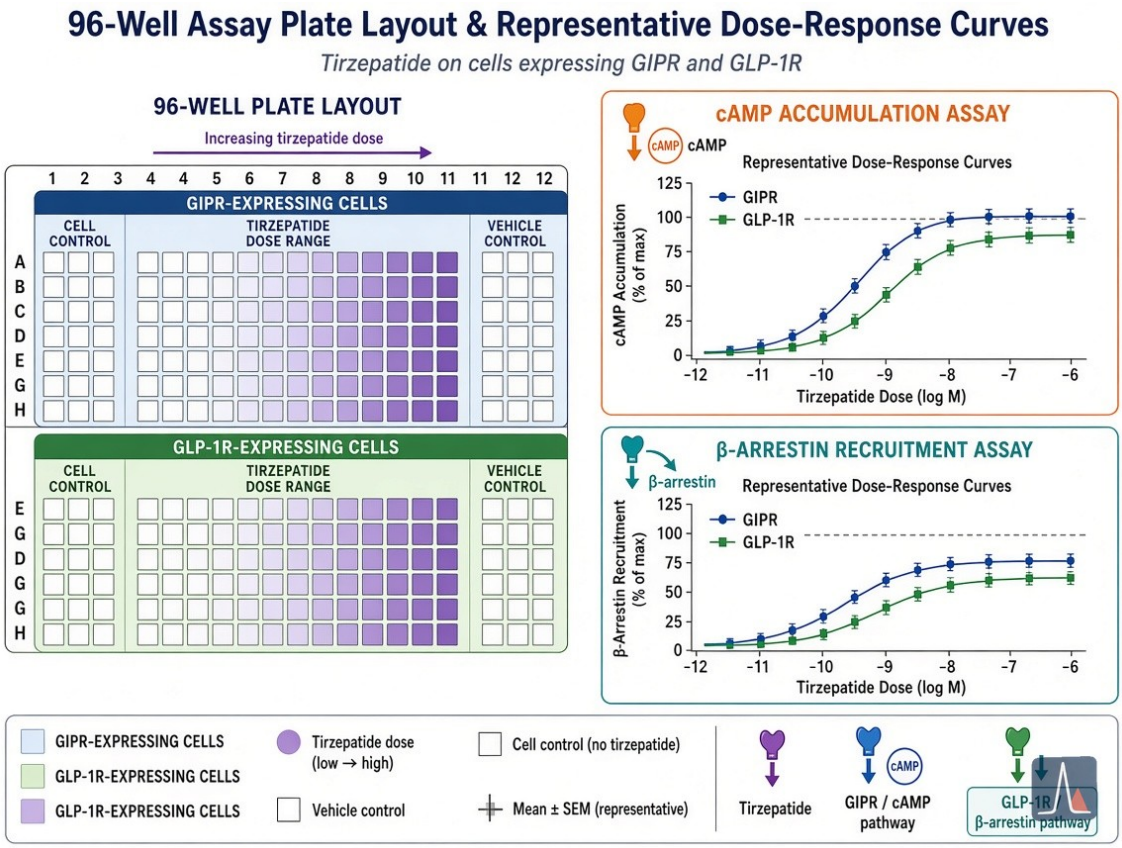
Tirzepatide w badaniach indeksowanych

5 listopada 2026

Badania indeksowane, przede wszystkim program SURPASS w cukrzycy typu 2 oraz program SURMOUNT w otyłości lub nadwadze, wskazują, że tirzepatide wywołuje zależne od dawki zmniejszenia masy ciała (15–21% przy wyższych dawkach u dorosłych bez cukrzycy) a

Tirzepatide w badaniach indeksowanych

Wpis w otwartym katalogu dotyczący Tirzepatide przedstawia syntetyczny liniowy peptyd o 39 aminokwasach ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, przybliżona masa cząsteczkowa 4813 Da), opracowany jako podwójny agonista receptorów glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Zawiera podstawienia kwasem aminoizomasłowym (Aib) w pozycjach 2 i 13 w celu uzyskania oporności na dipeptydylopeptydazę-4, amidację C-końcową oraz miejscowo swoistą acylację przy Lys20 diacidem tłuszczowym C20 za pośrednictwem łącznika z kwasu γ-glutaminowego i dwóch linkerów kwasu 8-amino-3,6-dioksaoktanowego (AEEA), co sprzyja wiązaniu z albuminą i wydłużonej farmakokinetyce. Materiał jest dostarczany jako liofilizowany proszek o wysokiej czystości do badań laboratoryjnych nad regulacją metaboliczną, farmakologią receptorów oraz powiązanymi układami in vitro lub modelami zwierzęcymi. Wszystkie materiały na stronie są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie są lekami.



Schemat testu cAMP in vitro ilustrujący farmakologię tirzepatide wobec receptorów GIP i GLP-1 (Willard et al., 2020).

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.

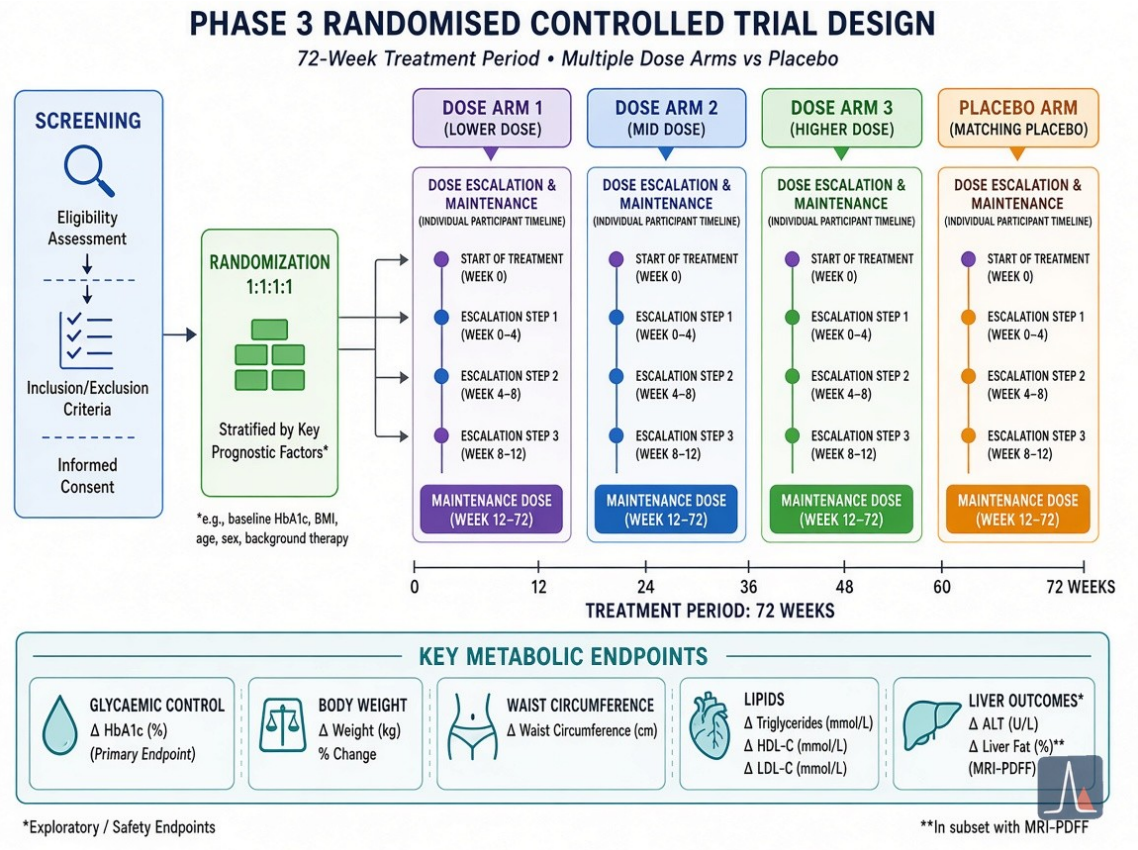
Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Literatura indeksowana konsekwentnie charakteryzuje tirzepatide jako jednocząsteczkowego podwójnego agonistę receptorów inkretynowych, odrębnego od selektywnych agonistów receptora GLP-1 lub peptydów natywnych. Śledzenie w katalogu jako pojedynczej zdefiniowanej jednostki molekularnej wspiera jego zastosowanie w kontrolowanych badaniach laboratoryjnych szlaków sygnalizacyjnych podwójnych GIP/GLP-1, transportu receptorów, podziału składników odżywczych i bilansu energetycznego bez złożoności ekstraktów tkankowych lub niezdefiniowanych mieszanin. Literatura pierwotna z PubMed i powiązanych indeksów (w przybliżeniu 2018–2026) stanowi podstawę wszystkich twierdzeń w tym opracowaniu.

Farmakologia receptorowa i mechanistyczne badania in vitro

Badania in vitro z użyciem komórek HEK293 transfekowanych ludzkim GIPR lub GLP-1R wykazują, że tirzepatide przejawia niezrównoważony agonizm, wykazując siłę działania i skuteczność wobec GIPR porównywalne z natywnym GIP(1-42), przy jednoczesnym około pięciokrotnie obniżonym powinowactwie do GLP-1R względem natywnego GLP-1. Testy sygnalizacyjne ujawniają bias wobec GLP-1R sprzyjający akumulacji cAMP względem rekrutacji β-arrestin, przy zmniejszonej internalizacji receptora w porównaniu z GLP-1. Proponuje się, że właściwości te przyczyniają się do nasilonego wydzielania insuliny w modelach wysepek, ponieważ β-arrestin1 wydaje się ograniczać odpowiedzi na GLP-1, lecz nie na GIP ani tirzepatide. Struktury cryo-EM ilustrują konformację α-helikalną peptydu angażującą przezbłonowe domeny receptora. Takie dane mechanistyczne pochodzą z układów komórek transfekowanych i mogą nie odzwierciedlać w pełni natywnej gęstości receptora, heterodimeryzacji ani kontekstu tkankowego. 1 1

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.

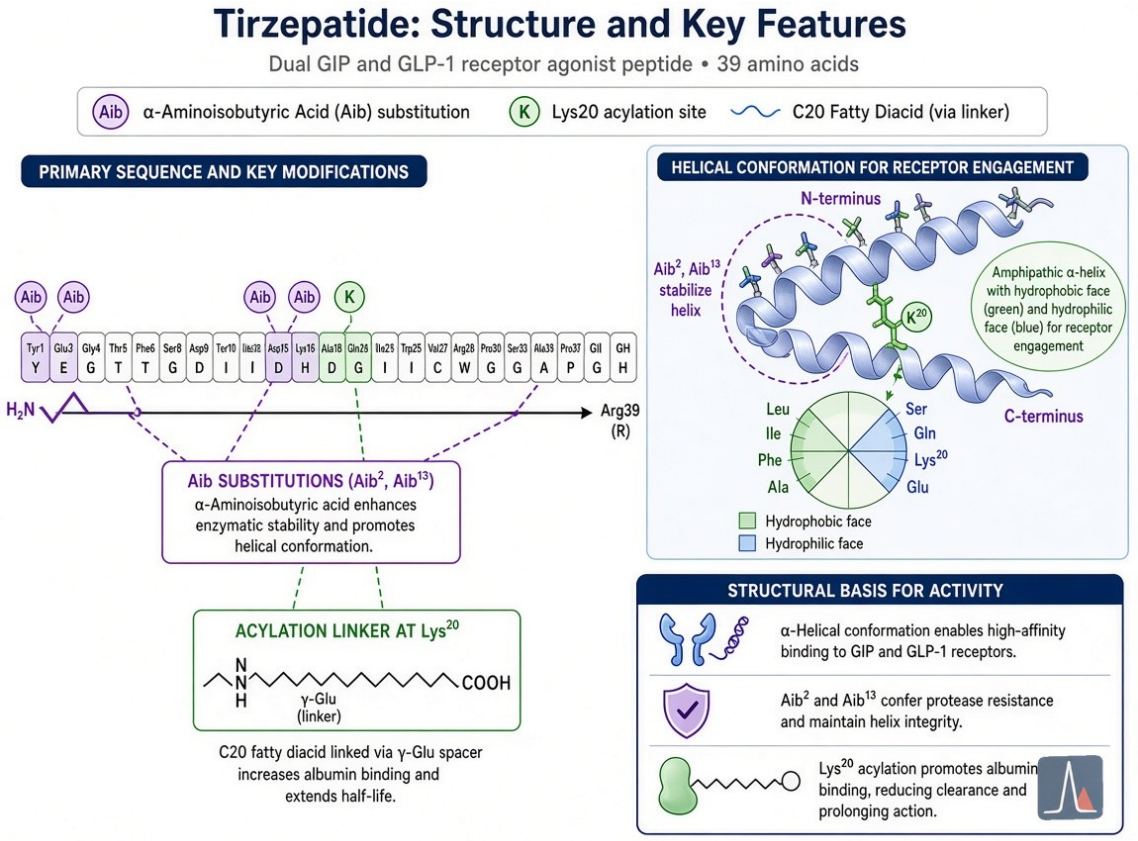


Reprezentatywny schemat projektu badania z programu otyłości SURMOUNT.

Przedkliniczne modele zwierzęce

Badania na gryzoniach w modelach mysich otyłości indukowanej dietą oraz cukrzycy wskazują, że ośrodkowe lub obwodowe podanie tirzepatide zmniejsza spożycie pokarmu, masę ciała (głównie masę tłuszczową) oraz poprawia wrażliwość na insulinę i tolerancję glukozy w większym stopniu niż selektywni agoniści receptora GLP-1. Doświadczenia z parowanym karmieniem wskazują na wpływ na wydatek energetyczny i wykorzystanie substratów (zwiększone utlenianie tłuszczu, niższy współczynnik wymiany oddechowej), pośredniczony przez współczulne unerwienie tkanki tłuszczowej oraz zmiany aktywności neuronalnej w podwzgórzu i tyłomózgowiu. Dodatkowe doniesienia opisują zmniejszone gromadzenie lipidów w wątrobie poprzez obniżenie ekspresji transporterów wychwytu kwasów tłuszczowych (Cd36, Fabp2/4), nasiloną funkcję mitochondrialno-lizosomalną (wzrost ekspresji Lamp1/2) oraz zmienioną gospodarkę cholesterolem (Hnf4a, Abcg5/8). Ustalenia te pochodzą z modeli zwierzęcych i nie stanowią wyników u ludzi. Teoria oparta na danych przedklinicznych sugeruje, że łączny agonizm GIPR oraz biasowany agonizm GLP-1R może dawać addytywne lub synergistyczne korzyści metaboliczne u ludzi, pozostaje to jednak teorią. 2 3

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.



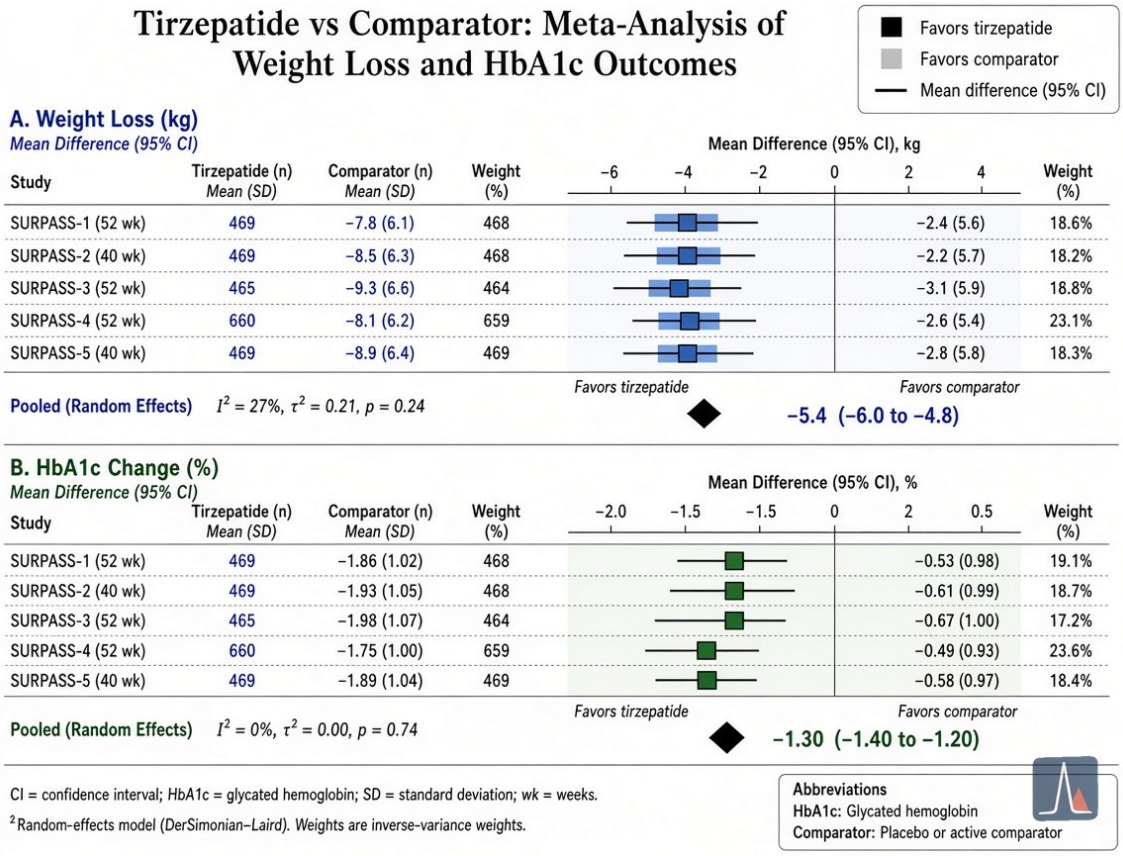
Cechy strukturalne peptydu tirzepatide stosowanego w indeksowanych badaniach mechanistycznych.

Korzystne wyniki z randomizowanych badań SURPASS i SURMOUNT oraz metaanaliz

The SURPASS programme (phase 3 randomised trials in type 2 diabetes) reported superior reductions in HbA1c (estimated mean changes of approximately −2.0 to −2.5 percentage points with 5–15 mg doses) and body weight (7–13 kg or 8–15% in many cohorts) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin, or titrated prandial insulin. Head-to-head superiority versus semaglutide 1 mg was shown for both glycaemic control and weight loss (SURPASS-2). The SURMOUNT programme in adults with obesity or overweight (with or without type 2 diabetes) demonstrated mean percentage weight reductions of 15.0%, 19.5%, and 20.9% with 5, 10, and 15 mg doses versus 3.1% with placebo at 72 weeks in SURMOUNT-1 (non-diabetic cohort). High proportions achieved 15%or 20%weight loss. SURMOUNT-5 (head-to-head versus semaglutide 2.4 mg) confirmed greater weight loss (approximately 20.2% versus 13.7%) and some quality-of-life domain improvements. Benefits extended to waist circumference, blood pressure, lipids, obstructive sleep apnea (reduced apnea-hypopnea index), and heart failure with preserved ejection fraction symptoms. Meta-analyses of randomised trials confirm dose-dependent weight loss (standardised mean differences or odds ratios for 5%, 10%, 15% thresholds substantially favoring tirzepatide over placebo or active comparators), HbA1c reduction, and improvements in cardiometabolic risk factors. SURPASS-CVOT reported noninferiority to dulaglutide for 3-point major adverse cardiovascular events with exploratory signals of benefit on heart failure endpoints and renal outcomes. Pooled and network

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.

meta-analyses (2024–2026) rank tirzepatide highly for weight reduction and glycaemic efficacy among incretin-based therapies. 4 5 6



Ilustracyjna synteza danych dotyczących skuteczności z programów SURPASS i SURMOUNT.

Wyniki sercowo-naczyniowe, nerkowe i inne wyniki kliniczne

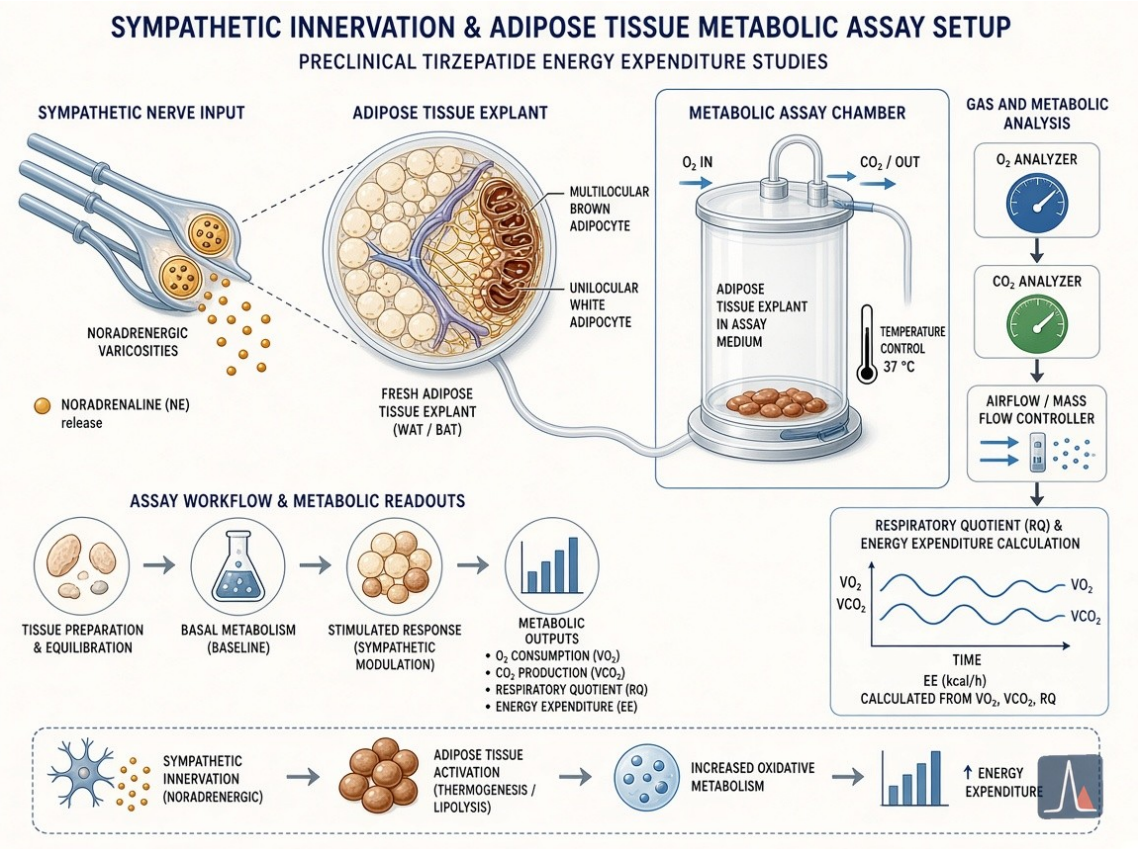
Zindeksowane dane dotyczące wyników sercowo-naczyniowych z SURPASS-CVOT i metaanaliz wskazują na brak wzrostu oraz, w niektórych analizach zbiorczych, na zmniejszenie częstości poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (współczynniki ryzyka w przybliżeniu 0.8–0.9 w kontekstach eksploracyjnych lub metaanaliz sieciowych), hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz złożonych punktów końcowych nerkowych. Opisano poprawę markerów zapalnych, wyników oceny sprawności fizycznej oraz jakości życia związanej ze zdrowiem (zwłaszcza w domenach fizycznych u uczestników z większą utratą masy ciała). Korzyści dotyczące obturacyjnego bezdechu sennego oraz markerów stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną pojawiają się w dedykowanych badaniach lub podgrupach. Wyniki te pochodzą z randomizowanych badań kontrolowanych o różnym czasie trwania (40–176 tygodni) i różnych profilach ryzyka uczestników.

Profil bezpieczeństwa, tolerancja i zdarzenia niepożądane

Randomizowane badania i metaanalizy konsekwentnie wskazują zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) jako najczęstsze, występujące w sposób zależny od dawki (częstość w przybliżeniu 40–60% przy wyższych dawkach wobec 20–30% w przypadku placebo lub niższa w porównaniu z niektórymi komparatorami).

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.

Zdarzenia są przeważnie łagodne do umiarkowanych, osiągają szczyt podczas zwiększania dawki i słabną z czasem. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest częstsze w przypadku tirzepatide (zazwyczaj 5–10%) niż w przypadku placebo, lecz porównywalne lub niekiedy rzadsze niż w przypadku semaglutide w danych bezpośrednich porównań. Poważne zdarzenia niepożądane występują z częstością zbliżoną do placebo lub kontroli aktywnych (ilorazy szans bliskie 1.0 w metaanalizach); umieralność z jakiejkolwiek przyczyny oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe nie wykazują istotnego wzrostu, choć niektóre analizy pozostają niedostatecznie mocne (bardzo niska pewność w odniesieniu do umieralności). Częstość zaburzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym i zapalenia trzustki jest niska i nie jest konsekwentnie podwyższona względem kontroli we wszystkich metaanalizach, choć szybka utrata masy ciała jest znanym czynnikiem ryzyka dla tej klasy. Utrata masy beztłuszczowej stanowi w przybliżeniu 25–30% całkowitej utraconej masy ciała w podbadaniach DXA (np. SURMOUNT-1), co stanowi odsetek zbliżony do placebo lub restrykcji kalorycznej, lecz skutkuje większą bezwzględną redukcją masy beztłuszczowej ze względu na większą całkowitą zmianę masy ciała. W wspierających pracach in vitro nie opisano bezpośredniego działania katabolicznego na ludzkie komórki mięśni szkieletowych. Nadzór farmakologiczny po wprowadzeniu do obrotu (FAERS) wykazuje oczekiwane sygnały dotyczące przewodu pokarmowego i zdarzeń pokrewnych, z pewnymi różnicami porównawczymi względem semaglutide (np. rzadsze zgłaszanie niektórych zdarzeń związanych z niedrożnością lub zdarzeń nerkowych w jednej analizie). Sygnały dotyczące guzów z komórek C tarczycy obserwowane u gryzoni skłoniły do ostrzeżeń regulacyjnych, lecz częstość u ludzi w badaniach nie wykazała wyraźnego nadmiaru. 7 8



Schemat modeli przedklinicznych badających wykorzystanie tłuszczu i bilans energetyczny.

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.

Wyniki zerowe, mieszane, niespójne i ograniczone metodologicznie

Nie wszystkie drugorzędowe punkty końcowe sercowo-naczyniowe lub nerkowe osiągnęły istotność statystyczną w poszczególnych badaniach, a niektóre metaanalizy wskazują niską pewność w odniesieniu do śmiertelności lub określonych wyników dotyczących arytmii ze względu na rzadkość zdarzeń. Udokumentowano ponowny przyrost masy ciała po przerwaniu leczenia (SURMOUNT-4), co wskazuje, że do utrzymania efektu wymagane jest kontynuowanie podawania. Heterogeniczność w metaanalizach jest wysoka w przypadku niektórych wyników antropometrycznych lub lipidowych (wartości I^2 często >50–90%). Korzyści w zakresie jakości życia, choć istotne statystycznie w domenach fizycznych, nie zawsze przekraczają minimalne klinicznie istotne różnice. Dane dotyczące przestrzegania zaleceń w warunkach rzeczywistych oraz twardych wyników w długim okresie (>3 lat) pozostają ograniczone w niezależnych kohortach. Wyniki dotyczące składu ciała są mieszane w odniesieniu do funkcjonalnych implikacji utraty masy beztłuszczowej; niektóre doniesienia odnotowują zachowaną lub poprawioną siłę w połączeniu z ćwiczeniami, choć omawiane jest ryzyko sarkopenii w populacjach podatnych.

Syntezy dowodów, powtarzające się ograniczenia i implikacje katalogowe

Przeglądy systematyczne, metaanalizy i metaanalizy sieciowe (2024–2026) syntetyzują programy SURPASS i SURMOUNT jako ustalające tirzepatide wśród najskuteczniejszych substancji w zakresie redukcji masy ciała i poprawy glikemii w indeksowanych dowodach z randomizacji, przy współkorzyściach kardiometabolicznych w dużej mierze przypisywanych utracie masy ciała oraz bezpośrednim efektom inkretynowym. Do powtarzających się ograniczeń należą: przeważające sponsorowanie badań rejestracyjnych przez przemysł, wskaźniki rezygnacji związane z przewodem pokarmowym, które mogą wprowadzać błąd w analizach per-protocol, stosunkowo krótki do średniego czas trwania w przypadku wielu drugorzędowych punktów końcowych i punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, niedostateczna reprezentacja niektórych profili demograficznych lub współchorobowości oraz potrzeba dłuższego niezależnego okresu obserwacji w zakresie rzadkich zdarzeń, zdrowia kości i trwałości po zaprzestaniu. Pewność w odniesieniu do śmiertelności lub określonych ciężkich zdarzeń niepożądanych jest często oceniana jako niska lub bardzo niska z powodu braku precyzji. Dla badaczy laboratoryjnych te indeksowane badania stanowią szczegółowe ramy farmakologiczne i fizjologiczne do projektowania eksperymentów ze skatalogowanym materiałem badawczym, podkreślając znaczenie warunków kontrolowanych, odpowiedniego nośnika (np. wody bakteriostatycznej do rekonstytucji in vitro lub w pracach na zwierzętach), ustalania zakresu dawek w układach modelowych oraz pomiaru zarówno markerów skuteczności, jak i sygnałów tolerancji. Dane podkreślają użyteczność tirzepatide jako związku narzędziowego do badania biologii podwójnego działania inkretynowego, jednocześnie podkreślając, że raporty z badań klinicznych nie stanowią instrukcji stosowania odczynnika laboratoryjnego u ludzi ani w zastosowaniach weterynaryjnych.

Źródła

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231.

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.

(in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Liczne metaanalizy z lat 2024–2026 badań randomizowanych dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, wyników sercowo-naczyniowych i składu ciała (np. protokoły BMJ Open, BMC Medicine TSA, przeglądy Cochrane oraz syntezy specyficzne dla czasopism indeksowane w PubMed).
• Dodatkowe publikacje pierwotne SURMOUNT i SURPASS, dane SUMMIT HFpEF oraz analizy nadzoru farmakologicznego (dysproporcjonalność FAERS, 2022–2026) dostępne za pośrednictwem PubMed i Europe PMC.

Wszystkie twierdzenia pochodzą wyłącznie z indeksowanej literatury pierwotnej lub przeglądów systematycznych. Nie podano dawek, instrukcji podawania ani zaleceń terapeutycznych. Materiały Rierink Compounds są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych.

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.