

Tirzepatyd – innowacyjna metoda leczenia cukrzycy i otyłości

Tirzepatide – an innovative treatment for diabetes and obesity

Krystian Żuk^{1,A-F}, Alicja Góral^{2,B-C,F}, Kamila Duszyńska^{2,B,E-F}, Karol Dolepski^{2,C,E-F}, Michał Czachajda^{2,B-C,F}, Agata Kot^{3,C,E-F}

¹ Kliniczny Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Polska

² Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

³ Oddział Geriatrii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Łęcznej, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Żuk K, Góral A, Duszyńska K, Dolepski K, Czachajda, Kot A. Tirzepatyd – innowacyjna metoda leczenia cukrzycy i otyłości. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/205172

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Otyłość dotyka milionów ludzi na świecie i jest podłożem wielu poważnych schorzeń, takich jak cukrzyca typu 2 czy choroby układu krążenia. Niniejszy artykuł miał na celu analizę badań serii SURPASS i SURMOUNT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatytu jako innowacyjnego leku stosowanego w terapii cukrzycy oraz otyłości.

Metody przeglądu. Przeglądu literatury dokonano przy użyciu baz danych PubMed i Google Scholar. Przeanalizowano publikacje z lat 2021–2025, a jako kryteria wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: „tirzepatyd”, „otyłość”, „cukrzyca”, „inkretyny”.

Opis stanu wiedzy. Hormony inkretynowe, takie jak GLP-1 i GIP, odgrywają kluczową rolę w regulacji poziomu cukru we krwi, apetytu i masy ciała. Tirzepatyd, nowatorski lek, łączy działanie obu inkretyn i wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz otyłości. Badania kliniczne serii SURPASS i SURMOUNT potwierdziły, że tirzepatyd redukuje masę ciała i poprawia kontrolę glikemii w porównaniu z placebo, insuliną oraz innymi agonistami GLP-1. Lek ten jest dobrze tolerowany, a jego dodatkowe korzyści obejmują poprawę ciśnienia krwi oraz funkcji nerek i zmniejszenie otłuszczenia wątroby.

Podsumowanie. Otyłość i cukrzyca typu 2 to globalne wyzwania zdrowotne, wymagające skutecznych terapii. Tirzepatyd wykazał w badaniach klinicznych wyższą efektywność niż metody wpisujące się w dotychczasowe standardy leczenia. Lek ten jest bezpieczny (charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa) i zapewnia poprawę parametrów metabolicznych. Konieczne są jednak dalsze badania na większych populacjach, by zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników. Odkrycie to może zrewolucjonizować w przyszłości leczenie chorób metabolicznych.

Słowa kluczowe

cukrzyca, otyłość, tirzepatyd, inkretyny

■ Abstract

Introduction and Objective. Obesity affects millions of people worldwide and underlies many serious conditions, such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. This article aims to analyze SURPASS and SURMOUNT series of studies on the efficacy and safety of tirzepatide as an innovative drug used in the treatment of diabetes and obesity.

Review methods. A literature review was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. Publications from 2021–2025 were analyzed, using the following keywords as search criteria: ‘tirzepatide’, ‘obesity’, ‘diabetes’, and ‘incretins’.

Brief description of the state of knowledge. Incretin hormones, such as GLP-1 and GIP, play a key role in regulating blood sugar levels, appetite, and body weight. Tirzepatide, an innovative drug, combines the action of both incretins and demonstrates high efficacy in treating type 2 diabetes and obesity. Clinical trials of the SURPASS and SURMOUNT series have confirmed that tirzepatide reduces body weight and improves glycaemic control compared to placebo, insulin, and other GLP-1 agonists. This drug is well-tolerated, with additional benefits including improved blood pressure, kidney function, and reduced liver fat.

Summary. Obesity and type 2 diabetes are global health challenges requiring effective therapies. Tirzepatide has demonstrated greater efficacy in clinical trials than the existing treatment standards. The drug is characterized by a favourable safety profile and improvements in metabolic parameters. However, further research on larger populations is necessary to increase the reliability of results. This discovery could revolutionize the treatment of metabolic diseases in the future.

Key words

diabetes mellitus, obesity, tirzepatide, incretines

✉ Adres do korespondencji: Krystian Żuk, Kliniczny Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Polska
E-mail: krystianzuk@gmail.com

Nadesłano: 26.01.2025; zaakceptowano do publikacji: 15.05.2025; publikacja online: 26.05.2025

WPROWADZENIE

Otyłość jest najczęściej występującą chorobą przewlekłą na świecie, dotykającą ok. 650 mln dorosłych. Rozpoznanie stawia się zazwyczaj na podstawie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI), który w przypadku otyłości wynosi ≥ 30 . U osób o BMI w przedziale 30–35 długość życia skraca się o trzy lata, natomiast BMI w zakresie 40–50 nawet o dziesięć lat w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Głównymi przyczynami zgonów osób otyłych są choroby sercowo-naczyniowe oraz cukrzyca typu 2. Patofizjologia otyłości jest złożona i wieloczynnikowa, ponieważ obejmuje aspekty społeczne, psychologiczne, behawioralne, genetyczne oraz metaboliczne. Otyłość rozwija się w wyniku przewagą spożycia energii nad jej wydatkowaniem. Równowaga energetyczna organizmu jest kontrolowana przez ośrodki mózgowe, takie jak podwzgórze, układ mezolimbiczny i kora przedczołowa, które regulują apetyt oraz uczucie sytości. Otyłość wiąże się z licznymi poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi – głównie z nadciśnieniem tętniczym, zespołem wieńcowym czy niewydolnością serca. Szczególnie niebezpieczna jest otyłość typu trzewnego, która stanowi podstawowy element zespołu metabolicznego. Istotną rolę w rozwoju i progresji otyłości odgrywa insulinooporność, czyli zmniejszenie wrażliwości komórek na insulinę, co prowadzi do upośledzenia transportu glukozy do tkanek oraz kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny przez trzustkę. Z insulinoopornością oraz zaburzeniami wydzielania insuliny związana jest cukrzyca typu 2 – złożona choroba, w patogenezie której kluczową rolę odgrywa otyłość. Utrata masy ciała o co najmniej 5% poprawia kontrolę glikemii, insulinooporność i zdrowie metaboliczne, a większa jej redukcja może prowadzić nawet do remisji cukrzycy. Mimo dostępnych leków i terapii wielu pacjentów nie osiąga celów leczenia, co świadczy o potrzebie stosowania skuteczniejszych metod wspierających kontrolę wagi i metabolizmu. Otyłość i cukrzyca to problemy zdrowotne, które wymagają podejścia wieloaspektowego, zarówno w zakresie profilaktyki, jak i leczenia [1–3].

CEL PRACY

Celem pracy jest przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatytu w leczeniu otyłości oraz cukrzycy typu 2 na podstawie wyników badań klinicznych z serii SURPASS oraz SURMOUNT. W artykule tym zwrócono uwagę na rolę tego leku w poprawie kontroli glikemii, w redukcji masy ciała, normalizacji funkcji metabolicznych oraz minimalizacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Dodatkowo omówiono mechanizmy działania tirzepatytu, jego przewagę nad stosowanymi terapiami oraz potencjalne zastosowania w kontekście nowoczesnej medycyny personalizowanej. Praca ma na celu zaprezentowanie przeglądu wyników pionierskich badań SURPASS i SURMOUNT, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia potencjału klinicznego tego innowacyjnego leku.

METODY PRZEGLĄDU

Celem niniejszego przeglądu literatury było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat skuteczności

i bezpieczeństwa tirzepatytu w leczeniu otyłości oraz cukrzycy typu 2, której podstawą są dane z przełomowych badań klinicznych programów SURPASS i SURMOUNT. Przeszukanie literatury wykonano w bazach PubMed oraz Google Scholar. Uwzględniono publikacje z lat 2021–2025 w języku angielskim. Wyszukiwania dokonano przy użyciu haseł: „tirzepatyd”, „inkretyny”, „otyłość”, „cukrzyca”. W analizie uwzględniono badania kliniczne III fazy, analizy wtórne oraz przeglądy systematyczne, które były dostępne w formie pełnego tekstu i spełniały kryteria jakościowe i merytoryczne. Nie brano pod uwagę streszczeń, a także prac w językach innych niż angielski. Ostatecznie wybrano 25 artykułów, które spełniły powyższe kryteria. Przegląd zgromadzonych danych miał charakter narracyjny, a główne informacje z każdego artykułu dodatkowo zestawiono w tabelach.

OPIS STANU WIEDZY

Hormony inkretynowe to peptydy wydzielane przez komórki neuroendokrynne jelit po spożyciu pokarmu, które zwiększają wydzielanie insuliny. Głównymi inkretynami w organizmie człowieka są GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1) i GIP (glukozozależny peptyd insulintropowy). GLP-1 jest produkowany przez komórki L-enteroendokrynne – komórki dystalnej części jelita krętego i okrężnicy. Jego receptory są szeroko rozmieszczone w trzustce (w komórkach α i β), ale także poza tym narządem: w sercu, żołądku, tkance tłuszczowej, nerwie błędnym oraz w różnych obszarach ośrodkowego układu nerwowego. GIP natomiast, produkowany przez komórki K w dwunastnicy i jelicie czczym, działa głównie na komórki β trzustki. Stężenia GLP-1 i GIP w osoczu są bardzo niskie na czczo i wzrastają 15–30 min po spożyciu pokarmu. Ich efekt inkretynowy jest bardzo krótki, ponieważ trwa jedynie 1–2 min po wydzieleniu, a następnie jest inaktywowany przez enzym dipeptydylopeptydazę-4 (DPP-4). Zarówno GLP-1, jak i GIP zmniejszają apetyt, co sprzyja utracie masy ciała. GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka i hamuje wydzielanie glukagonu. GIP dodatkowo zmniejsza wydzielanie kwasu żołądkowego i zwiększa wydzielanie glukagonu w sposób zależny od glukozy u zdrowych osób. Agonizm receptora GIP w adipocytach zwiększa przepływ krwi w tkance tłuszczowej i promuje wychwyt lipidów, co ma korzystny wpływ na homeostazę lipidów. Do tej pory mechanizm działania inkretyn stanowił podstawę do stosowania leków takich jak agonisty receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) w leczeniu nadwagi i otyłości, co sprzyjało także kontroli metabolicznej cukrzycy typu 2, a także inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna i linagliptyna), stosowanych głównie w terapii cukrzycy typu 2 [4–6].

Nowatorskim lekiem, który łączy w sobie działania obu inkretyn, jest tirzepatyd. Jest to pojedynczy peptyd opracowany na bazie sekwencji GIP, który działa jako agonista zarówno receptora GIP, jak i GLP-1. Ma podobne powinowactwo do natywnego GIP i ok. 5 razy słabsze powinowactwo do receptora GLP-1 w porównaniu z natywnym GLP-1. Peptyd ten składa się z 39 aminokwasów, a w swojej strukturze zawiera resztę diacydu tłuszczowego C20. Jego okres półtrwania wynosi ok. 5 dni, co umożliwia jego cotygodniowe podanie podskórne. Badania kliniczne potwierdzają, że tirzepatyd poprawia kontrolę glikemii poprzez poprawę funkcjonowania komórek β i α trzustki oraz zwiększenie wrażliwości na insulinę. Wzmacnia zarówno I, jak i II fazę wydzielania

insuliny po posiłku, zmniejsza poziom glukagonu na czczo i po posiłku, a także redukuje insulinooporność [3, 7]. Tirzepatyd, zależnie od dawki, obniża także poziom apoC-III, co przyczynia się do zmniejszenia stężenia triglicerydów niezależnie od utraty masy ciała [4].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tirzepatydzu zostały szczegółowo zweryfikowane w ramach wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych fazy III, przeprowadzonych pod nazwą SURPASS 1–6, które obejmowały różnorodne populacje pacjentów z cukrzycą typu 2, przy czym analizowano zarówno efekty terapeutyczne, jak i profil bezpieczeństwa leku [8]. Badanie SURPASS-1 miało na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji monoterapii tirzepatydem (którą przeprowadzono poprzez porównanie z grupą placebo) u pacjentów z cukrzycą typu 2 niekontrolowaną odpowiednio dietą i ćwiczeniami. W 40-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III wzięło udział 478 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących tirzepatyd (5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu) albo placebo, a następnie po upływie 40 tygodni wykonywano u nich pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Badanie SURPASS-1 wykazało, że tirzepatyd, podawany raz w tygodniu w dawkach 5 mg, 10 mg lub 15 mg, znacząco poprawia kontrolę glikemii (obniżenie HbA1c o 1,87–2,07%) i redukcję masy ciała (utrata 7,0–9,5 kg w zależności od dawki leku). Ponadto w 87–92% grup badawczych otrzymujących tirzepatyd osiągnięto docelowy poziom HbA1c (< 7,0%; dla porównania – w grupach przyjmujących placebo było to 20%). Nie odnotowano ciężkich przypadków hipoglikemii, a profil bezpieczeństwa był zgodny z innymi agonistami receptorów GLP-1 [9]. Badanie SURPASS-2 służyło porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatydzu (5 mg, 10 mg, 15 mg) oraz semaglutydzu (1 mg) u 1879 pacjentów z cukrzycą typu 2 przez 40 tygodni. Tirzepatyd we wszystkich dawkach obniżał HbA1c (w zakresie od –2,01 do –2,30%) i masę ciała (w zakresie od –7,6 do –11,2 kg) bardziej niż semaglutyd (–1,86% oraz –5,7 kg). Działania niepożądane, głównie łagodne objawy żołądkowo-jelitowe, w obu grupach były porównywalne, a dodatkowo tirzepatyd wykazał większą skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [10]. W ramach badania SURPASS-2 przeprowadzono analizę post hoc w celu porównania tirzepatydzu (5 mg, 10 mg, 15 mg) z semaglutydem (1 mg) u 1879 pacjentów z cukrzycą typu 2, analizując markery funkcji komórek β (HOMA2-B), markery insulinooporności (HOMA2-IR) oraz efekty metaboliczne. Po 40 tygodniach tirzepatyd we wszystkich dawkach skuteczniej niż semaglutyd poprawiał funkcję komórek β trzustki, zmniejszał insulinooporność oraz obniżał poziomy glukagonu i C-peptydu na czczo. Lek ten również silniej redukował HbA1c i masę ciała, niezależnie od początkowej funkcji komórek β i insulinooporności. Wnioski z tego badania również wskazują na wyższą skuteczność tirzepatydzu w porównaniu z semaglutydem [11]. Badanie SURPASS-3 wykonano w celu porównania tirzepatydzu (5 mg, 10 mg, 15 mg) z insuliną degludec u 1437 pacjentów z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną metforminą z lub bez inhibitorów SGLT2. Po 52 tygodniach tirzepatyd skuteczniej niż insulina degludec obniżał HbA1c (od 1,93 do 2,37% vs 1,34%) i masę ciała (od –7,5 do –12,9 kg vs + 2,3 kg). Więcej pacjentów osiągnęło HbA1c < 7% z tirzepatydem (od 82 do 93% vs 61%). Tirzepatyd powodował łagodne działania niepożądane, głównie żołądkowo-jelitowe,

natomiast rzadziej prowadził do hipoglikemii niż insulina [12]. W podbadaniu SURPASS-3 MRI, będącym częścią randomizowanego, otwartego, równoległego badania SURPASS-3, porównano wpływ tirzepatyd i insuliny degludec na zawartość tłuszczu w wątrobie (ang. *liver fat content*, LFC), objętość tłuszczu trzewnego oraz tłuszczu podskórnego jamy brzusznej. Uczestnikami było 296 osób z BMI $\geq$ 25 i wskaźnikiem otłuszczenia wątroby $\geq$ 60, losowo przydzielonych do dwóch grup: pierwszej, stosującej tirzepatyd (5 mg, 10 mg oraz 15 mg) oraz drugiej, przyjmującej insulinę degludec. Po 52 tygodniach redukcja LFC w grupie stosującej tirzepatyd (dawki 10 mg i 15 mg) wyniosła –8,09%, a w grupie przyjmującej insulinę degludec –3,38%. Spadek LFC korelował z redukcją masy ciała i tłuszczu trzewnego. Wyniki te wskazują na dodatkowe korzyści metaboliczne tirzepatydzu [13]. Badanie SURPASS-4 służyło porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatydzu oraz insuliny glargine u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po 52 tygodniach tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg zapewnił większą redukcję HbA1c (od –2,24 do –2,58%) niż insulina glargine (–1,44%). Tirzepatyd wiązał się także z mniejszą częstością wystąpienia hipoglikemii (6–9% vs 19% przy stosowaniu insuliny glargine) i nie zwiększał ryzyka sercowo-naczyniowego [14]. Stosowanie tirzepatydzu może wiązać się z korzyściami w kontekście zdrowia nerek, co udowodniono w analizie post hoc randomizowanego badania klinicznego SURPASS-4. Jak się okazało, lek ten wpływa ochronnie na funkcję nerek (silniej niż insulina glargine), zmniejszając ryzyko nowo występującej makroalbuminurii i spowalniając spadek eGFR, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek – w stadium G3 i wyższym. Korzyści te są niezależne od utraty masy ciała i zmian HbA1c, a efekty są odwracalne po odstawieniu leku [4]. W badaniu SURPASS-5 oceniano tirzepatyd stosowany łącznie z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii. W 40-tygodniowym badaniu 475 uczestników przyjmowało tirzepatyd (5 mg, 10 mg, 15 mg) lub placebo. Lek znacząco obniżył poziom HbA1c (od –2,11 do –2,40% vs –0,86% – taką wartość uzyskano w grupie placebo) i masę ciała (od –5,4 do –8,8 kg vs +1,6 kg w grupie placebo). Większość pacjentów poddanych tej terapii osiągnęła HbA1c < 7% [15]. Badanie kliniczne SURPASS-6 skupiło się na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatydzu oraz insuliny lispro jako terapii wspomagającej przyjmowanie insuliny glargine przez osoby z cukrzycą typu 2. Wzięło w nim udział 1428 dorosłych. Tirzepatyd podawano uczestnikom w trzech dawkach (5 mg, 10 mg, 15 mg) raz w tygodniu, a insulinę lispro trzy razy dziennie. Tirzepatyd okazał się skuteczniejszy niż insulina lispro w obniżaniu HbA1c i masy ciała przy mniejszym ryzyku hipoglikemii. Dodatkowo tirzepatyd skuteczniej obniżał HbA1c (od –1,92 do –2,27% vs –1,13%) i redukował masę ciała (od –6,7 do 11,0 kg vs +3,2 kg). Więcej uczestników osiągnęło HbA1c < 7,0% (68% vs 36%) [16]. Obecnie prowadzone jest badanie SURPASS-CVOT, które porównuje pod względem bezpieczeństwa i skuteczności tirzepatyd z dulaglutydem. Badaniem tym objęto 13 299 pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi. Zostali oni losowo przydzieleni do dwóch grup – pierwszej, której uczestnikom co tydzień wstrzykiwano tirzepatyd (do 15 mg), oraz drugiej, w przypadku której pacjentom w tych samych interwałach wstrzykiwano dulaglutyd (1,5 mg). Głównym celem badania jest analiza czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań klinicznych SURPASS [9, 10, 12, 14–16, 18]

SURPASS-1		
Komparator: Placebo		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Brak		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-1,87	-7,0
Tirzepatyd 10 mg	-1,89	-7,8
Tirzepatyd 15 mg	-2,07	-9,5
Placebo	+0,04	-0,7
SURPASS-2		
Komparator: Semaglutyd		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Metformina		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-2,01	-7,6
Tirzepatyd 10 mg	-2,24	-9,3
Tirzepatyd 15 mg	-2,30	-11,2
Semaglutyd	-1,86	-5,7
SURPASS-3		
Komparator: Insulina degludec		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Metformina ± inhibitor SGLT2		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-1,93	-7,5
Tirzepatyd 10 mg	-2,20	-10,7
Tirzepatyd 15 mg	-2,37	-12,9
Insulina degludec	-1,34	+2,3
SURPASS-4		
Komparator: Insulina glargine		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Metformina ± pochodna sulfonylomocznika ± inhibitor SGLT2		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-2,24	-7,1
Tirzepatyd 10 mg	-2,43	-9,5
Tirzepatyd 15 mg	-2,58	-11,7
Insulina glargine	-1,44	+1,9
SURPASS-5		
Komparator: Placebo		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Insulina glargine ± metformina		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-2,11	-5,4
Tirzepatyd 10 mg	-2,40	-7,5
Tirzepatyd 15 mg	-2,34	-8,8
Placebo	-0,86	+1,6
SURPASS-6		
Komparator: Insulina lispro		
Dodatkowe leczenie przeciwcukrzycowe: Insulina glargine ± metformina		
Substancja	HbA1c (%)	Zmiana masy ciała (kg)
Tirzepatyd 5 mg	-1,92	-6,7
Tirzepatyd 10 mg	-2,15	-9,2
Tirzepatyd 15 mg	-2,27	-11,0
Insulina lispro	-1,13	+3,2

MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*), takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego czy udar niedokrwieny. Wyniki badania, które jest w toku, dostarczą ostatecznych danych na temat przewagi tirzepatyd nad dulaglutydem pod względem korzyści sercowo-naczyniowych [17].

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań klinicznych SURMOUNT [20–23, 25]

SURMOUNT-1	
Komparator: Placebo	
Substancja	Zmiana masy ciała (%)
Tirzepatyd 5 mg	-15,0
Tirzepatyd 10 mg	-19,5
Tirzepatyd 15 mg	-20,9
Placebo	-3,1
SURMOUNT-2	
Komparator: Placebo	
Substancja	Zmiana masy ciała (%)
Tirzepatyd 10 mg	-12,8
Tirzepatyd 15 mg	-14,7
Placebo	-3,3
SURMOUNT-3	
Komparator: Placebo	
Substancja	Zmiana masy ciała (%)
Tirzepatyd w maksymalnej tolerowanej dawce	-18,4
Placebo	-3,1
SURMOUNT-4	
Komparator: Placebo	
Substancja	Zmiana masy ciała (%)
Tirzepatyd w maksymalnej tolerowanej dawce	-20,9
Placebo	-2,4

Inny program badawczy, o nazwie SURMOUNT, został zaprojektowany w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatyd jako uzupełnienia interwencji związanej ze stylem życia (dokonanej dzięki porównaniu z grupą placebo), w kontekście długoterminowej kontroli masy ciała u osób dorosłych z BMI ≥ 27 , zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez niej [19]. Badanie SURMOUNT-1 weryfikowało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tirzepatyd u dorosłych z otyłością lub nadwagą bez cukrzycy. W badaniu, które trwało 72 tygodnie, udział wzięło 2539 osób, które losowo przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymywała raz w tygodniu tirzepatyd (5 mg, 10 mg, 15 mg), a druga placebo. Terapia obejmowała również interwencje dotyczące stylu życia, takie jak dieta o obniżonej kaloryczności i zwiększona aktywność fizyczna. spowodował znaczącą i trwałą redukcję masy ciała u dorosłych z otyłością lub nadwagą bez cukrzycy, w porównaniu z placebo. Średnia redukcja masy ciała w grupie przyjmującej tirzepatyd wyniosła 18,5%, zaś w grupie placebo 3,1%. Redukcję masy ciała o co najmniej 5% osiągnęło 88% uczestników leczonych tirzepatydem i 35% osób z grupy placebo, a o co najmniej 20% – ok. 50% uczestników przyjmujących tirzepatyd oraz 3% osób z grupy placebo. Lek był generalnie dobrze tolerowany, a większość działań niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego¹. W analizie post hoc badania SURMOUNT-1 wykazano, że 72-tygodniowe leczenie tirzepatydem osób z otyłością lub nadwagą skutkowało znaczącą redukcją ciśnienia krwi: o 6,8 mm Hg (skurczowe) i 4,2 mm Hg (rozkurczowe) – większą niż w grupie placebo. Dodatkowo 58% uczestników leczonych tirzepatydem osiągnęło prawidłowe wartości ciśnienia (w grupie placebo odsetek ten wynosił 35,2%). Redukcja ciśnienia była w dużej mierze związana z utratą masy ciała, a zdarzenia niepożądane związane z niskim ciśnieniem były rzadkie

[20]. Badanie SURMOUNT-2 skupiało się na skuteczności i bezpieczeństwie tirzepatytu w leczeniu otyłości u osób z cukrzycą typu 2. W 72-tygodniowym, randomizowanym badaniu 938 uczestników otrzymywało raz w tygodniu tirzepatyd (10 mg lub 15 mg) lub placebo. Tirzepatyd znacząco redukował masę ciała – średnio o 12,8% (10 mg) i 14,7% (15 mg) w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Większość uczestników leczonych tirzepatydem osiągnęła spadek masy ciała o $\geq 5\%$ [21]. Badanie SURMOUNT-3 przeprowadzono, aby ocenić wpływ tirzepatytu na dalszą redukcję masy ciała po intensywnej interwencji związanej ze zmianą stylu życia u osób z otyłością lub nadwagą z powikłaniami niezwiązanymi z cukrzycą. Udział w nim wzięło 579 dorosłych z BMI ≥ 30 lub ≥ 27 i co najmniej jednym powikłaniem związanym z otyłością. Badanie to wykazało, że tirzepatyd znacząco zwiększa redukcję masy ciała u osób z otyłością lub nadwagą, które wcześniej osiągnęły $\geq 5\%$ spadku wagi dzięki interwencji dotyczącej stylu życia. Po 72 tygodniach średnia dodatkowa redukcja u osób przyjmujących tirzepatyd wyniosła $-18,4\%$ w porównaniu do $-2,5\%$ w grupie placebo, zaś redukcję masy ciała o $\geq 5\%$ osiągnęło 87,5% uczestników stosujących tirzepatyd wobec 16,5% osób z grupy placebo [22]. Badanie SURMOUNT-4 oceniało wpływ kontynuowania kuracji tirzepatydem na utrzymanie redukcji masy ciała u osób z otyłością lub nadwagą. Po 36 tygodniach leczenia tirzepatydem uczestnicy badania zredukowali masę ciała średnio o 20,9%. Przez kolejne 52 tygodnie utrata masy ciała w grupie przyjmującej tirzepatyd utrzymywała się ($-5,5\%$), podczas gdy w grupie placebo waga pacjentów wzrosła o 14%. 89,5% uczestników badania stosujących tirzepatyd utrzymało $\geq 80\%$ początkowej redukcji masy ciała, w porównaniu z 16,6% w grupie placebo. Kontynuowanie leczenia tirzepatydem pozwalało utrzymać, a nawet zwiększyć redukcję masy ciała [23]. Innym schorzeniem, w leczeniu którego tirzepatyd wykazuje potencjalne korzyści, jest obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnea*, OSA). Charakteryzuje się ono zaburzeniami oddychania podczas snu i wiąże z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia tego schorzenia jest nadmierna masa ciała, dlatego tirzepatyd jako lek wspomagający utratę wagi i kontrolę metaboliczną może być opcją terapeutyczną w OSA. W celu potwierdzenia tej tezy przeprowadzono badanie SURMOUNT-OSA, które oceniło skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tirzepatytu w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego OSA u osób z otyłością. Zaprojektowano dwa randomizowane badania III fazy: jedno dla pacjentów, którzy nie są poddani terapii CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*, stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), drugie dla pacjentów stosujących CPAP. Ich uczestnicy otrzymywali przez 52 tygodnie tirzepatyd (10 mg lub 15 mg) lub placebo. Głównym celem badania było zmniejszenie wskaźnika bezdechu AHI (ang. *apnea-hypopnea index* – średnia liczba epizodów bezdechu na godzinę), a celami drugorzędowymi – osiągnięcie właściwej masy ciała, przeciwdziałanie niedotlenieniu, zapewnienie odpowiedniego stężenia hsCRP, ciśnienia skurczowego i jakości snu. Wyniki wskazują na potencjał kuracji tirzepatydem jako skutecznego leczenia tej grupy pacjentów, ponieważ lek ten znacząco zmniejszył AHI, zredukował masę ciała oraz poprawił inne kluczowe parametry (co ujawniło porównanie z wynikami uzyskanymi w grupie placebo) [24].

PODSUMOWANIE

Otyłość i cukrzyca typu 2 to globalne wyzwania zdrowotne o poważnych konsekwencjach metabolicznych i sercowo-naczyniowych. W odpowiedzi na rosnącą skalę problemu medycyna rozwija innowacyjne terapie, a jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań jest tirzepatyd – agonista receptorów GLP-1 i GIP. Badania kliniczne serii SURPASS wykazały, że tirzepatyd przewyższa pod względem efektywności dotychczasowe standardowe terapie, takie jak terapia semaglutylem, insuliną degludec czy insuliną glargine. Udowodniono jego zdolność do istotnego obniżania poziomu hemoglobiny glikowanej i masy ciała, co potwierdza jego skuteczność w leczeniu zarówno cukrzycy typu 2, jak i otyłości. Profil bezpieczeństwa leku uznano za korzystny, z łagodnymi działaniami niepożądanymi, głównie ze strony przewodu pokarmowego, oraz z minimalnym ryzykiem hipoglikemii. Dodatkowym potwierdzeniem wszechstronnego działania tirzepatytu są wyniki badań serii SURMOUNT, skoncentrowanych na leczeniu otyłości. Wykazano, że tirzepatyd znacząco redukuje masę ciała u pacjentów z otyłością, a także współistniejącą cukrzycą typu 2 lub niezależnie od jej występowania. Wyniki wskazują również na jego korzystny wpływ na inne parametry metaboliczne, takie jak ciśnienie krwi, poziom lipidów oraz zawartość tłuszczu w wątrobie. Najważniejsze jest dalsze zgłębianie mechanizmów działania tego leku dzięki badaniom na jeszcze większych i bardziej zróżnicowanych populacjach, aby uzyskać wiarygodne wyniki. Istotne jest przeprowadzenie kolejnych eksperymentów, aby zidentyfikować wszystkie działania niepożądane leku i maksymalnie je zminimalizować, co przyczyni się do zwiększenia efektywności leczenia pacjentów. Tirzepatyd otwiera nowe możliwości w leczeniu chorób metabolicznych, stanowiąc wszechstronne narzędzie terapeutyczne, które może przekształcić standardy opieki nad pacjentami z cukrzycą typu 2 i otyłością. Jego wyjątkowy mechanizm działania i skuteczność wskazują na kluczową rolę inkretyn w przyszłych strategiach terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2206038>
2. Corrao S, Pollicino C, Maggio D, et al. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/FEN-DO.2024.1402583>
3. De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022;25(1):3. <https://doi.org/10.1111/DOM.14831>
4. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, et al. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;16(5):797. <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFAC274>
5. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/S12933-021-01412-5/FIGURES/1>
6. Chen SY, Kong XQ, Zhang KF, et al. DPP4 as a Potential Candidate in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:5457–5469. <https://doi.org/10.2147/JIR.S380285>
7. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):169. <https://doi.org/10.1186/S12933-022-01604-7>

8. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23). <https://doi.org/10.3390/IJMS232314631>
9. 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* (London, England). 2021;398(10295):143–155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)
10. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2107519>
11. Frias JP, De Block C, Brown K, et al. Tirzepatide Improved Markers of Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in People With T2D (SURPASS-2). *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(7):1745–1753. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAE038>
12. Ludvik B, Giorgino F, Jódar 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* (London, England). 2021;398(10300):583–598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01443-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01443-4)
13. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):393–406. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00070-5)
14. 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* (London, England). 2021;398(10313):1811–1824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02188-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02188-7)
15. 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. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2022.0078>
16. Rosenstock J, Frias 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. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.20294>
17. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2024;267:1–11. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2023.09.007>
18. Andraos J, Muhar H, Smith SR. Beyond glycemia: Comparing tirzepatide to GLP-1 analogues. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1089. <https://doi.org/10.1007/S11154-023-09825-1>
19. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity* (Silver Spring). 2023;31(1):96–110. <https://doi.org/10.1002/OBY.23612>
20. Krumholz HM, De Lemos JA, Sattar N, et al. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart.* 2024;110(19). <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2024-324170>
21. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2023;402(10402):613–626. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
22. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909–2918. <https://doi.org/10.1038/S41591-023-02597-W>
23. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(1):38–48. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.24945>
24. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024;391(13). <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2404881>
25. Rubino DM, Pedersen SD, Connery L, et al. Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes Obes Metab.* Published online 2025. <https://doi.org/10.1111/DOM.16176>