proLékaře.cz | 30.7.2025

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 cielený 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_{1c} naprieč rôznymi populáciami pacientov. Pri dávkach 5, 10 a 15 mg v jednotlivých štúdiách SURPASS dosahovalo zníženie hodnoty HbA_{1c} o –1,87 až –2,58 %, pričom 81–92 % pacientov dosiahlo cieľovú hodnotu < 7 % a až 46 % dosiahlo normoglykémiu (HbA_{1c} < 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-buniek. 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_{1c} – 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_{1c} levels across different patient populations. At doses of 5, 10, and 15 mg in the individual SURPASS studies, HbA_{1c} reductions ranged from -1.87 to -2.58%, with 81–92% of patients achieving a target < 7% and up to 46% achieving normoglycemia (HbA_{1c} < 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,

proLékaře.cz | 30.7.2025

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_{1c} – 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 zníženú 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 prvolíniová injekčná liečba pred bazálnym inzulínom. Znižujú HbA_{1c}, 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 (glukózodependentný inzulinotropný polypeptid), čo viedlo k vývoju liečiva **tirzepatid** – prvého predstaviteľa tejto novej terapeutickej triedy [1,2].

Mechanizmus účinku tirzepatidu

Tirzepatid je syntetický peptid tvorený 39 aminokyselinami so sekvenciou odvodenou od GIP, modifikovaný o lipidový reťazec (C_2O), 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-dependentnú sekréciu 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 antidiabetikami, a tak išlo o populáciu na začiatku eskalácie liečby.

Primárnym cieľom štúdie bolo zníženie HbA_{1c}, 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_{1c}** pri všetkých dávkach – tab. 1. Pokles hodnoty HbA_{1c} sa pohyboval v rozmedzí –1,87 % až –2,07 %, zatiaľ čo v skupine s placebom došlo k nárastu hodnoty HbA_{1c} o 0,4 %. Väčšina pacientov dosiahla cieľové hodnoty glykemickej kontroly: 87–92 % dosiahlo HbA_{1c} < 7,0 %, 81–86 % dosiahlo HbA_{1c} ≤ 6,5 % a 31–52 % pacientov dosiahlo normoglykémiu (HbA_{1c} < 5,7 %). V porovnaní s placebom boli tieto výsledky výrazne priaznivejšie (20 % dosiahlo HbA_{1c} < 7,0 %, 10 % dosiahlo < 6,5 % a iba 1 % dosiahlo normoglykémiu). Tirzepatid zároveň viedol k signifikantnému zníženiu glykémie na lačno a postprandiálne.

Okrem glykemickej 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

proLékaře.cz | 30.7.2025

(graf 1). Až 67–78 % pacientov dosiahlo pokles telesnej hmotnosti o ≥ 5 %, 31–47 % o ≥ 10 % a 13–27 % o ≥ 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 signifikantnej 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 ≥ 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 ≥ 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 cholesterolu a LDL-C v porovnaní so semaglutidom. Súčasne sa pozorovalo zvýšenie hladiny HDL-C a signifikantné 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 (inhibítor 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 štúdii SURPASS-2, aj v štúdii SURPASS-3 tirzepatid preukázal priaznivý vplyv na **li-**

proLékaře.cz | 30.7.2025

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 hypoglykémií bol nízky a porovnateľný medzi skupinami, pričom výskyt ťažkých hypoglykémií 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_{1c}** v porovnaní s IGla – tab. Priemerné zníženie 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 užívajúci tirzepatid schudli v priemere 6,2 kg (5 mg), 8,8 kg (10 mg) a až 11,7 kg (15 mg).

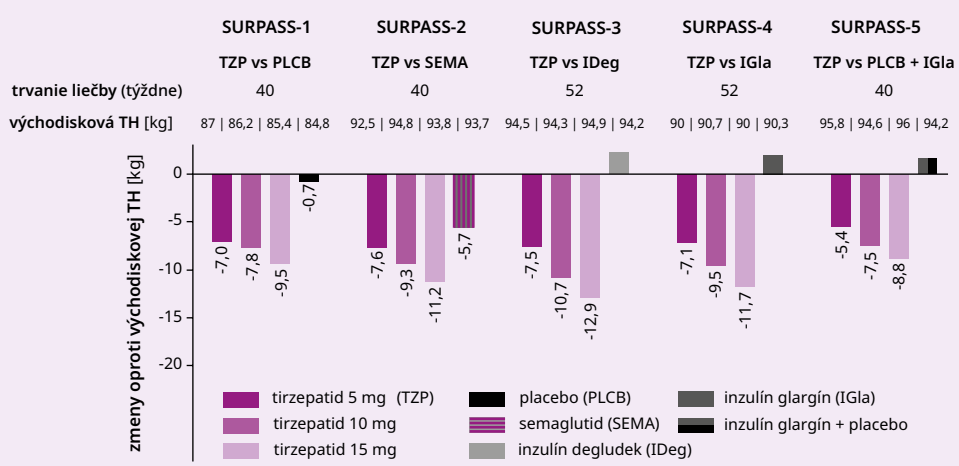
Tirzepatid preukázal aj priaznivý vplyv na **lipidové** parametre, ktoré boli u pacientov s vysokým KVR osobitne dôležité. V porovnaní s IGla spôsobil tirzepatid zníženie hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, pričom hladina HDL-C mala tendenciu mierne rásť. Tieto zmeny boli opäť dávkovo závislé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

Graf 1 | Zmeny hmotnosti od východiskovej hodnoty do konca liečby v štúdiách SURPASS 1–5. Upravené podľa [1–5,7]



TH – telesná hmotnosť

proLékaře.cz | 30.7.2025

Cieľom štúdie bolo zhodnotiť, či pridanie tirzepatidu ku IGla zlepší 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 glykemickej 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 dyslipidémiou. 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 hypoglykémií. 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 štúdii 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 ostrovčekov 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

proLékaře.cz | 30.7.2025

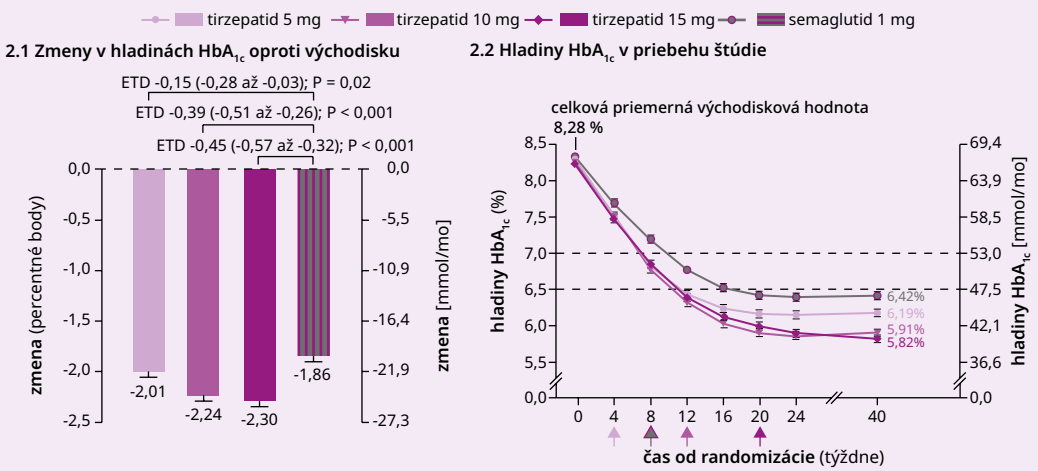
Záver

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

V štúdii SURPASS-1 tirzepatid vo všetkých 3 dávkach (5, 10 a 15 mg) preukázal významné zníženie hladiny HbA_{1c} a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom. Cieľové hodnoty HbA_{1c} < 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_{1c} < 6,5 %, čo potvrdzuje jeho výraznejšiu účinnosť.

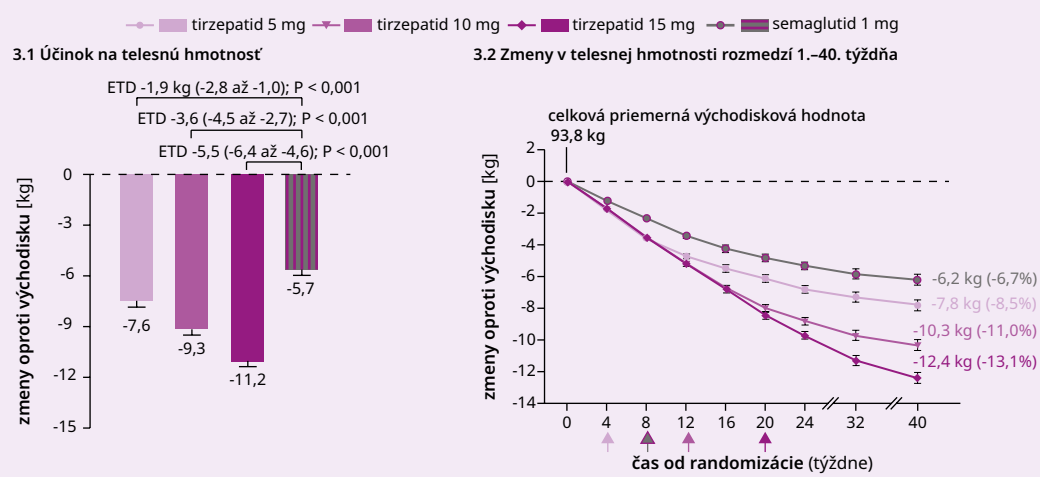
V štúdii SURPASS-2 sa potvrdila nielen noninferiorita, ale aj superiorita tirzepatidu vo všetkých dávkach oproti semaglutidu v dávke 1 mg, pokiaľ ide o glykemickú kontrolu aj úbytok hmotnosti. Najvyššia dávka tirzepatidu viedla takmer k dvojnásobnému úbytku hmotnosti v porovnaní so semaglutidom. Významným zistením bolo, že normoglykémiu (HbA_{1c} < 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_{1c}. 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

proLékaře.cz | 30.7.2025

SURPASS-3 bola prvou štúdiou, ktorá porovnávala účinnosť tirzepatidu s bazálnym inzulínom degludek. Tirzepatid preukázal výrazne lepšiu kontrolu HbA_{1c}, 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_{1c}, hmotnosti a lipidov bez zvýšenia MACE-4. Efekt na pokles hmotnosti pretrvával aj po ďalších 9–12 mesiacoch sledovania.

V štúdii SURPASS-5 bolo dokázané, že pridanie 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_{1c}, 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_{1c} 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>.

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>.

3. Frías 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>.

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>.

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>.