:583-98.
10. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al. Tirzepatide versus insuline glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomized, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:1811-24.
11. Dahl D, Oninshi Y, Norwood P et al. Effect os Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to titrated Insulin Glargine on Glucemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. The SURPASS-5 Ramdomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.
12. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP- 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1352-1355
13. Pirro V, Roth KD, Lin Y, Willency JA Milligan PL, Wilson J et al. Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GIP-1 RA on lipid and metabolite profiles in subjects with type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(2): 363-378.