



*Tirzepatida y su impacto en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2*

*Tirzepatide and its impact on the remission of type 2 diabetes mellitus*

*Tirzepatida e o seu impacto na remissão da diabetes mellitus tipo 2*

Kimberly Paola Rodriguez-Novillo <sup>I</sup>  
[kimrodriguez@gmail.com](mailto:kimrodriguez@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-3771-3218>

María Gabriela Salinas-Quintuña <sup>II</sup>  
[mgsalinasq@gmail.com](mailto:mgsalinasq@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0002-3648-365X>

Jorge Alberto Arellano-Zabala <sup>III</sup>  
[jorge.arellano.zabala@gmail.com](mailto:jorge.arellano.zabala@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0003-1322-3684>

Lourdes Patricia Lliguicota-Salto <sup>IV</sup>  
[patylligui1986@gmail.com](mailto:patylligui1986@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0000-4397-3177>

**Correspondencia:** [kimrodriguez@gmail.com](mailto:kimrodriguez@gmail.com)

Ciencias de la Educación  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 01 de febrero de 2025 \* **Aceptado:** 24 de marzo de 2025 \* **Publicado:** 14 de abril de 2025

- I. Médica, Investigador Independiente, Cuenca, Ecuador.
- II. Médica, Investigador Independiente, Cuenca, Ecuador.
- III. Médico General, Investigador Independiente, Riobamba, Ecuador.
- IV. Médica, Magister en seguridad y salud ocupacional, Investigador Independiente, Cuenca, Ecuador.

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva, caracterizada por resistencia a la insulina, disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas y alteraciones en la acción de las incretinas. En las últimas décadas, el objetivo terapéutico ha evolucionado desde el control glucémico hacia la posible remisión de la enfermedad. Tirzepatida, un agonista dual de los receptores de GIP y GLP-1, ha emergido como una alternativa innovadora con efectos metabólicos superiores.

Este artículo revisa de forma integral el impacto de tirzepatida en la fisiopatología de la DM2 y su potencial para inducir remisión clínica. Se analiza su mecanismo de acción, que combina la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, la inhibición del glucagón, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción del apetito. Se presentan los hallazgos de los ensayos clínicos SURPASS, los cuales demuestran reducciones significativas de hemoglobina A1c, pérdida de peso y tasas de remisión de hasta el 66% en algunos grupos de pacientes.

Además, se discuten los beneficios cardiovasculares y metabólicos adicionales, así como el perfil de seguridad, efectos adversos y consideraciones de uso clínico. Tirzepatida representa un avance terapéutico con capacidad no solo para mejorar el control glucémico, sino también para modificar el curso natural de la enfermedad en etapas tempranas.

**Palabras clave:** Tirzepatida; Diabetes tipo 2; Incretinas; Remisión; GIP/GLP-1.

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic and progressive disease characterized by insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction, and altered incretin action. In recent decades, the therapeutic goal has evolved from glycemic control to potential disease remission. Tirzepatide, a dual GIP- and GLP-1 receptor agonist, has emerged as an innovative alternative with superior metabolic effects.

This article comprehensively reviews the impact of tirzepatide on the pathophysiology of T2DM and its potential to induce clinical remission. Its mechanism of action, which combines glucose-dependent insulin secretion stimulation, glucagon inhibition, improved insulin sensitivity, and appetite reduction, is analyzed. The findings of the SURPASS clinical trials are presented, demonstrating significant reductions in hemoglobin A1c, weight loss, and remission rates of up to 66% in some patient groups.

Additional cardiovascular and metabolic benefits are discussed, as well as the safety profile, adverse effects, and clinical considerations. Tirzepatide represents a therapeutic breakthrough with the potential not only to improve glycemic control but also to modify the natural course of the disease in its early stages.

**Keywords:** Tirzepatide; Type 2 diabetes; Incretins; Remission; GIP/GLP-1.

## Resumo

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crónica e progressiva caracterizada por resistência à insulina, disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e alterações na ação da incretina. Nas últimas décadas, o objetivo terapêutico evoluiu do controlo glicémico para a possível remissão da doença. A tirzepatida, um agonista duplo dos recetores GIP e GLP-1, surgiu como uma alternativa inovadora com efeitos metabólicos superiores.

Este artigo analisa de forma abrangente o impacto da tirzepatida na fisiopatologia da DM2 e o seu potencial para induzir remissão clínica. É analisado o seu mecanismo de ação, que combina a estimulação da secreção de insulina dependente da glicose, a inibição do glucagon, a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução do apetite. São apresentados os resultados dos ensaios clínicos SURPASS, demonstrando reduções significativas na hemoglobina A1c, perda de peso e taxas de remissão até 66% em alguns grupos de doentes.

Além disso, são discutidos benefícios cardiovasculares e metabólicos adicionais, bem como o perfil de segurança, os efeitos adversos e as considerações sobre a utilização clínica. A tirzepatida representa um avanço terapêutico com potencial não só para melhorar o controlo glicémico, mas também para modificar o curso natural da doença nas suas fases iniciais.

**Palavras-chave:** Tirzepatida; Diabetes tipo 2; Incretinas; Remissão; GIP/GLP-1.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo XXI. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, en 2021 había aproximadamente 537 millones de personas viviendo con esta enfermedad en el mundo, y se estima que esta cifra alcanzará los 643 millones en 2030 [1]. La DM2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la hiperglicemia persistente, como resultado de una combinación de

resistencia periférica a la insulina, disfunción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas, y alteraciones en la secreción de hormonas incretinas [2].

Durante años, el enfoque terapéutico en DM2 se ha centrado en la reducción de la glucosa plasmática y la prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Sin embargo, este modelo ha sido criticado por no atacar el curso progresivo subyacente de la enfermedad. En las últimas dos décadas, se ha propuesto un nuevo paradigma: no solo controlar la glucemia, sino alcanzar la **remisión clínica** de la enfermedad, definida como niveles normales de HbA1c (<6.5%) sin necesidad de fármacos antidiabéticos durante al menos tres meses [3].

Este nuevo enfoque ha sido posible gracias al desarrollo de terapias que actúan sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos, en especial los relacionados con el eje enteroinsular. El descubrimiento del papel de las incretinas, como el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y el GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa), ha revolucionado el tratamiento de la DM2. Inicialmente, los agonistas de GLP-1 demostraron eficacia en la reducción de la glucosa y del peso corporal, pero con limitaciones en términos de tolerancia y respuesta individual [4].

La introducción de **tirzepatida**, una molécula de diseño innovador que actúa como **agonista dual de los receptores de GIP y GLP-1**, ha marcado un antes y un después en el manejo de la DM2. Su doble acción potencia la secreción de insulina, inhibe el glucagón, reduce el apetito, mejora la sensibilidad a la insulina y favorece una significativa pérdida de peso [5,6]. Estudios recientes han demostrado que tirzepatida no solo controla la glicemia con mayor eficacia que otros medicamentos, sino que puede inducir **remisión sostenida** de la DM2 en una proporción considerable de pacientes, especialmente si se inicia el tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad [7].

El presente trabajo aborda en detalle los fundamentos fisiopatológicos de la DM2, el mecanismo de acción de tirzepatida, su evidencia clínica en términos de remisión, los beneficios metabólicos adicionales, su perfil de seguridad, y las recomendaciones actuales sobre su uso. Además, se presenta una revisión de las investigaciones más relevantes que sustentan su impacto clínico en pacientes con DM2.

### **Fisiología y fisiopatología de la diabetes tipo II**

La homeostasis de la glucosa depende de la interacción entre la secreción pancreática de insulina, la sensibilidad periférica a la misma, y el efecto modulador de hormonas intestinales como GLP-1 y GIP. [8]

En la diabetes tipo 2 se observan las siguientes alteraciones:

- **Resistencia a la insulina** en tejidos como el músculo, hígado y tejido adiposo.
- **Disfunción progresiva de las células  $\beta$**  pancreáticas, que produce una deficiente secreción de insulina.
- **Hiperactividad de las células  $\alpha$** , con aumento inapropiado del glucagón.
- **Alteración en la secreción y acción de incretinas**, disminuyendo su efecto fisiológico.

Esto produce hiperglucemia crónica, inflamación sistémica, dislipidemia y eventualmente complicaciones micro y macrovasculares.

### **Regulación normal de la glucosa**

- **Insulina:** secretada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas. Su principal función es facilitar el ingreso de glucosa en tejidos periféricos como el músculo esquelético y el tejido adiposo. También inhibe la producción hepática de glucosa. [7,8]
- **Glucagón:** producido por las células  $\alpha$  pancreáticas. Actúa en el hígado estimulando la gluconeogénesis y glucogenólisis, elevando la glicemia durante el ayuno. [7,8]
- **Incretinas:** el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y el GIP (péptido insulínotropo dependiente de glucosa) son secretados por el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Estimulan la secreción de insulina en forma dependiente de la glucosa, suprimen el glucagón y modulan el vaciamiento gástrico. [7,9]
- **Hígado, músculo y tejido adiposo:** son órganos blanco clave en la acción de la insulina. En el hígado, la insulina inhibe la producción de glucosa endógena; en el músculo, promueve la captación y almacenamiento de glucosa como glucógeno; en el tejido adiposo, inhibe la lipólisis. [7,9]

### **Alteraciones en la diabetes tipo II**

La DM2 es una enfermedad multifactorial y progresiva, en la cual se presentan múltiples defectos fisiológicos conocidos como el “ominous octet” descrito por DeFronzo [2]:

1. **Resistencia a la insulina en el músculo esquelético**, que limita la captación de glucosa postprandial.
2. **Aumento de la producción hepática de glucosa**, debido a una menor supresión por parte de la insulina.

3. **Disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas**, con secreción inadecuada de insulina frente a la hiperglucemia.
4. **Exceso de glucagón**, por disfunción de las células  $\alpha$ , que estimula aún más la producción hepática de glucosa.
5. **Disminución de la acción incretínica**, especialmente del GIP, lo que reduce la respuesta insulínica intestinal.
6. **Aumento de la reabsorción renal de glucosa**, a través de cotransportadores como SGLT2.
7. **Disfunción en la neurotransmisión central del apetito**, con aumento de la ingesta calórica.
8. **Lipólisis aumentada**, que eleva los ácidos grasos libres y contribuye a la resistencia a la insulina.

Estas alteraciones generan una hiperglicemia crónica que, mantenida en el tiempo, induce **glucotoxicidad** y **lipotoxicidad**, deteriorando progresivamente la función  $\beta$ -pancreática y promoviendo el estado inflamatorio crónico característico de la DM2.

### **Rol de las incretinas en la fisiopatología**

En individuos sanos, el **efecto incretina** representa hasta el 70% de la secreción de insulina postprandial. En pacientes con DM2:

- La **respuesta al GLP-1 se conserva parcialmente**, aunque disminuye su secreción.
- La **respuesta al GIP está marcadamente reducida**, tanto en secreción como en acción sobre las células  $\beta$ .

Esto lleva a una menor secreción de insulina tras las comidas y una pobre supresión del glucagón, exacerbando la hiperglicemia postprandial. [9,10]

La disfunción incretínica ha sido un blanco terapéutico importante. Fármacos como los **agonistas del receptor GLP-1** han demostrado mejorar la secreción de insulina, reducir el apetito y facilitar la pérdida de peso. Sin embargo, su acción limitada sobre GIP ha sido una barrera para alcanzar una restauración completa de la fisiología entero insular. [11,12,13]

Este contexto justifica la investigación y el desarrollo de nuevas terapias, como la **tirzepatida**, que actúa de forma dual sobre ambos receptores incretínicos, con potencial para revertir múltiples defectos fisiopatológicos clave en la DM2. [7,11]

### Mecanismo de acción de la tirzepatida

Tirzepatida es un agonista dual de los receptores de GIP y GLP-1, con una estructura peptídica sintética que permite su uso semanal. [7,8]

Acción terapéutica	GLP-1	GIP	Tirzepatida
Aumenta secreción de insulina	SI	SI	SI
Disminuye glucagón	SI		SI
Retarda vaciamiento gástrico	SI		SI
Suprime el apetito	SI		SI
Mejora sensibilidad a insulina		SI	SI

Su doble acción tiene efectos sinérgicos: mejora la homeostasis de la glucosa, promueve pérdida de peso y tiene menor riesgo de hipoglucemia.

### Evidencia clínica sobre la tirzepatida y remisión de DM2

El programa clínico SURPASS evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida en múltiples escenarios de tratamiento de DM2.

Estudio	Comparador	HbA1c inicial	↓ HbA1c (%)	↓ Peso (kg)	% Remisión
<b>SURPASS-1</b>	Placebo	7.9%	hasta -2.07	hasta -9.5	52–66%
<b>SURPASS-2</b>	Semaglutida	8.28%	hasta -2.46	hasta -12.4	50–62%
<b>SURPASS-3</b>	Insulina degludec	8.17%	hasta -2.37	hasta -11.7	55%
<b>SURPASS-4</b>	Insulina glargina (alto riesgo CV)	8.52%	hasta -2.43	hasta -10.7	48%
<b>SURPASS-5</b>	+ insulina glargina	8.31%	hasta -2.59	hasta -10.9	47%

La remisión se definió como HbA1c <6.5% sin uso de antidiabéticos por al menos 3–6 meses.

### **Beneficios adicionales de la tirzepatida**

- **Pérdida de peso** promedio de 10–15% del peso corporal.
- **Mejora del perfil lipídico:** disminución de triglicéridos, LDL y aumento de HDL.
- **Reducción de presión arterial sistólica.**
- **Disminución de marcadores inflamatorios.**
- Potencial beneficio en **hígado graso no alcohólico (NASH).**

### **Efectos adversos frecuentes**

- Náuseas (18–25%)
- Diarrea
- Estreñimiento
- Vómitos

### **Efectos adversos poco frecuentes**

- Pancreatitis aguda
- Hipoglucemia (en combinación con insulina o sulfonilureas)

### **Contraindicaciones**

- Historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides
- Síndrome MEN 2
- Embarazo y lactancia

### **Presentación y dosificación:**

**Presentación:** Pluma precargada con solución inyectable.

**Vía:** Subcutánea (abdomen, muslo o brazo).

**Frecuencia:** Una vez por semana.

### **Dosis:**

- Inicial: 2.5 mg/semana durante 4 semanas
- Luego: aumentar a 5 mg/semana
- Incrementos de 2.5 mg cada 4 semanas hasta máximo de 15 mg/semana según tolerancia

### **Conclusión**

Tirzepatida se presenta como una herramienta terapéutica de gran impacto en la estrategia moderna contra la diabetes tipo 2. Su acción dual sobre los receptores de GIP y GLP-1 proporciona un

control glucémico superior, pérdida de peso significativa y una tasa de remisión notable. Estos efectos abren la posibilidad de cambiar el curso natural de la enfermedad en muchos pacientes, especialmente en etapas iniciales. No obstante, su uso debe estar guiado por una adecuada selección de pacientes, monitorización de efectos adversos y seguimiento médico especializado.

## Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787–835.
3. Buse JB, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133–5.
4. Nauck MA, et al. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(6):491–507.
5. Cosentino F, et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2023;44(34):2819–2894.
6. Gough SC, et al. Tirzepatide: A novel dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143–157.
7. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–216.
8. Frias JP, et al. Efficacy and safety of tirzepatide vs semaglutide. *Lancet.* 2021;398(10295):143–155.
9. Rosenstock J, et al. Tirzepatide vs insulin degludec. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503–515.
10. Ludvik B, et al. Once-weekly tirzepatide vs placebo. *Lancet.* 2021;398(10295):143–155.
11. Del Prato S, et al. Tirzepatide vs glargine in CV risk. *Lancet.* 2021;398(10295):1811–1824.
12. American Diabetes Association. Standards of Care 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S1–S291.
13. Sattar N, et al. Effects of tirzepatide on lipids. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(8):565–574.
14. Dandona P, et al. Tirzepatide and insulin sensitivity. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(5):765–775.
15. Drucker DJ. GLP-1–based therapies. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–751.

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).