

# Tirzepatid – duálny inkretínový agonista v manažmente diabetes mellitus 2. typu: prehľad dôkazov zo štúdií SURPASS

## Tirzepatide – a dual incretin agonist in the management of type 2 diabetes mellitus: a review of evidence from the SURPASS trials

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

### Súhrn

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je komplexné chronické ochorenie, ktorého liečba si vyžaduje cieleň zásah do viacerých patofyziologických mechanizmov. Tirzepatid je prvým zástupcom novej triedy antidiabetík – duálnych agonistov receptorov pre GLP1 a GIP – ktorý cielene zasahuje do viacerých patofyziologických mechanizmov DM2T. V klinickom programe SURPASS (štúdie fázy 3) preukázal konzistentnú a výraznú účinnosť v znižovaní hladiny HbA<sub>1c</sub> naprieč rôznymi populáciami pacientov. Pri dávkach 5, 10 a 15 mg v jednotlivých štúdiách SURPASS dosahovalo zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> o -1,87 až -2,58 %, pričom 81–92 % pacientov dosiahlo cieľovú hodnotu < 7 % a až 46 % dosiahlo normoglykémiu (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %). Významné boli aj účinky na telesnú hmotnosť – úbytok sa pohyboval v rozmedzí 7–13 kg, pričom 15–36 % pacientov dosiahlo ≥ 15 % redukciu hmotnosti. Tento účinok bol prítomný aj u pacientov liečených súbežne bazálnym inzulínom, bez náznakov dosiahnutia plateau po 40–52 týždňoch liečby. Tirzepatid sa zároveň spájal s priaznivým účinkom na lipidový profil (pokles TAG, VLDL, LDL, vzostup HDL) a s významným zlepšením markerov inzulínovej senzitivity a funkcie B-buniiek. Bezpečnostný profil bol priaznivý – výskyt hypoglykémie bol nízky a najčastejšími nežiaducimi účinkami boli mierne gastrointestinálne ťažkosti. V porovnaní so štandardnými liečbami (semaglutid 1 mg, inzulín degludek a glargín) tirzepatid preukázal nielen noninferioritu, ale aj klinicky významnú superioritu vo väčšine sledovaných parametrov. Kombinácia silného glykemického efektu, redukcie telesnej hmotnosti, priaznivého lipidového profilu a nízkeho rizika hypoglykémie robí z tirzepatidu sľubnú terapeutickú možnosť, ktorá môže viesť nielen k zlepšeniu metabolickej kompenzácie, ale aj k regresii DM2T vo vybranej skupine pacientov. Tieto poznatky podnecujú ďalší výskum zameraný na dlhodobé udržanie metabolickej remisie a kardiovaskulárne prínosy duálneho inkretínového agonizmu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov – HbA<sub>1c</sub> – hypoglykémia – lipidový profil – metabolická remisia – SURPASS – telesná hmotnosť – tirzepatid

### Summary

Type 2 diabetes mellitus (2TDM) is a complex chronic disease whose treatment requires targeted intervention in multiple pathophysiological mechanisms. Tirzepatide is the first representative of a new class of antidiabetic drugs – dual agonists of receptors for GLP-1 and GIP – that target multiple pathophysiological mechanisms of 2TDM. In the SURPASS clinical program (Phase 3 trial), it demonstrated consistent and significant efficacy in reducing HbA<sub>1c</sub> levels across different patient populations. At doses of 5, 10, and 15 mg in the individual SURPASS studies, HbA<sub>1c</sub> reductions ranged from -1.87 to -2.58%, with 81–92% of patients achieving a target < 7% and up to 46% achieving normoglycemia (HbA<sub>1c</sub> < 5.7%). Effects on body weight were also significant, with weight loss ranging from 7–13 kg, with 15–36% of patients achieving ≥ 15 % weight reduction. This effect was also present in patients treated with concomitant basal insulin, with no indication of reaching a plateau after 40–52 weeks of treatment. Tirzepatide was also associated with a beneficial effect on lipid profile (decrease in TAG, VLDL, LDL, increase in HDL) and with a significant improvement in markers of insulin sensitivity and beta-cell function. The safety profile was favorable – hypoglycemia was low and the most common adverse effects were mild gastrointestinal symptoms. Compared to standard treatments (semaglutin 1 mg, insulin degludec and glargine) tirzepatide demonstrated not only non-inferiority, but also clinically significant superiority in most of the studied parameters. The combination of a strong glycaemic effect, weight reduction, favorable lipid profile and low risk of hypoglycemia makes tirzepatide a promising therapeutic option, which may lead not only to improvement of metabolic compensation, but also to regression of 2TDM in the selected patient group. These findings encourage further research aimed at long-term maintenance of metabolic remission and cardiovascular benefits of dual incretin agonism.

rise in HDL) and with significant improvement in markers of insulin sensitivity and beta-cell function. The safety profile was favourable – the incidence of hypoglycemia was low and the most common adverse events were mild gastrointestinal upset. In comparison with standard treatments (semaglutide 1 mg, insulin degludec and glargine), tirzepatide demonstrated not only non-inferiority but also clinically significant superiority in most of the parameters studied. The combination of a potent glycemic effect, weight reduction, favorable lipid profile, and low risk of hypoglycemia makes tirzepatide a promising therapeutic option that may lead not only to improved metabolic compensation but also to regression of 2TDM in a selected group of patients. These findings encourage further research focused on long-term maintenance of metabolic remission and the cardiovascular benefits of dual incretin agonism.

**Keywords:** body weight – dual agonists of receptors for GLP-1 and GIP – HbA<sub>1c</sub> – hypoglycemia – lipid profile – metabolic remission – SURPASS –tirzepatide – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 17. 4. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 30. 4. 2025

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predstavuje chronické, progresívne ochorenie s multifaktoriálnym patofyziologickým základom. Zahŕňa inzulínovú rezistenciu, dysfunkciu beta-buniek pankreasu, nadmernú produkciu glukagónu a zníženie účinnosť inkretínov [1]. Liečba si vyžaduje individualizovaný prístup s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kontrolu, minimalizovať riziko hypoglykémie a zabezpečiť priaznivý vplyv na hmotnosť, kardiovaskulárne (KV) zdravie a kvalitu života.

Agonisty GLP1 (glukagónu podobný peptid 1) receptorov (GLP1-RA) sa etablovali ako preferovaná prvotná injekčná liečba pred bazálnym inzulínom. Znižujú HbA<sub>1c</sub>, napomáhajú redukcii telesnej hmotnosti, nezvyšujú riziko hypoglykémie a majú antiaterosklerotické účinky. Avšak ich účinnosť je čiastočne obmedzená gastrointestinálnou intoleranciou a individuálnou variabilitou v odpovedi na liečbu.

Novšie dôkazy však poukazujú na potenciálne výhody duálneho agonizmu receptorov GLP1 a GIP (glukózo-dependenčný inzulínotropný polypeptid), čo viedlo k vývoju liečiva **tirzepatid** – prvého predstaviteľa tejto novej terapeutickedy triedy [1,2].

## Mechanizmus účinku tirzepatidu

Tirzepatid je syntetický peptid tvorený 39 aminokyselinami so sekvenciou odvodenou od GIP, modifikovaný o lipidový reťazec (C<sub>2</sub>O), čo zabezpečuje predĺžený polčas (približne 5 dní) a umožňuje týždenné podávanie subkutánne [2]. Pôsobí ako duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov, čo prináša synergický účinok na viaceré metabolické ciele. Zvyšuje glukózo-dependenčnú sekreciu inzulínu, inhibuje glukagón počas hyperglykémie a stimuluje ho počas normoglykémie a hypoglykémie. Vďaka expresii GIP-receptorov v tukovom

tkanive ovplyvňuje inzulínovú senzitivitu, lipidový metabolizmus a energetickú homeostázu. Obe zložky agonizmu tiež pôsobia na centrum sýtosti v hypotalame, čím prispievajú k redukcii telesnej hmotnosti [1,2].

## Klinické dôkazy – séria štúdií SURPASS

Štúdia **SURPASS-1** (fáza 3, 2020), ktorá zahŕňala 705 pacientov s DM2T, porovnávala glykemický efekt a bezpečnosť tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v 3 dávkach (5, 10 a 15 mg) s placebom. Pacienti neboli predtým liečení injekčnými anti diabeticami, a tak išlo o populáciu na začiatku eskalácie liečby.

Primárnym cieľom štúdie bolo zníženie HbA<sub>1c</sub>, sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmenu telesnej hmotnosti, glykémie na lačno a postprandiálne a bezpečnosť a toleranciu lieku.

Výsledky v 40. týždni ukázali, že liečba tirzepatidom viedla k signifikantnému zníženiu hladiny HbA<sub>1c</sub> pri všetkých dávkach – tab. 1. Pokles hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa pohyboval v rozmedzí –1,87 % až –2,07 %, zatiaľ čo v skupine s placebom došlo k nárastu hodnoty HbA<sub>1c</sub> o 0,4 %. Väčšina pacientov dosiahla cieľové hodnoty glykemickedy kontroly: 87–92 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, 81–86 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % a 31–52 % pacientov dosiahlo normoglykémiiu (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %). V porovnaní s placebom boli tieto výsledky výrazne priaznivejšie (20 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, 10 % dosiahlo < 6,5 % a iba 1 % dosiahlo normoglykémiiu). Tirzepatid zároveň viedol k signifikantnému zníženiu glykémie na lačno a postprandiálne.

Okrem glykemickedy kontroly bol zaznamenaný aj výrazný pokles telesnej **hmotnosti** – priemerný úbytok predstavoval 7,0 až 9,5 kg v závislosti od dávky, pričom v skupine s placebom došlo iba k poklesu o 0,7 kg

(graf 1). Až 67–78 % pacientov dosiahlo pokles telesnej hmotnosti o  $\geq 5$  %, 31–47 % o  $\geq 10$  % a 13–27 % o  $\geq 15$  %. Pokles hmotnosti bol progresívny a závislý od dávky, bez náznaku dosiahnutia plateau po 40 týždňoch.

Z hľadiska bezpečnosti a tolerancie bol tirzepatid porovnateľný s GLP1-RA. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli nauzea, hnačka a vracanie, prevažne mierneho charakteru a častejšie na začiatku liečby. Nebol zaznamenaný výskyt klinicky významnej alebo závažnej hypoglykémie. Pri všetkých 3 dávkach bol zaznamenaný priaznivý vplyv na **lipidový profil** – pokles celkového cholesterolu, triacylglycerolov (TAG) a VLDL; pri dávke 15 mg došlo aj k poklesu hodnôt LDL-cholesterolu (LDL-C) [1].

**SURPASS-2** (fáza 3, 2021) bola 40-týždňová štúdia, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu v dávkach 5, 10 a 15 mg so semaglutidom 1 mg, u 1 879 dospelých pacientov s DM2T liečených metformínom.

Primárnym cieľom štúdie bolo potvrdenie noninferiority tirzepatidu v redukcii  $HbA_{1c}$ , pričom sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmenu telesnej hmotnosti, podiel pacientov dosahujúcich normoglykémiu ( $HbA_{1c} < 5,7$  %) a pokles hmotnosti o  $\geq 15$  %.

Výsledky ukázali, že všetky 3 dávky tirzepatidu viedli k väčšiemu zníženiu hodnoty  $HbA_{1c}$  v porovnaní so semaglutidom – pokles  $HbA_{1c}$  dosiahol  $-2,01$  %,  $-2,24$  % a  $-2,30$  % pre 5, 10 a 15 mg tirzepatidu oproti  $-1,8$  % pri semaglutide (tab, graf 2). Rozdiely boli štatisticky významné a potvrdili nielen noninferioritu, ale aj superioritu tirzepatidu vo všetkých dávkach. Cieľovú hodnotu  $HbA_{1c} < 7,0$  % dosiahlo 82–86 % pacientov liečených tirzepatidom oproti 79 % pacientov v skupine so semaglutidom.

Pri ovplyvnení telesnej **hmotnosti** dosiahol tirzepatid výraznejšie redukcie:  $-7,6$  kg,  $-9,3$  kg a  $-11,2$  kg (v závislosti od dávky) v porovnaní s  $-5,7$  kg pri semaglutide (graf 1, graf 3). Redukcia hmotnosti  $\geq 15$  % bola dosiahnutá u 15–36 % pacientov na tirzepatide oproti 8 % v skupine so semaglutidom. Zaujímavé je, že znižovanie hmotnosti bolo progresívne počas celej štúdie bez náznakov plateau efektu. Tirzepatid tiež umožnil väčšiemu podielu pacientov dosiahnuť normoglykémiu ( $HbA_{1c} < 5,7$  %): 27–46 % v porovnaní s 19 % pri semaglutide. Dôležitým zistením bolo, že tieto výsledky boli dosiahnuté bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Incidencia hypoglykémie bola nízka a porovnateľná medzi skupinami.

Tirzepatid preukázal priaznivý účinok na viaceré parametre **lipidov**, čo dopĺňa jeho komplexný metabolický profil. U pacientov liečených tirzepatidom došlo k výraznejšiemu zníženiu celkového choleste-

rolu a LDL-C v porovnaní so semaglutidom. Súčasne sa pozorovalo zvýšenie hladiny HDL-C a významné zníženie hladiny TAG, pričom tieto účinky boli najvýraznejšie pri najvyššej dávke 15 mg. Zlepšenie lipidového profilu bolo konzistentné pri všetkých dávkach tirzepatidu.

Z pohľadu bezpečnosti bol tirzepatid dobre tolerovaný. Najčastejšie nežiaduce účinky zahŕňali gastrointestinálne ťažkosti, ako sú nauzea, hnačka a vracanie, ktoré boli prevažne mierneho charakteru a vyskytovali sa hlavne na začiatku liečby. Výskyt akútnej pankreatitídy bol nízky a nezávažný (4 prípady v skupine s tirzepatidom vs 3 prípady v skupine so semaglutidom). Medulárny karcinóm štítnej žľazy sa nevyskytol v žiadnej skupine. V oboch skupinách bol pozorovaný mierny vzostup pulzovej frekvencie a pokles systolického aj diastolického krvného tlaku.

SURPASS-2 tak potvrdila, že tirzepatid je nielen minimálne rovnako účinný ako etablovaný GLP1-RA semaglutid, ale že v mnohých ukazovateľoch, najmä v redukcii telesnej hmotnosti a dosiahnutí normoglykémie, ho prevyšuje. Tieto výsledky môžu predstavovať významný klinický benefit najmä pre obéznych pacientov s DM2T, ktorí potrebujú efektívnu a komplexnú metabolickú liečbu [3].

Štúdia **SURPASS-3** (fáza 3, 2021) hodnotila účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu v porovnaní s inzulínom degludek (IDeg) u pacientov s DM2T, u ktorých nedošlo k adekvátnej kontrole glykémie pri liečbe metformínom s/bez bez SGLT2i (inhibitor sodíkovo glukózových transportérov 2).

Cieľom štúdie bolo určiť, či je tirzepatid účinnejší ako bazálny IDeg nielen v znižovaní hladiny  $HbA_{1c}$ , ale aj v ovplyvnení telesnej hmotnosti a iných metabolických parametrov vrátane lipidového profilu.

Do štúdie bolo zaradených 1 437 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu tirzepatidom v dávkach 5, 10 alebo 15 mg 1-krát týždenne, alebo na dennú liečbu IDeg titrovaným podľa štandardného algoritmu. Trvanie štúdie bolo 52 týždňov.

Tirzepatid dosiahol štatisticky významne väčšie zníženie  $HbA_{1c}$  vo všetkých 3 dávkach v porovnaní s IDeg – tab. Priemerné zníženie  $HbA_{1c}$  sa pohybovalo v rozmedzí  $-1,93$  až  $-2,37$  %, pričom najvyššie zníženie bolo pozorované pri dávke 15 mg.

Na rozdiel od IDeg, ktorý bol spojený s nárastom telesnej hmotnosti, tirzepatid viedol k výraznej **redukcii** telesnej **hmotnosti** – v priemere o 7,5 až 12,9 kg v závislosti od dávky (graf 1).

Tieto výsledky podčiarkujú výhodu tirzepatidu ako liečby, ktorá súčasne zlepšuje glykémiu a podporuje chudnutie. Podobne ako v štúdií SURPASS-2, aj v štúdií SURPASS-3 tirzepatid preukázal priaznivý vplyv na li-

**pidový** profil. Došlo k zníženiu hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, pričom zároveň bola pozorovaná tendencia k zvýšeniu HDL-C. Tieto účinky boli najvýraznejšie pri vyšších dávkach tirzepatidu, čo naznačuje dávkovo závislý efekt. V porovnaní s IDeg, ktorý nemá významný vplyv na lipidy, tirzepatid prispieval k komplexnému metabolickému zlepšeniu, ktoré môže mať významný dopad na dlhodobé zníženie kardiovaskulárneho rizika (KVR).

Tirzepatid bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne symptómy, ako nevoľnosť, hnačka a vracanie, ktoré sa zvyčajne vyskytovali v úvodných týždňoch liečby a mali mierny až stredný charakter. Výskyt hypoglykémii bol nízky a porovnateľný medzi skupinami, pričom výskyt ťažkých hypoglykémii bol zriedkavý [2].

Štúdia **SURPASS-4** (fáza 3, 2021), bola rozsiahla štúdia zameraná na posúdenie účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu v porovnaní s inzulínom glargín (IGla) u pacientov s DM2T, ktorí boli v pokročilejšom štádiu ochorenia a mali vysoké KVR. Táto štúdia je výnimočná najmä tým, že sa zameriavala na populáciu s dlhším trvaním diabetu, vyšším BMI a komorbiditami vrátane aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, čím odráža reálnu klinickú prax u pacientov s vysokým rizikom komplikácií.

Do štúdie bolo zaradených 1 995 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu tirzepatidom (5, 10 alebo 15 mg 1-krát týždenne), alebo IGla (titrácia podľa štandardného algoritmu, podávaný 1-krát denne). Väčšina pacientov už užívala metformín, SGLT2i alebo sulfonylureu.

Tirzepatid vo všetkých 3 dávkach významne znížil hodnoty **HbA<sub>1c</sub>** v porovnaní s IGla – tab. Priemerné zní-

ženie sa pohybovalo medzi -2,43 % (15 mg) a -2,11 % (5 mg), zatiaľ čo v skupine s IGla došlo k zníženiu o približne -1,34 %. Tento rozdiel bol štatisticky významný.

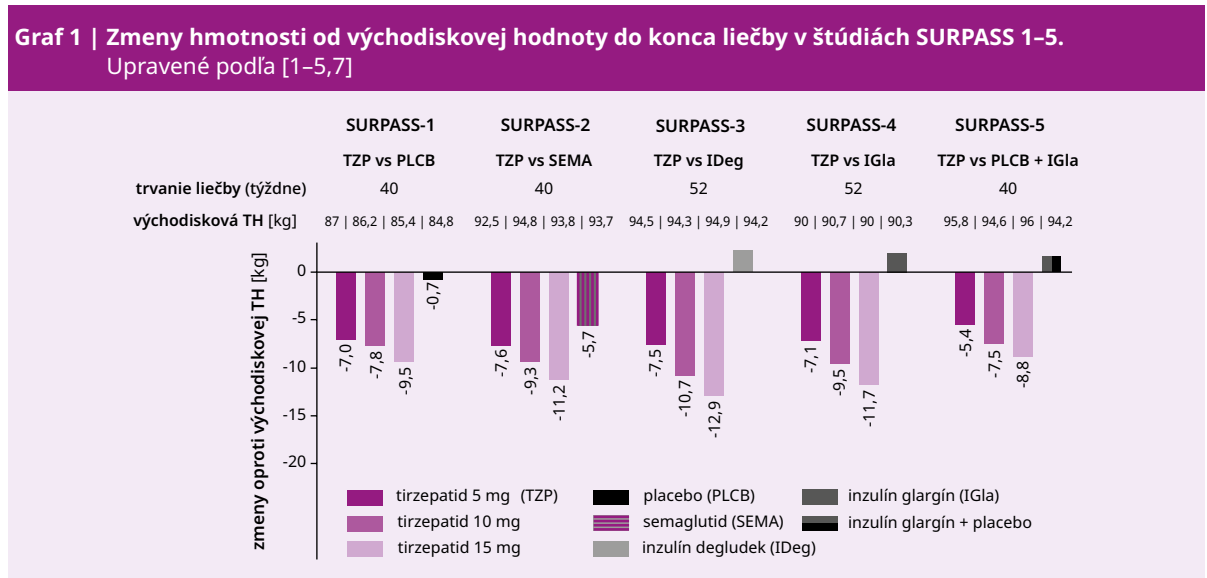
Rozdiel bol ešte výraznejší v prípade telesnej **hmotnosti** (graf 1). Zatiaľ čo pacienti liečení IGla pribrali v priemere 1,9 kg, pacienti užívajúcí tirzepatid schudli v priemere 6,2 kg (5 mg), 8,8 kg (10 mg) a až 11,7 kg (15 mg).

Tirzepatid preukázal aj priaznivý vplyv na **lipidové** parametre, ktoré boli u pacientov s vysokým KVR osobitne dôležité. V porovnaní s IGla spôsobil tirzepatid zníženie hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, pričom hladina HDL-C mala tendenciu mierne rásť. Tieto zmeny boli opäť dávkovo závislé a výraznejšie pri vyšších dávkach tirzepatidu.

Aj keď SURPASS-4 nebola primárne navrhnutá ako CVOT (Cardiovascular Outcome Trial), sledovala sa incidencia MACE-4 (hlavných KV-príhod). Počas 52 týždňov sa nepozoroval zvýšený výskyt KV-udalostí pri liečbe tirzepatidom v porovnaní s IGla. Naopak, pozoroval sa potenciálny kardioprotektívny účinok.

Bezpečnostný profil bol podobný ako v predchádzajúcich štúdiách: najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti (najmä nauzea, hnačka), ktoré boli prevažne mierne až stredne ťažké a ustupovali v čase. Výskyt závažných hypoglykémii bol nízky a porovnateľný medzi oboma skupinami [4].

Štúdia **SURPASS-5** (fáza 3, 2022) skúmala účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu (5, 10 alebo 15 mg) po pridaní k IGla u 475 pacientov s DM2T, ktorých glykémia nebola dostatočne kompenzovaná napriek optimalizovanej bazálnej inzulínovej liečbe s/bez metformínu.



TH – telesná hmotnosť

Cieľom štúdie bolo zhodnotiť, či pridanie tirzepatidu ku IGla zlepši kontrolu glykémie, ovplyvní telesnú hmotnosť a prinesie ďalšie metabolické benefity. Liečba trvala 40 týždňov.

Výsledky ukázali, že tirzepatid významne znížil hodnoty  $HbA_{1c}$  vo všetkých dávkach v porovnaní s placebom (tab). Priemerné zníženie  $HbA_{1c}$  sa pohybovalo od -2,23 % pri 5 mg, cez -2,59 % pri 10 mg, až po -2,34 % pri 15 mg, zatiaľ čo v skupine s placebom bolo zníženie iba -0,93 %. Okrem toho výrazne vyšší podiel pacientov liečených tirzepatidom dosiahol cieľové hodnoty  $HbA_{1c} < 7\%$ , čo potvrdzuje jeho vysokú účinnosť v zlepšení glykemickkej kompenzácie aj v kombinácii s inzulínom.

Napriek tomu, že pacienti súbežne užívali inzulín, ktorý je často spojený s nárastom telesnej hmotnosti, tirzepatid viedol k signifikantnému úbytku **hmotnosti** (graf 1). Pacienti liečení tirzepatidom schudli v priemere 5,4 až 8,8 kg v závislosti od dávky, pričom v skupine s placebom došlo naopak k miernemu prírastku hmotnosti približne o 1,6 kg. Tento efekt potvrdzuje schopnosť tirzepatidu pôsobiť antiobezitogénne aj pri súbežnej inzulínovej terapii, čo je z klinického hľadiska veľmi dôležité.

Sekundárne analýzy preukázali priaznivý vplyv tirzepatidu na **lipidy**. V porovnaní s placebom viedla liečba tirzepatidom k zníženiu hladiny TAG, LDL-C a celkového cholesterolu, pričom hladina HDL-C mala tendenciu mierne narastať. Priaznivé ovplyvnenie lipidového profilu môže ďalej prispievať k zníženiu KVR u pacientov s diabetom, ktorí sú často postihnutí dyslipidemiou. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti, predovšetkým nevoľnosť, hnačka a vracanie, ktoré sa typicky objavovali v prvých týždňoch liečby a mali prevažne mierny až stredný priebeh. Vzhľadom na kombináciu s inzulínom bol sledovaný aj výskyt hypoglykémii. Ich incidencia bola relatívne nízka, aj keď mierne vyššia ako v placebovej skupine, čo odráža potrebu individuálnej titrácie inzulínovej dávky pri pridávaní tirzepatidu [5].

## Mechanistické a post hoc analýzy

V mechanistickej štúdií fázy 1 sa ukázalo, že tirzepatid výrazne zlepšuje funkciu B-buniek, citlivosť na inzulín a reguláciu glukagónu. Tieto zmeny spolu viedli k výraznému zníženiu hladiny cukru v krvi.

V ďalšej fáze 2 tirzepatid výrazne zlepšil ukazovatele inzulínovej rezistencie a funkcie B-buniek v porovnaní s placebom a dulaglutidom. Zlepšenie citlivosti na inzulín pritom nebolo spôsobené len úbytkom telesnej hmotnosti, ale aj priamym účinkom liečby.

Tieto výsledky sa potvrdili aj v klinických štúdiách SURPASS-1 a SURPASS-2, v ktorých sa sledovali zmeny markerov funkcie pankreasu a inzulínovej rezistencie. To naznačuje, že účinky tirzepatidu sú konzistentné aj v rôznych skupinách pacientov. Porucha funkcie B-buniek a inzulínová rezistencia spolu úzko súvisia a spoločne prispievajú k zhoršenej regulácii hladiny glukózy.

V post hoc analýze štúdie SURPASS-2 sa sledovalo, ako sa počas liečby menia ukazovatele funkcie pankreatických ostrovčiek a inzulínovej citlivosti a ako tieto zmeny súvisia so zlepšením hodnôt  $HbA_{1c}$  a s úbytkom hmotnosti. Hodnotili sa najmä indexy HOMA2-B (funkcia B-buniek) a HOMA2-IR (inzulínová rezistencia), ako aj hladiny glukagónu, C peptidu a inzulínu nalačno. Po 40 týždňoch liečby sa pri všetkých dávkach tirzepatidu (5, 10 a 15 mg) zaznamenalo výrazné zvýšenie HOMA2-B (od 96,9 % do 120,4 %), čo bolo viac ako pri semaglutide 1 mg (84,0 %). Zároveň sa pri všetkých dávkach tirzepatidu pozorovalo väčšie zníženie HOMA2-IR v porovnaní so semaglutidom. Pri dávkach 10 mg a 15 mg došlo aj k výraznému zníženiu hladiny C-peptidu nalačno a hladiny glukagónu nalačno, zatiaľ čo pri semaglutide hladina C-peptidu mierne narástla a glukagónu klesla menej výrazne. Všetky rozdiely boli štatisticky významné ( $p < 0,05$ ). Tieto výsledky ukazujú, že tirzepatid priaznivo ovplyvňuje základné mechanizmy vzniku DM2T – zlepšuje funkciu B-buniek, zvyšuje citlivosť na inzulín a znižuje hladinu glukagónu, čo vedie k účinnému a komplexnému zníženiu hladiny cukru v krvi [6].

Tab | Zmeny  $HbA_{1c}$  v závislosti od dávky dávky tirzepatidu v SURPASS 1-5. Upravené podľa [1-5]

štúdia	porovnanie	dĺžka trvania	pokles $HbA_{1c}$ (%)	dávky tirzepatidu (mg)
SURPASS-1	placebo	40 týždňov	-1,87 až -2,07	5, 10, 15
SURPASS-2	semaglutid 1 mg	40 týždňov	-2,01 až -2,30	5, 10, 15
SURPASS-3	inzulín degludek	52 týždňov	-2,37 až -2,43	5, 10, 15
SURPASS-4	inzulín glargín	52 týždňov	-2,24 až -2,58	5, 10, 15
SURPASS-5	placebo + inzulín glargín	40 týždňov	-2,11 až -2,34	5, 10, 15
SURPASS-6	inzulín lispro + inzulín glargín	52 týždňov	-1,92 až -2,27	5, 10, 15

## Záver

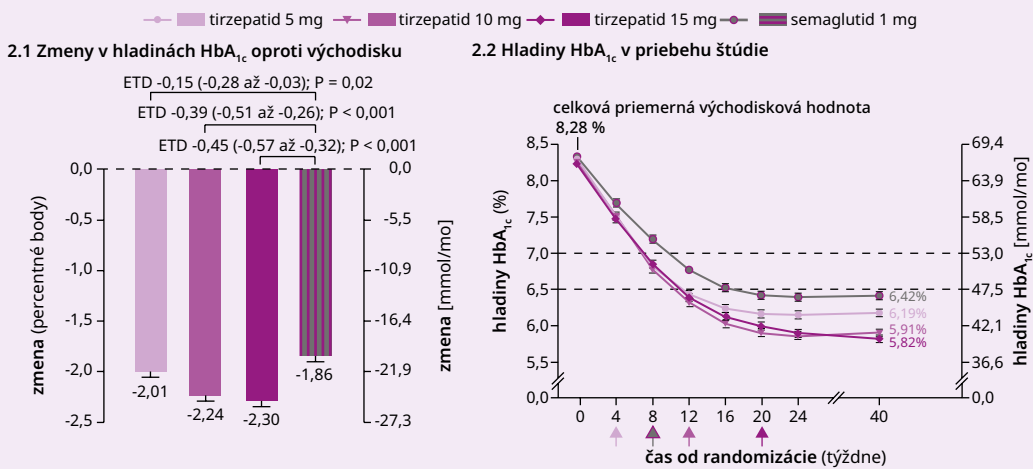
Výsledky klinických štúdií SURPASS poskytujú komplexný dôkaz o vysokej účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu u pacientov s DM2T.

V štúdií SURPASS-1 tirzepatid vo všetkých 3 dávkach (5, 10 a 15 mg) preukázal významné zníženie hladiny HbA<sub>1c</sub> a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebo. Cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % dosiahlo 87–92 % pacientov bez zvýšeného rizika hypoglykémie, pričom 67–78 % účastníkov dosiahlo odporúčanú 5 % redukciu hmotnosti podľa odporúčaní ADA. V porovnaní s GLP1-RA v monoterapii dosiahol tirzepatid vyšší

podiel pacientov HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, čo potvrdzuje jeho výraznejšiu účinnosť.

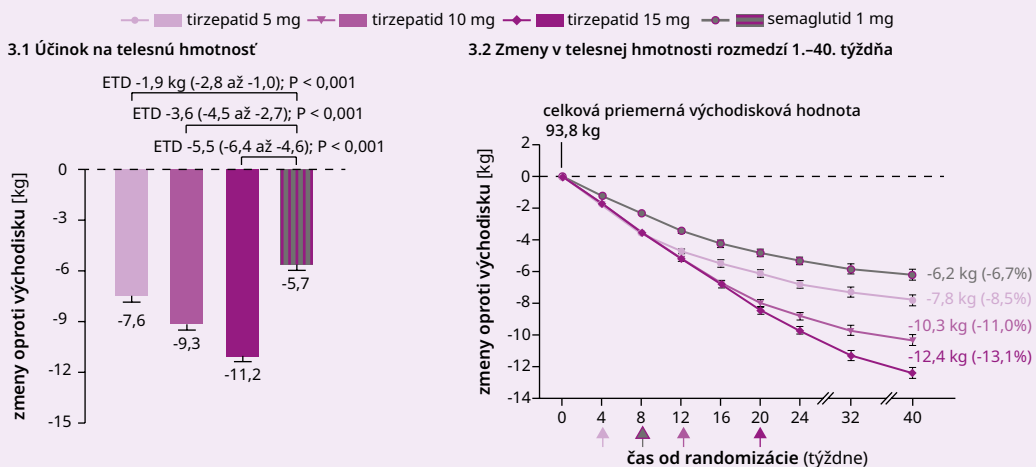
V štúdií SURPASS-2 sa potvrdila nielen noninferiorita, ale aj superiorita tirzepatidu vo všetkých dávkach oproti semaglutidu v dávke 1 mg, pokiaľ ide o glykemickú kontrolu aj úbytok hmotnosti. Najvyššia dávka tirzepatidu viedla takmer k dvojnásobnému úbytku hmotnosti v porovnaní so semaglutidom. Významným zistením bolo, že normoglykémiu (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %) dosiahlo až 46 % pacientov bez zvýšeného rizika hypoglykémie – cieľ, ktorý bol doteraz považovaný za ťažko dosiahnuteľný.

**Graf 2 | Účinok tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v porovnaní so semaglutidom na hladinu HbA<sub>1c</sub>. Upravené podľa [3]**



ETD – Estimated Treatment Difference/predpokladaná liečebná odchýlka

**Graf 3 | Účinok tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v porovnaní so semaglutidom na telesnú hmotnosť. Upravené podľa [3]**



ETD – Estimated Treatment Difference/predpokladaná liečebná odchýlka

SURPASS-3 bola prvou štúdiou, ktorá porovnávala účinnosť tirzepatidu s bazálnym inzulínom degludek. Tirzepatid preukázal výrazne lepšiu kontrolu HbA<sub>1c</sub>, telesnej hmotnosti a postprandiálnej glykémie. Pokles hmotnosti nebol sprevádzaný plateau efektom ani po 52 týždňoch a priaznivý účinok na lipidy poukazuje na komplexný vplyv liečby, pravdepodobne aj cez zníženie množstva ektopického tuku.

Štúdia SURPASS-4 potvrdila tieto účinky aj u pacientov s dlhotrvajúcim diabetom a vysokým KVR. Tirzepatid dosiahol pokles HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a lipidov bez zvýšenia MACE-4. Efekt na pokles hmotnosti pretrvával aj po ďalších 9–12 mesiacoch sledovania.

V štúdií SURPASS-5 bolo dokázané, že prídanie tirzepatidu k bazálnemu inzulínu vedie k ďalšiemu zlepšeniu glykemickej kompenzácie, zníženiu dávky inzulínu a telesnej hmotnosti. Tento efekt je osobitne dôležitý v praxi, v ktorej GLP1-RA ešte nie sú štandardne preferované pred inzulínom a poukazuje na významný benefit kombinovaného prístupu.

Mechanistické štúdie a post-hoc analýzy preukázali, že zlepšenie funkcie B-buniek a inzulínovej senzitivity pri liečbe tirzepatidom nie je len dôsledkom poklesu telesnej hmotnosti, ale aj výsledkom jeho priameho farmakodynamického účinku cez duálny agonizmus. Výrazné zníženie inzulínovej rezistencie a glukagónovej sekrécie poukazuje na metabolický zásah do patofyziológie DM2T.

Celkovo možno konštatovať, že tirzepatid ako prvý duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov predstavuje významný pokrok v liečbe DM2T. V porovnaní s existujúcimi štandardmi preukazuje vyššiu účinnosť v znižovaní HbA<sub>1c</sub>, telesnej hmotnosti a zlepšovaní kardiometabolických parametrov. Má priaznivý bezpečnostný profil a predstavuje nádejnú možnosť najmä pre pacientov s nadváhou, obezitou a vysokým KV-rizikom.

Z hľadiska komplexného manažmentu DM2T sú výsledky klinických štúdií SURPASS mimoriadne dôležité. Tirzepatid nielenže umožňuje významnú redukciu HbA<sub>1c</sub> a telesnej hmotnosti, ale zároveň prináša možnosť dosiahnutia normoglykémie bez nutnosti inzulínovej liečby a bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Tieto výsledky podporujú hypotézu, že liečba tirzepatidom môže vo vybranej skupine pacientov viesť k **regresii DM2T** – teda k stavu, v ktorom sú metabolické parametre normalizované bez potreby intenzívnej farmakoterapie.

## Literatúra

1. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy versus placebo in type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 143–155. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)>.
2. 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 type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10300): 583–598. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01443-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01443-4)>.
3. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. [SURPASS-2 Investigators]. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>>.
4. 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02188-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02188-7)>.
5. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.0078>>.
6. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383(9922):1068–1083. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)>.
7. Abdalla MA, Soyiri I, Atkin S, Sathyapalan T. Tirzepatide as a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of subgroups of SURPASS 1–5 trials. *J Diabetol* 2023;14(2):65–73. Dostupné z DOI: <[http://doi/10.4103/jod.jod\\_16\\_23](http://doi/10.4103/jod.jod_16_23)>.