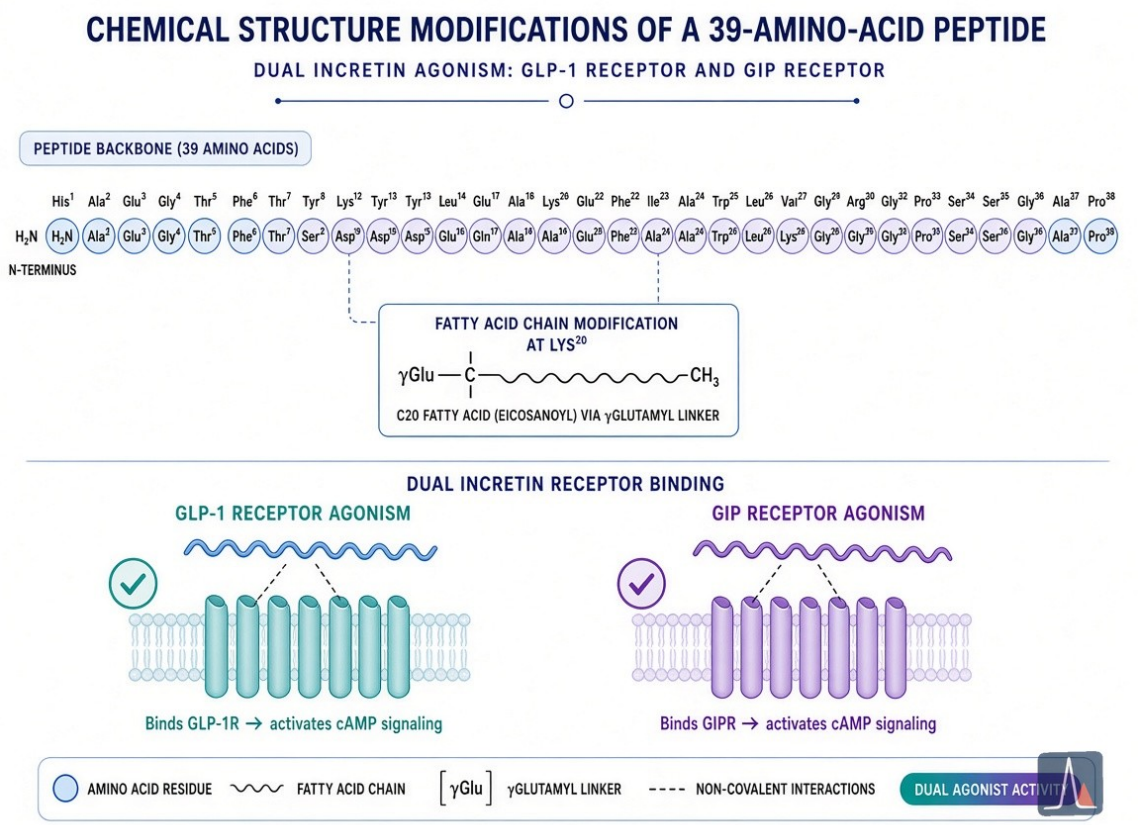
Opublikowane raporty dotyczące tirzepatide

26 października 2026

Indeksowane prace przedkliniczne i kliniczne opisują tirzepatide jako podwójnego agonistę receptorów GIP/GLP-1 badanego pod kątem odczytów glikemicznych i związanych z masą ciała. Raporty dokumentują istotne obniżenia HbA1c (do 2.6%) oraz masy ciała (15-21% w kluczowych

Indeksowane prace przedkliniczne i kliniczne opisują tirzepatide (LY3298176) jako jednocząsteczkowego podwójnego agonistę receptora glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Jest on badany przede wszystkim pod kątem kontroli glikemii, utraty masy ciała, wrażliwości na insulinę oraz wyników kardiometabolicznych i ochrony narządów w modelach cukrzycy typu 2 i otyłości. Zapisy te są odrębne od już omówionej literatury dotyczącej pojedynczych inkretyn (np. semaglutide, liraglutide, dulaglutide), analogu GHRH (tesamorelin) oraz peptydów mitochondrialnych (MOTS-c, SS-31).

Tirzepatide jest przeznaczony wyłącznie do badań laboratoryjnych. Relacjonowanie tych opublikowanych badań z udziałem ludzi nie stanowi wskazówek do podawania materiału badawczego w ten sposób.



Schematyczne przedstawienie cech molekularnych tirzepatide umożliwiających podwójny agonizm receptorowy.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Tirzepatide jest syntetycznym liniowym peptydem o długości 39 aminokwasów, opartym na sekwencji GIP. Kluczowe modyfikacje obejmują podstawienia kwasem α-aminoizomasłowym (Aib) w pozycjach 2 i 13 w celu uzyskania oporności na DPP-4, ugrupowanie dikwasu tłuszczowego C20 przyłączone poprzez kwas γ-glutaminowy oraz dwie jednostki łącznikowe kwasu 8-amino-3,6-dioksaoktanowego (OEG) do lizyny 20 w celu promowania wiązania z albuminą i farmakokinetyki raz w tygodniu (okres półtrwania ~5 dni), a także amidację C-końcową. Masa cząsteczkowa wynosi około 4813 Da.

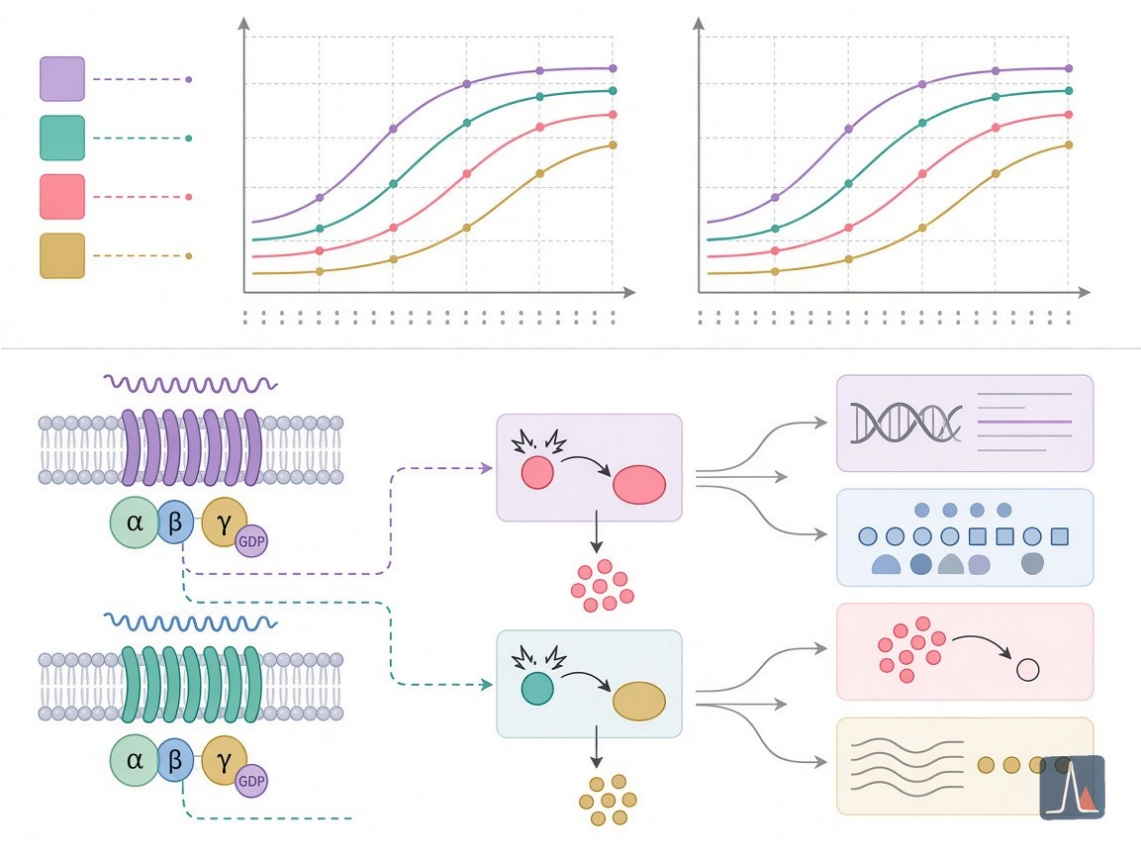
Badania in vitro oraz badania strukturalne ustalają, że jest to agonista o niezrównoważonym profilu, o potencji zbliżonej do natywnej wobec GIPR, lecz o ~5-krotnie obniżonym powinowactwie/potencji wobec GLP-1R, w połączeniu z sygnalizacją stronniczą wobec tego ostatniego (preferencyjne wytwarzanie cAMP względem rekrutacji β-arrestyny oraz zmniejszona internalizacja receptora). W kontekście katalogu Rierink Tirzepatide jest oferowany jako związek badawczy do laboratoryjnego badania farmakologii receptorów podwójnej inkretyny oraz sygnalizacji metabolicznej. Jest odrębny od skatalogowanych peptydów o pojedynczej inkretynie, potrójnych agonistów, analogów GHRH lub peptydów pochodzenia mitochondrialnego.

Odkrycie podstawowe oraz badania farmakologii podwójnego receptora in vitro (publikacje in_vitro i metodyczne, 2018–2022)

The foundational discovery paper (Coskun et al., 2018) described engineering of GLP-1 activity into the GIP sequence to create LY3298176. Subsequent detailed pharmacological characterization (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532) in HEK293 cells stably expressing human receptors demonstrated that tirzepatide has binding affinity and cAMP potency at the GIPR comparable to native GIP(1-42), but approximately five-fold weaker affinity and biased agonism at the GLP-1R. Bias favored Gs-cAMP signaling over β-arrestin-1 recruitment and produced less receptor internalization than native GLP-1. Occupancy modeling suggested clinical doses engage GIPR to a substantially greater degree than GLP-1R.

Badania cryo-EM i dynamiki molekularnej (Zhao et al., Nat Commun, 2022; powiązane publikacje PNAS 2022) wyjaśniły podstawę strukturalną: modyfikacja lipidowa oraz swoiste elementy sekwencji (w tym tyrozyna N-końcowa) umożliwiają interakcje swoiste dla receptora oraz elastyczność konformacyjną, które leżą u podstaw profilu niezrównoważonego i stronniczego. Publikacje metodyczne oparte na wysepkach i komórkach potwierdziły nasilone, zależne od glukozy wydzielanie insuliny za pośrednictwem obu receptorów oraz modulację dalszych szlaków metabolicznych. Te wyniki in vitro dostarczyły mechanistycznego uzasadnienia dla badania cząsteczki w modelach chorób metabolicznych. Ograniczenia tych badań obejmują poleganie na rekombinowanych układach nadekspresji, które mogą nie odtwarzać w pełni natywnej gęstości receptorów, transportu ani heterodimeryzacji w tkankach ludzkich.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Schemat podstawowych badań farmakologii podwójnego receptora in vitro.

Przedkliniczne modele zwierzęce otyłości, wrażliwości na insulinę i ochrony narządów (publikacje zwierzęce, 2018–2026)

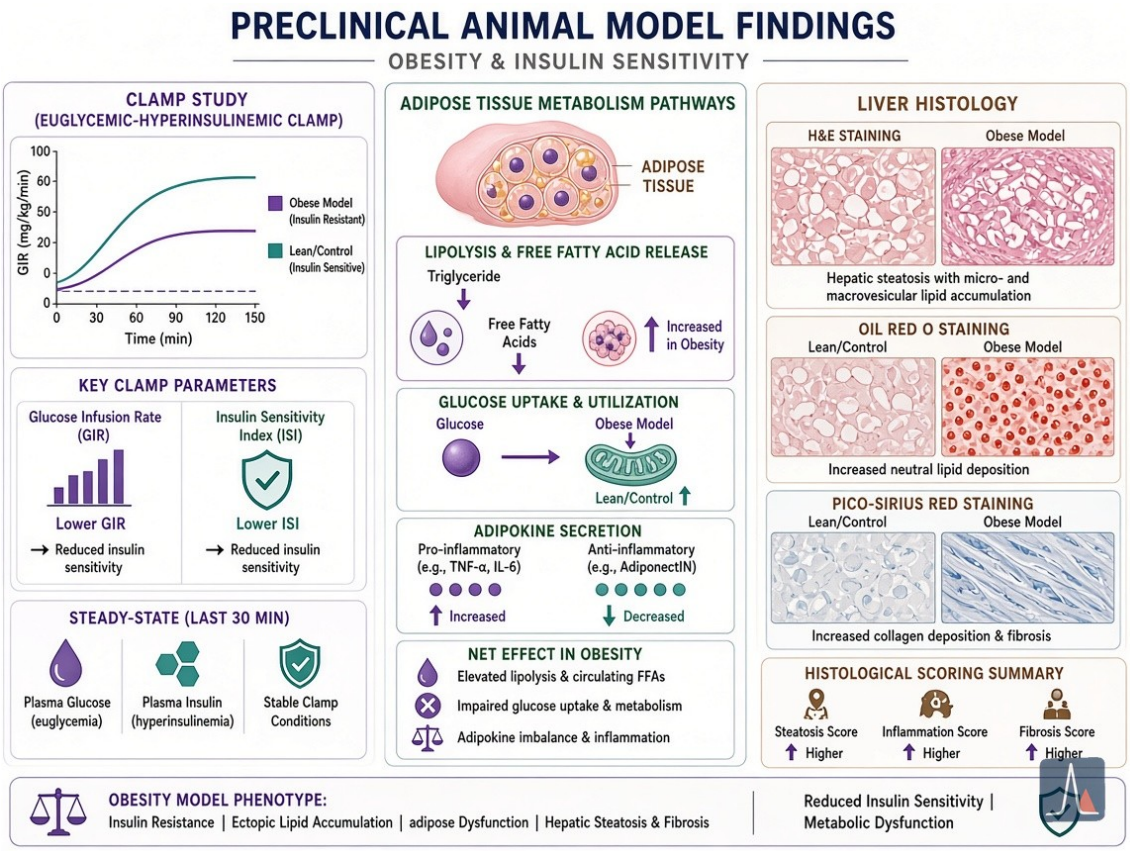
In diet-induced obese (DIO) mice, tirzepatide produced greater reductions in body weight, food intake, and fat mass than selective GLP-1R agonists at matched weight loss. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstrated improved systemic insulin sensitivity, with a weight-independent component mediated by GIPR agonism. This involved enhanced glucose disposal in white adipose tissue and upregulation of genes involved in glucose, lipid, and branched-chain amino acid catabolism in brown adipose tissue. GIPR knockout or selective antagonist studies confirmed the contribution of GIPR signaling.

U myszy db/db z niedoborem receptora leptyny tirzepatide poprawiał ekspresję genów komórek β, gęstość ziarnistości insuliny, wydzielanie insuliny stymulowane glukozą oraz zmniejszał stłuszczenie wątroby i stan zapalny w większym stopniu niż semaglutide w porównaniach bezpośrednich (Iwamoto et al., 2024). Dodatkowe doniesienia przedkliniczne dokumentowały korzystny wpływ na wydatek energetyczny, polaryzację makrofagów tkanki tłuszczowej, odwrócenie dysfunkcji brunatnej tkanki tłuszczowej w modelach otyłości cukrzycowej z niedoborem estrogenów, zmniejszenie tłuszczu wątrobowego w modelach typu MASH oraz sygnały kardioprotekcji i neuroprotekcji. Korzyści obserwowano zarówno na szlakach zależnych od masy ciała, jak i na bezpośrednich szlakach mediowanych przez receptory.

Choć konsekwentnie korzystne dla odczytów metabolicznych, te badania na zwierzętach mają

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

ograniczenia, w tym przenoszenie z fizjologii gryzoni na fizjologię człowieka (różnice w ekspresji GIPR i biologii inkretyn), krótki czas trwania względem przewlekłej choroby u człowieka oraz przeważające wykorzystanie młodych samców. Wyniki zerowe lub ograniczone kontekstem w niektórych modelach uwydatniły, że maksymalna skuteczność wymaga obu receptorów i jest osłabiana przez desensytyzację receptora lub knockout genetyczny.



Schemat kluczowych wyników przedklinicznych w otyłych modelach zwierzęcych.

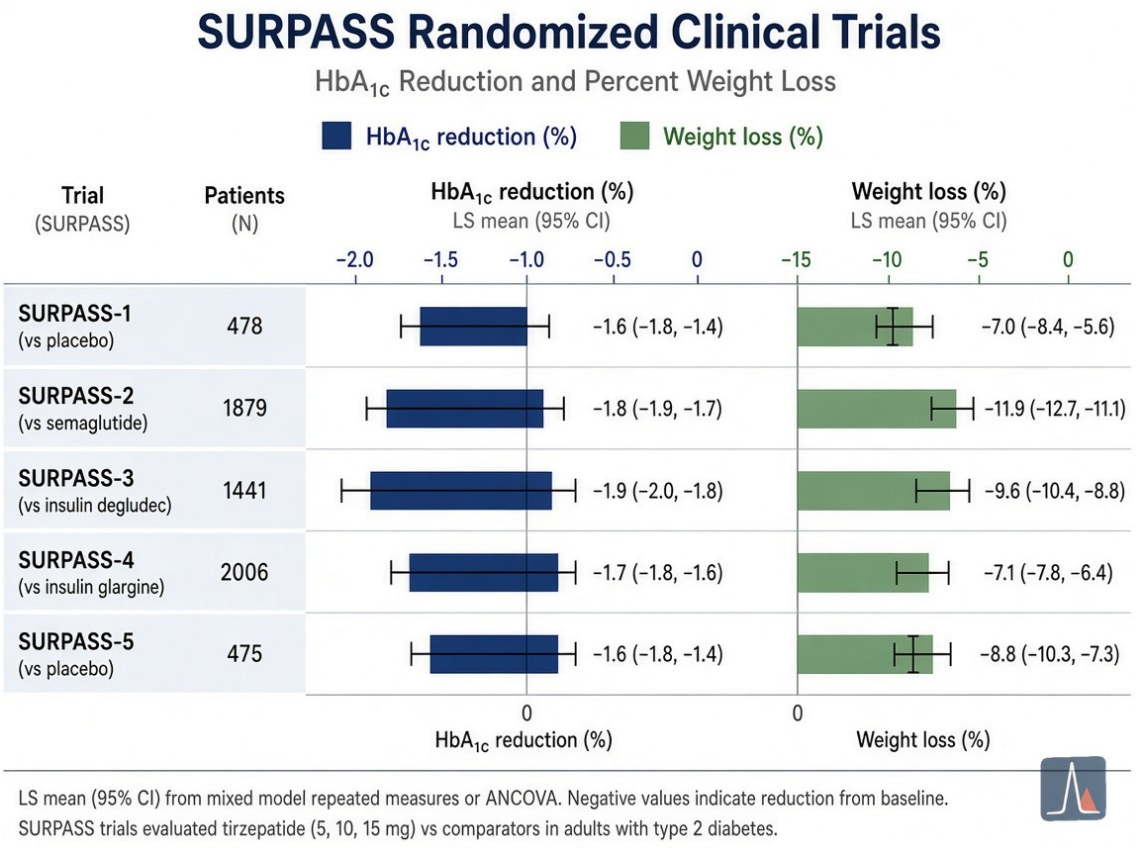
Przełomowe randomizowane badania kliniczne w cukrzycy typu 2 (program SURPASS, badania kliniczne, 2021–2025)

Program fazy 3 SURPASS oceniał tirzepatide (5, 10 i 15 mg raz w tygodniu) w całym spektrum cukrzycy typu 2. W badaniu SURPASS-1 (pacjenci dotychczas nieleczeni farmakologicznie) dawka 15 mg powodowała średnie obniżenie HbA1c o ~2.1% oraz utratę masy ciała o ~9.5 kg wobec niewielkich zmian w grupie placebo po 40 tygodniach. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) wykazało wyższość wobec semaglutide 1 mg: obniżenie HbA1c do 2.3% wobec 1.86% oraz większą utratę masy ciała (~12.4 kg vs ~6.2 kg). Kolejne badania wykazały wyższość lub brak niższości wobec insulin bazowych (degludec, glargine) oraz korzyść z dołączenia do insuliny, przy wysokim odsetku osiągnięcia HbA1c <7% (często >80%) lub nawet <5.7%. Poprawę obserwowano w zakresie glikemii na czczo, kontroli poposiłkowej, lipidów, ciśnienia tętniczego oraz zawartości tłuszczu w wątrobie (podbadania MRI).

SURPASS-CVOT (opublikowane 2025, >13,000 pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) spełniło kryterium braku niższości wobec dulaglutide 1.5 mg w zakresie 3-punktowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE; HR 0.92), lecz

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

nie osiągnęło statystycznej wyższości w pierwszorzędowym punkcie końcowym. Analizy eksploracyjne sugerowały korzyści w szerszych złożonych punktach końcowych sercowo-nerkowych, hospitalizacjach z powodu niewydolności serca oraz śmiertelności całkowitej. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) były zależne od dawki, występowały głównie podczas zwiększania dawki i prowadziły do wyższych odsetków przerwania leczenia (zwykle 5–10%) niż w grupach porównawczych w kilku badaniach. Poważne zdarzenia niepożądane były na ogół podobne lub rzadsze; nie obserwowano nadmiaru zapalenia trzustki ani ciężkiej hipoglikemii poza oczekiwaniami dla klasy.



Schematyczny przegląd wyników badań klinicznych SURPASS.

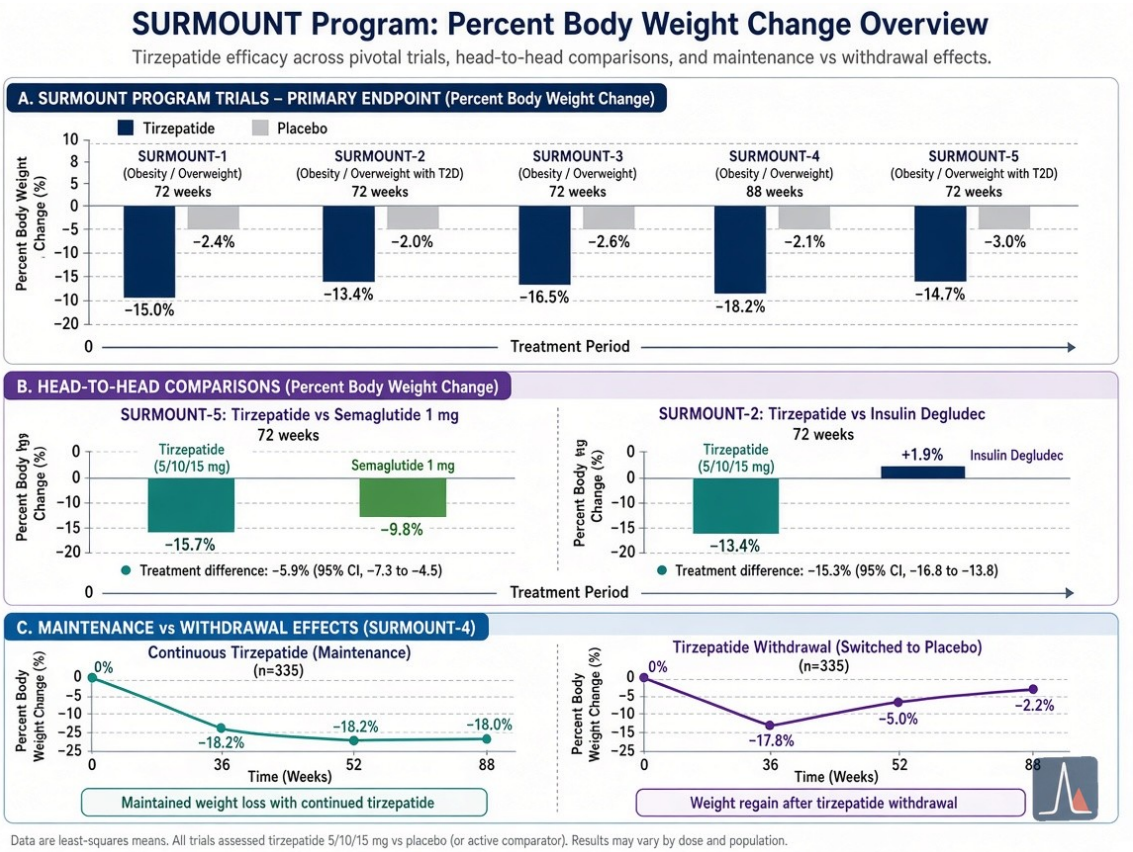
Program SURMOUNT, porównania head-to-head oraz szersze badania kardiometaboliczne (badania kliniczne i prace metaanalityczne, 2022–2026)

Program SURMOUNT koncentrował się na otyłości z cukrzycą typu 2 lub bez niej. W badaniu SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) odnotowano średnią utratę masy ciała wynoszącą 15–20,9% po 72 tygodniach przy 5–15 mg w porównaniu z 3,1% przy placebo u dorosłych z otyłością bez cukrzycy; ponad 50% uczestników otrzymujących 15 mg osiągnęło utratę 20%. Przedłużenie 176-tygodniowe (opublikowane w 2025 r.) wykazało trwałą utratę (~19,7% przy 15 mg) oraz zmniejszenie o ~93% progresji do cukrzycy typu 2 u osób ze stanem przedcukrzycowym (HR 0,07). Badanie SURMOUNT-2 potwierdziło wyraźną skuteczność u uczestników z otyłością i cukrzycą typu 2 (utrata masy ciała ~14–15%).

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

W badaniu SURMOUNT-3 oceniano tirzepatide po intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia; badanie SURMOUNT-4 oraz powiązane badania dotyczące utrzymania efektu wykazały, że kontynuacja terapii zapobiega istotnemu ponownemu przyrostowi masy ciała, natomiast zmiana na placebo skutkowała ponownym przyrostem masy ciała o ~14% w ciągu jednego roku. Badanie SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), pierwsze bezpośrednie badanie porównawcze head-to-head w otyłości wobec semaglutide (maksymalne tolerowane dawki), wykazało utratę masy ciała 20,2% wobec 13,7% po 72 tygodniach. W dodatkowych badaniach odnotowano klinicznie istotne poprawy w obturacyjnym bezdechu sennym (SURMOUNT-OSA: istotne zmniejszenie AHI), niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (SUMMIT: zmniejszenie liczby zdarzeń HF, poprawa wyników KCCQ oraz utrata masy ciała ~15%) oraz bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Analizy zbiorcze i metaanalizy potwierdziły spójne korzyści kardiometaboliczne (lipidy, BP, markery zapalenia, surogaty czynności nerek, takie jak zmniejszenie UACR), które tylko częściowo były mediowane przez utratę masy ciała.

Do niekorzystnych ustaleń należały wyższe wskaźniki żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych oraz przerywania leczenia (często 6–15% przy wyższych dawkach). Utrata masy beztłuszczowej stanowiła 25–40% całkowitej utraty masy ciała w badaniach cząstkowych dotyczących składu ciała, co skłoniło do apeli o ćwiczenia oporowe i podaż białka. Ponowny przyrost masy ciała po przerwaniu leczenia podkreślał przewlekły charakter terapii.



Schemat programu SURMOUNT oraz wyników badań kardiometabolicznych.

Najnowsze przeglądy, metaanalizy, kontekst regulacyjny i powtarzające się ograniczenia (prace przeglądowe i metaanalizy,

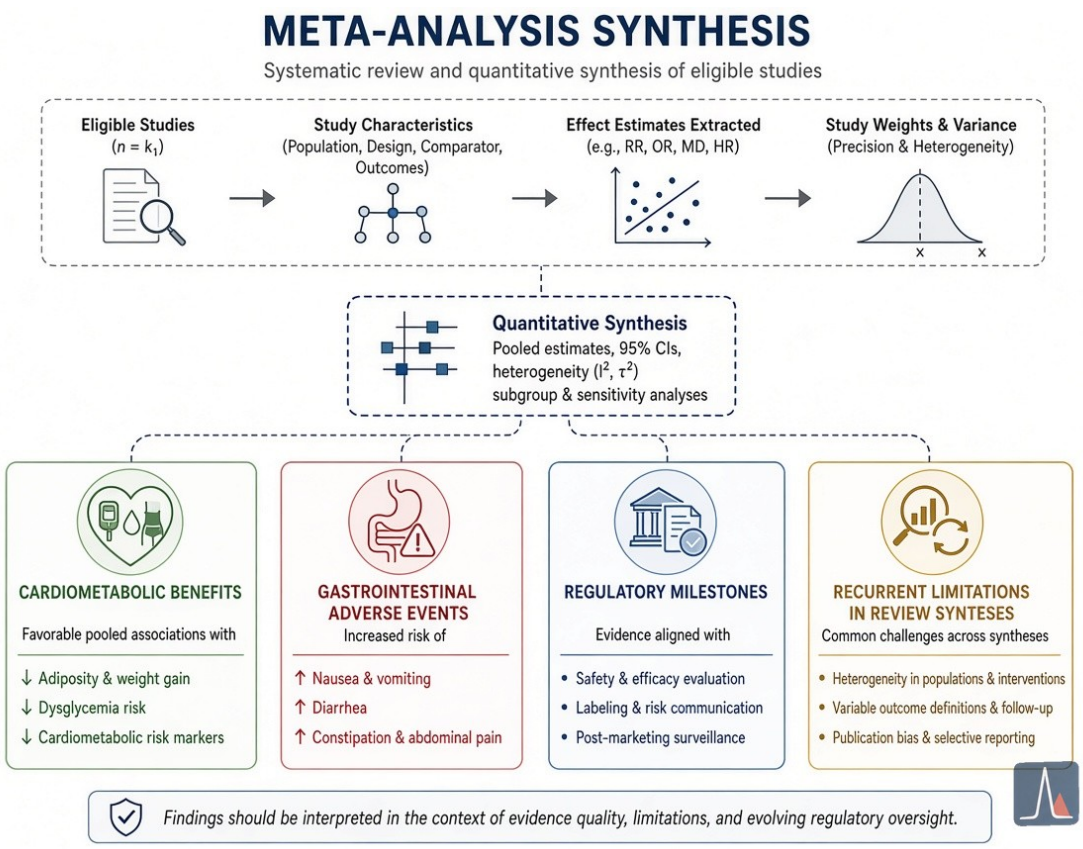
Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

2022–2026)

Przeglądy systematyczne i metaanalizy sieciowe opublikowane w latach 2024–2026 konsekwentnie plasują tirzepatide najwyżej wśród dostępnych terapii inkretynowych pod względem utraty masy ciała (po odjęciu efektu placebo ~15–22% przy 15 mg) oraz kontroli glikemii, z korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze, lipidy, stłuszczenie wątroby i wyniki zgłaszane przez pacjentów. W niektórych analizach opisano trendy w kierunku mniejszej liczby MACE, zdarzeń związanych z niewydolnością serca oraz progresji choroby nerek, chociaż nadrzędność w pierwotnych badaniach CVOT nie zawsze została osiągnięta. Kamienie milowe regulacyjne obejmują zatwierdzenie przez FDA preparatu Mounjaro w cukrzycy typu 2 (2022), preparatu Zepbound w przewlekłym leczeniu masy ciała (2023), rozszerzenie wskazania o obturacyjny bezdech senny (2024) oraz oznakowanie dotyczące zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (2026). Podobne zatwierdzenia miały miejsce w Europie i innych jurysdykcjach.

Do powtarzających się ograniczeń wskazywanych w przeglądach należą zależna od dawki tolerancja ze strony przewodu pokarmowego (nudności ~20–30%, wymioty, biegunka), prowadząca do częstszego przerywania leczenia niż przy placebo lub niektórych aktywnych komparatorach; niewielkie zwiększenie spoczynkowej częstości akcji serca; zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym; teoretyczne ryzyko zapalenia trzustki lub raka rdzeniastego tarczycy (efekt klasy, obserwowany u gryzoni); odsetek utraty masy beztłuszczowej; oraz konieczność długotrwałego, potencjalnie dożywotniego leczenia w celu utrzymania korzyści. Wiele badań rejestracyjnych było sponsorowanych przez przemysł, obejmowało wybrane populacje o stosunkowo wysokim przestrzeganiu zaleceń i miało ograniczoną obserwację wykraczającą poza 1–3 lata w odniesieniu do twardych punktów końcowych we wszystkich podgrupach. Luki w danych pozostają w zakresie bardzo długoterminowego bezpieczeństwa (>3–5 lat), utrzymywania terapii w warunkach rzeczywistych, zróżnicowanych grup etnicznych i społeczno-ekonomicznych, bezpośrednich porównań z pojawiającymi się agonistami potrójnymi (np. retatrutide) oraz strategii łagodzenia sarkopenii. Wyniki zerowe lub niejednoznaczne dotyczą niektórych rzadkich zdarzeń z powodu niedostatecznej mocy statystycznej.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Schemat podsumowujący najnowsze przeglądy, metaanalizy i ograniczenia.

Kontekst dowodów i powracające ograniczenia

Opublikowana literatura (setki prac do 2026 r.) solidnie potwierdza wyższą krótkoterminową i średnioterminową skuteczność tirzepatide w zakresie masy ciała, HbA1c oraz licznych zastępczych wskaźników kardiometabolicznych w porównaniu z agonistami receptora GLP-1 pierwszej generacji i insulinami. Przedkliniczne prace mechanistyczne wskazują na komplementarny udział agonizmu GIPR w uwrażliwieniu na insulinę, wydatku energetycznym i ochronie narządów, który wydaje się częściowo niezależny od masy ciała. Translacja kliniczna wykazuje znaczenie w warunkach rzeczywistych dla cukrzycy typu 2, otyłości, niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, obturacyjnego bezdechu sennego oraz zapobiegania cukrzycy.

Korzyści wymagają jednak kontynuacji terapii; przerwanie leczenia prowadzi do istotnego ponownego przyrostu masy ciała i odwrócenia poprawy metabolicznej. Tolerancja (przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego) pozostaje główną barierą utrzymania terapii u części pacjentów. Długoterminowe dane dotyczące twardych punktów końcowych nadal dojrzewają; w analizie pierwotnej największego badania CVOT ustalono brak gorszości, a nie wyraźną wyższość. Utrzymują się pytania dotyczące optymalnego zachowania masy beztłuszczowej, sygnałów bezpieczeństwa w bardzo długim horyzoncie, opłacalności oraz pozycjonowania względem cząsteczek kolejnej generacji. Dowody są najsilniejsze dla zatwierdzonych wskazań w regulowanych programach farmaceutycznych; dokumentacja nie potwierdza stosowania fiolek badawczych u ludzi. Przyszłe niezależne badania i dłuższa

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

obserwacja pozwolą dalej doprecyzować profil korzyści i ryzyka.

Źródła

• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020. doi:10.1172/jci.insight.140532
• Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/JCI146353
• Frias JP et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021.
• Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025.
• Liczne przeglądy systematyczne i metaanalizy z lat 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open i inne) syntetyzujące programy SURPASS/SURMOUNT, SURPASS-CVOT, SUMMIT oraz SURMOUNT-OSA.
• Prace strukturalne oraz dodatkowe prace przedkliniczne (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024 oraz powiązane raporty z lat 2025–2026).

Wszystkie cytowane prace stanowią literaturę pierwotną z czasopism indeksowanych w PubMed. Wyniki niekorzystne, zerowe i nierozstrzygające zostały uwzględnione tam, gdzie je zgłoszono.

Źródła

• Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist, 2020. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
• GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice, 2021. https://doi.org/10.1172/JCI146353
• Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519
• Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
• Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis, 2026. https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-372161

Wszystkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani w weterynarii. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.