

PREBOJ V ZDRAVLJENJU PRESNOVNIH BOLEZNI: INOVATIVNA MOLEKULA TIRZEPATID

BREAKTHROUGH IN THE TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS: INNOVATIVE MOLECULE TIRZEPATIDE

AVTORJI / AUTHORS:

Andrijana Koceva, dr. med.¹

dr. Nika Aleksandra Kravos Tramšek, dr. med.¹

doc. dr. Mojca Lunder, dr. med.²

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.²

¹ Univerzitetni klinični center Maribor,
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrijana_koceva@yahoo.com

POVZETEK

Razvoj sodobnih antihiperглиkemičnih zdravil, vztrajno posodabljanje priporočil za zdravljenje sladkorne bolezni in razvoj naprednih tehnologij so v zadnjih letih v strmem vzponu. Kljub temu pa sladkorna bolezen in debelost ostajata pomembna javnozdravstvena problema z vztrajno naraščajočo prevalenco. V Sloveniji že nestrno pričakujemo tirzepatid, prvi dvojni agonist receptorjev glukogonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in receptorjev inzulinotropnega polipeptida (GIP). Gre za inovativno učinkovino, ki učinkovito zmanjša koncentracijo glukoze v krvi ter dolgoročno uravna glikemijo, obenem pa omogoča pomembno zmanjšanje telesne mase. Spodbuja tudi shranjevanje prehranskih maščob, ugodno vpliva na nealkoholno zamaščenost jeter, krvni tlak in verjetno tudi kostno prenavo. Tirzepatid je dostopen v obliki prednapolnjenega injekcijskega peresnika, aplicira se podkožno, enkrat tedensko. Neželeni učinki (predvsem prebavni) so redki, blagi do zmerni in običajno prehodne narave. Glede na obseg ugodnih učinkov tirzepatida se nam obeta dodatna sprememba paradigem zdravljenja več presnovnih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

agonist receptorjev GIP, agonist receptorjev GLP-1, debelost, sladkorna bolezen, tirzepatid

ABSTRACT

The development of modern antidiabetic drugs, a continuous adaptation of recommendations for treating diabetes and the development of advanced technologies have been on a steep rise in recent years. Nevertheless, diabetes and obesity remain significant public health problems with a steadily increasing prevalence. In Slovenia, we eagerly await for tirzepatide, the first dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. It is an innovative active ingredient that effectively reduces glucose concentration and provides a long-term regulation of glycemia while at the same time enabling an effective lowering of body weight. It also promotes the storage of dietary fats, has a beneficial effect on non-alcoholic fatty liver disease, blood pressure and possibly a beneficial effect on bone remodelling. Tirzepatide is available



as a pre-filled injection pen, administered subcutaneously once a week. Adverse effects (mainly gastrointestinal) are rare, mild to moderate and usually transient. Considering the extent of the beneficial effects of tirzepatide, an additional change in the treatment paradigms of several metabolic diseases is promising.

KEY WORDS:

diabetes melitus, GIP receptor agonist, GLP-1 receptor agonist, obesity, tirzepatide

1 UVOD

Sladkorna bolezen je napredujoča kronična bolezen, za katero je značilna vztrajna hiperglikemija, ki je posledica nezadostnega izločanja inzulina, njegovega nezadostnega delovanja ali obojega. Kljub pomembnemu razvoju sodobnih zdravil, tehnologij in pristopov k zdravljenju ostaja sladkorna bolezen pomemben javnozdravstveni problem, saj dosega pandemične razsežnosti. S sladkorno boleznijo na svetu živi 537 milijonov ljudi (1), v Sloveniji okoli 145.200 (2). Pomemben dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 je debelost (3). Obe bolezni pomembno povečata tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni in vodita v prezgodnjo invalidnost in smrt (4, 5). Vzporedno narašča tudi pojavnost nealkoholne zamaščenosti jeter, po novem imenovane z metaboličnim sindromom povezana zamaščenost jeter, ki do petkrat poveča tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 tudi poteka hitreje (6); trenutno je ne moremo zdraviti vzročno.

2 POMEN INKRETINOV V PATOFIZIOLOGIJI SLADKORNE BOLEZNI

Inkretini so peptidni hormoni (glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1) in od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP)), ki so odgovorni za inkretinski učinek. Slednji pomeni pomembno povečanje izločanja inzulina po peroralnem vnosu hranil v primerjavi z intravensko aplikacijo glukoze. Proizvajajo jih enteroendokrine celice, razporejene vzdolž

celotne prebavne cevi. Na tešče so koncentracije GLP-1 in GIP v plazmi nizke, do povečanja njune koncentracije pa pride 15 do 30 minut po zaužitju hranil. Spodbujata izločanje inzulina iz beta celic trebušne slinavke v odvisnosti od koncentracije glukoze ter prispevata k približno 70 % fiziološkega izločanja inzulina po obroku. GIP poveča tudi izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke v obdobjih hipoglikemije, zmanjša inzulinso odpornost, poveča privzem glukoze v mišice ter vpliva na presnovo maščob. GLP-1 zmanjša izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke in upočasni praznjenje želodca, kar poveča občutek sitosti (4, 7). Njuno delovanje je kratko, v 1–5 minutah po izločanju ju razgradi encim dipeptidil peptidaza 4 (7). Oba hormona imata ugodne učinke tudi v drugih organih, kar prikazuje slika 1.

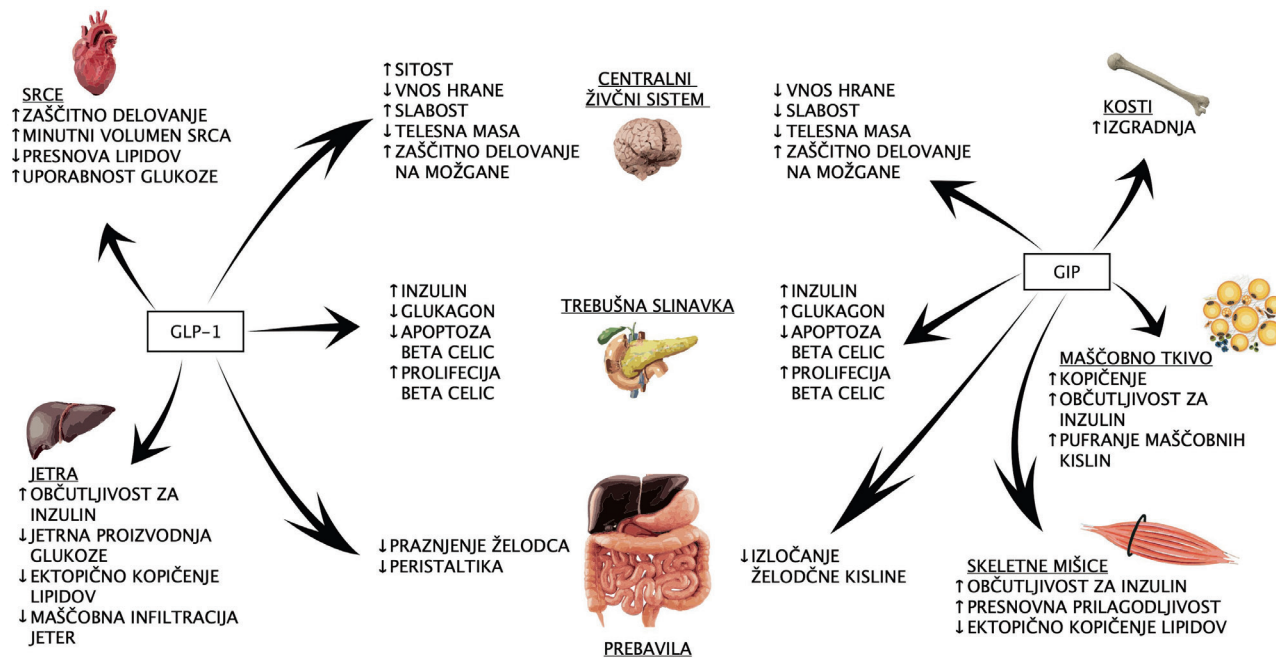
Pri osebah s sladkorno boleznijo je inkretinski učinek zmanjšan ali celo odsoten, kljub temu da je koncentracija izločenih inkretinov primerljiva z zdravimi osebami. Inkretinski učinek je večinoma zmanjšan na račun zmanjšane delovanja GIP, saj z večanjem koncentracije eksogenega GLP-1 njegov inzulinotropni učinek linearno raste, medtem ko pri povečevanju koncentracije eksogenega GIP tega učinka ni (8). Tako je bil razvoj antihiperglikemičnih zdravil do sedaj usmerjen v razvoj in proizvodnjo agonistov receptorjev GLP-1. Po najnovejših dognanjih znižanje koncentracije glukoze v krvi privede tudi do zmanjšanja odpornosti beta celic na GIP, kar je spodbudilo razmišljanje o kombiniranju agonistov receptorjev za GIP z drugimi učinkovinami za uravnavanje koncentracije glukoze v krvi in je privedlo tudi do razvoja tirzepatida (7).

3 TIRZEPATID, PRVI DVOJNI AGONIST RECEPTORJEV ZA GIP IN GLP-1

Tirzepatid je prvi dvojni agonist receptorjev za GIP in GLP-1, ki so ga leta 2022 odobrili za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri ameriški Upravi za hrano in zdravila ter Evropski agenciji za zdravila (4).

3.1 STRUKTURA

Tirzepatid je sintezni linearni peptid z molekularno maso 4813 Da, sestavljen iz verige 39 aminokisljin, ki temeljijo na nativni sekvenci GIP. Linearni peptid tirzepatida je kovalentno vezan z delom maščobne dikisljne C₂₀ na stranski verigi aminokisljne Lys20. Stranska veriga maščobnih kislin



Slika 1: Učinki inkretinov glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) in od glukoze odvisnega inzulintropnega peptida (GIP). Povzeto po (5).
 Figure 1: Effects of incretins, glucagon-like polypeptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Adopted from (5).

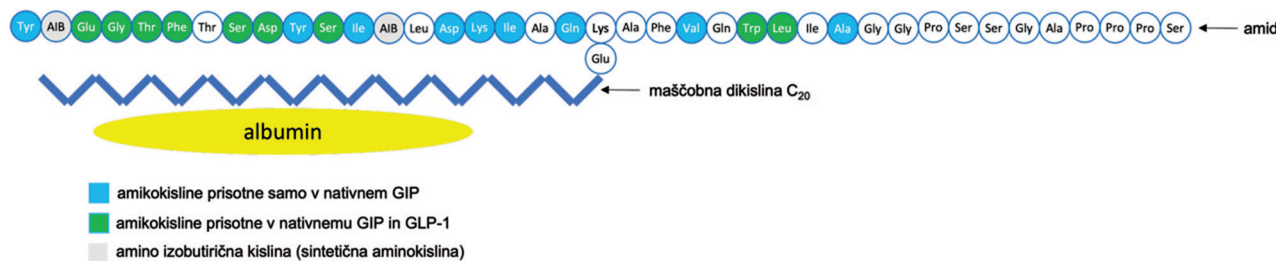
omogoča vezavo na albumin po podkožni aplikaciji zdravila, kar upočasni encimsko razgradnjo in podaljša razpolovni čas učinkovine (4, 7, 9).

3.2 FARMAKODINAMIKA

Tirzepatid je dvojni agonist v obliki ene molekule, ki se lahko veže tako na receptorje za GIP kot tudi na receptorje za GLP-1 ter jih sočasno aktivira. Na receptorje za GIP se veže s podobno afiniteto kot nativni GIP, na receptorje za GLP-1 pa s petkrat manjšo afiniteto. Raziskave *in vitro* so pokazale primerljivo aktivacijo receptorja za GIP kot ob delovanju nativnega GIP, medtem ko je bila aktivacija re-

ceptorja za GLP-1 13-krat manjša v primerjavi z nativnim GLP-1 (4). Receptorji za GLP-1 in GIP se nahajajo na alfa, beta in delta celicah trebušne slinavke, v različnih presnovnih centrih v centralnem živčevju in v kosteh, medtem ko maščobne celice izražajo le receptorje za GIP. Aktivacija receptorjev za GIP in GLP-1 na beta celicah trebušne slinavke poveča izločanje inzulina, zmanjša porabo energije in izboljša občutljivost tkiv za inzulin. Posledično se zniža koncentracija glukoze v krvi, kar dodatno izboljša občutljivost beta celic za GIP (11).

Dodatek agonista receptorjev za GIP k agonistu receptorjev za GLP-1 lahko poveča toleranco agonista receptorjev za GLP-1 in razširi terapevtsko okno. Agonizem za GIP spod-



Slika 2: Struktura tirzepatida. Povzeto po (10). GIP – od glukoze odvisen inzulintropni peptid, GLP-1 – glukagonu podoben peptid-1.
 Figure 2: Structure of tirzepatide. Adopted from (10). GIP – glucose dependent insulinotropic peptide, GLP-1 – glucagon like peptide-1.

buja izgubo telesne mase z zmanjšanjem vnosa kalorij preko neposrednega delovanja na receptorje za GIP v hipotalamusu in preko aktivacije receptorjev za GIP na nevronih zmanjša z agonisti receptorjev GLP-1 povzročeno slabost (11).

3.3 FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika tirzepatida je pri osebah z in brez sladkorne bolezni primerljiva. Mesto podkožne aplikacije ne vpliva na učinek zdravila. Čas največje plazemske koncentracije je dosežen po 24 do 48 urah, dinamično ravnovesje plazemske koncentracije pa po štirih injekcijah, to je po štirih tednih. Biološka uporabnost zdravila je 80 %, razpolovni čas je približno pet dni, kar omogoča podkožno injiciranje zdravila enkrat tedensko. Presnovki se izločajo z urinom in blatom (4, 12).

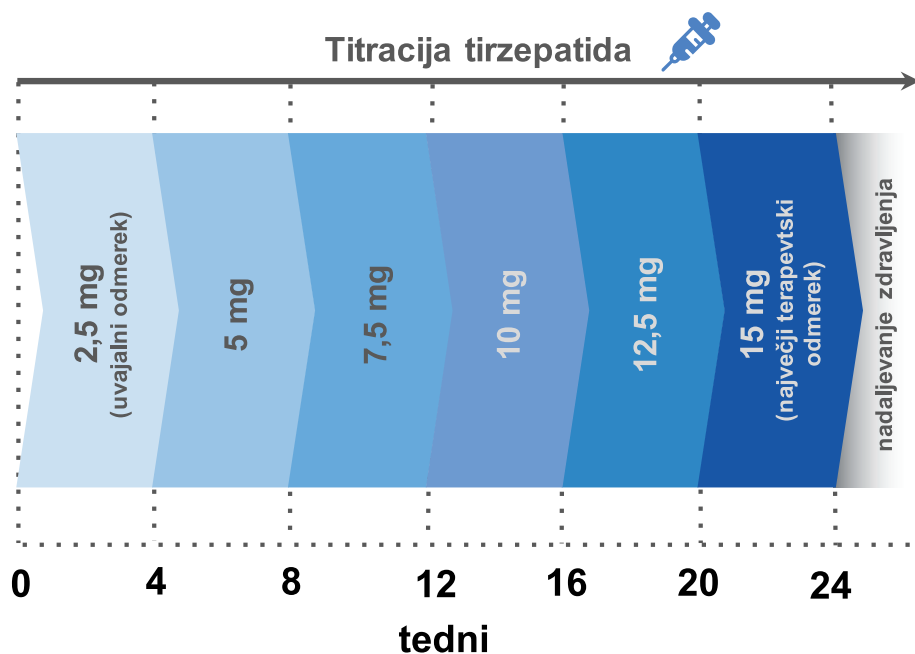
Farmakokinetika se bistveno ne spremeni s starostjo, spolom, raso, telesno maso ali upadom delovanja ledvic ali jeter. Prav tako glede na trenutno razpoložljive podatke tirzepatid ne vpliva na aktivnost citokromov P450. Absorpcija drugih učinkovin je ob začetku zdravljenja s tirzepatidom lahko zmanjšana ali upočasnjena. To je predvsem pomembno pri jemanju peroralnih kontraceptivov, še posebno etinilestradiola in norgestimata (4).

3.4 ODMERJANJE

Tirzepatid je dostopen v obliki prednapolnjenega injekcijskega peresnika za enkratno uporabo, v odmerkih 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg in 15 mg. Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg enkrat tedensko, odmerek se po štirih tednih poviša na 5 mg enkrat tedensko, ki je tudi prvi terapevtski odmerek. Odmerek lahko dodatno povišamo v korakih po 2,5 mg vsake štiri tedne do največjega odmerka 15 mg, kar prikazuje slika 3. Titracija je potrebna v izogib neželenim učinkom oz. zmanjšanju možnosti njihovega pojava. Zdravilo injiciramo v podkožje na trebuhu, stegnu ali nadlakti, enkrat tedensko, na isti dan v tednu, kadar koli v dnevu, neodvisno od hrane. Injekcijska mesta je potrebno redno menjati (10, 12, 13).

4 TIRZEPATID IN SLADKORNA BOLEZEN

Učinkovitost in varnost tirzepatida pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 so potrdili v randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze SURPASS 1–5 (preglednica 1), ki so vklju-



Slika 3: Odmerjanje tirzepatida.
Figure 3: Dosing of tirzepatide.

čevalje 6278 preiskovancev z izhodiščnim HbA1c 7,9–8,5 %. Udeležence so sprva zdravili z odmerkom 2,5 mg tedensko in stopnjevanjem po korakih za 2,5 mg vsake štiri tedne. Čas spremljanja je bil med 40 in 52 tednov. Primarni

opazovani dogodek je bila sprememba HbA1c, med sekundarnimi opazovanimi dogodki pa doseganje določene ciljnega HbA1c ter znižanje telesne mase za $\geq 5\%$ oz. $\geq 10\%$ (12).

Preglednica 1: Povzetek glavnih rezultatov raziskav SURPASS 1–5. Povzeto po (4, 12).

Table 1: Results of SURPASS 1–5 trials. Adopted from (4, 12).

Raziskava	Učinkovina	Sprememba HbA1c	HbA1c < 7%	HbA1c < 5,7%	Sprememba telesne mase
SURPASS 1: Monoterapija s tirzepatidom vs. placebo (N = 478)	tirzepatid 5 mg	-1,9 %	87 %	34 %	-7 kg
	tirzepatid 10 mg	-1,9 %	92 %	31 %	-7,8 kg
	tirzepatid 15 mg	-2,1 %	88 %	52 %	-9,5 kg
	placebo	0,04 %	20 %	1 %	-0,7 kg
SURPASS 2: Tirzepatid vs. semaglutid ob zdravljenju z metforminom (N = 1879)	tirzepatid 5 mg	-2,0 %	82 %	27 %	-7,6 kg
	tirzepatid 10 mg	-2,2 %	86 %	40 %	-9,3 kg
	tirzepatid 15 mg	-2,3 %	86 %	46 %	-11,2 kg
	semaglutid 1 mg	-1,9 %	79 %	19 %	-5,7 kg
SURPASS 3: Tirzepatid vs. inzulin degludek ob zdravljenju z metforminom z/brez zaviralca SGLT-2 (N = 1947)	tirzepatid 5 mg	-1,99 %	82 %	26 %	-7,5 kg
	tirzepatid 10 mg	-2,29 %	90 %	39 %	-10,7 kg
	tirzepatid 15 mg	-2,4 %	93 %	48 %	-12,9 kg
	degludek	-1,3 %	61 %	5 %	2,3 kg
SURPASS 4: Tirzepatid vs. inzulin glargin ob zdravljenju z metforminom in/ali zaviralcem SGLT-2 in/ali sulfonilsečnino (N = 2002)	tirzepatid 5mg	-2,2 %	81 %	23,0 %	-7,1 kg
	tirzepatid 10mg	-2,4 %	88,2 %	32,7 %	-9,5 kg
	tirzepatid 15mg	-2,6 %	90,7 %	43,1 %	-11,7 kg
	glargin	-1,4 %	50,7 %	3,4 %	-1,9 kg
SURPASS 5: Tirzepatid vs. placebo kot dodatek k inzulinu glarginu in metforminu (N = 475)	tirzepatid 5 mg + glargin	-2,1 %	87,3 %	24,4 %	-5,4 kg
	tirzepatid 10 mg + glargin	-2,4 %	89,6 %	41,6 %	-7,5 kg
	tirzepatid 15 mg + glargin	-2,3 %	84,7 %	49,6 %	-8,8 kg
	placebo + glargin	-0,9 %	34 %	2,7 %	1,6 kg

Legenda: Krepko označene vrednosti so statistično značilne. SGLT-2 – natrijevi glukozni koprenašalci 2, vs. – v primerjavi z.



V podraziskavi SURPASS 3 CGM so manjšo skupino preiskovancev spremljali tudi s pomočjo sensorja za kontinuirano merjenje glukoze v podkožju. Urejenost glikemije so spremljali s pomočjo izračuna odstotka časa v ciljnem območju glikemije, ki je bil definiran z vrednostjo glukoze med 3,9 in 7,8 mmol/L. Ob zdravljenju s tirzepatidom v odmerkih 10 mg in 15 mg je prišlo do statistično značilnega porasta odstotka časa v ciljnem območju ($p < 0,0001$), ki je ob zdravljenju s tirzepatidom znašal 73 %; v kontrolni skupini pa 48 % (14).

Raziskavi SURPASS 1 in 5 sta dokazali, da je 86 % bolnikov, zdravljenih s tirzepatidom v odmerku 15 mg, doseglo HbA1c $< 6,5$ % in 50 % bolnikov HbA1c $< 5,7$ % (15, 16), to je območje normoglikemije in možne remisije sladkorne bolezni tipa 2 (17).

5 TIRZEPATID IN DEBELOST

Temelj vseh ukrepov za zmanjšanje telesne mase je sprememba življenjskega sloga, ki vključuje zmanjšan oz. ome-

jen vnos kalorij, uravnoteženo prehrano in telesno dejavnost. Ena izmed možnosti nadgradnje so zdravila, ki delujejo na inkretinski sistem. Zaenkrat sta registrirana agonista receptorjev GLP-1 liraglutid (3 mg dnevno), in semaglutid (2,4 mg tedensko) (5, 18). Vpliv tirzepatida na telesno maso proučuje raziskovalni program SURMOUNT, ki zajema štiri multicentrične randomizirane raziskave. Zaključeni sta SURMOUNT 1 (2539 oseb z debelostjo brez sladkorne bolezni) in SURMOUNT 2 (938 oseb z debelostjo in sladkorno boleznijo). Titracijsko obdobje je trajalo 20 tednov, nato pa so udeležence spremljali še 52 tednov. Primarna opazovana dogodka sta bila odstotek znižanja telesne mase in znižanje telesne mase za ≥ 5 % (4, 19). Rezultati so podani v preglednicah 2 in 3.

Raziskave SURMOUNT 3–4 še potekajo, rezultate pričakujemo v letu 2023. V raziskavi SURMOUNT 3 proučujejo zdravljenje s tirzepatidom v primerjavi s strukturirano 12-tedensko intenzivirano spremembo življenjskega sloga. Raziskava SURMOUNT 4 proučuje vzdrževanje telesne mase po 36-tedenskem zdravljenju s tirzepatidom (4). Zaradi ugodnih rezultatov raziskave SURMOUNT 1 so ameriški Upravi za hrano in zdravila že podali predlog za hiter postopek odobritve tirzepatida za zdravljenje odraslih z debelostjo ali prekomerno telesno maso in pridruženimi boleznimi.

Preglednica 2: Rezultati raziskave SURMOUNT 1. Povzeto po (20).

Table 2: Results of the SURMOUNT 1 trial. Adopted from (20).

SURMOUNT 1	Znižanje telesne mase	Znižanje telesne mase za ≥ 5 %	Znižanje telesne mase za ≥ 20 %	Sprememba obsega pasu
Tirzepatid 5 mg	-15,0 %	85 %	30 %	-14 cm
Tirzepatid 10 mg	-19,5 %	89 %	50 %	-17,7 cm
Tirzepatid 15 mg	-20,9 %	91 %	57 %	-18,5 cm
Kontrola: placebo	-3,1 %	35 %	3 %	-4 cm

Legenda: Krepko označene vrednosti so statistično značilne.

Preglednica 3: Rezultati raziskave SURMOUNT 2. Povzeto po (21).

Table 3: Results of the SURMOUNT 2 trial. Adopted from (21).

SURMOUNT 2	Znižanje telesne mase	Znižanje telesne mase za ≥ 5 %	Znižanje telesne mase za ≥ 15 %
Tirzepatid 10 mg	-13,4 %	81,6%	41,4 %
Tirzepatid 15 mg	-15,7 %	86,4%	51,8 %
Kontrola: placebo	-3,3 %	30,5%	2,6 %

Legenda: Krepko označene vrednosti so statistično značilne.

6 DRUGI PRESNOVNI UČINKI TIRZEPATIDA

V raziskavah SURPASS 1–5, SURMOUNT 1 in 2 ter v ostalih kliničnih raziskavah je tirzepatid izkazal več ugodnih presnovnih učinkov. Beležili so pomembno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (19). Po 26 tednih zdravljenja s tirzepatidom je prišlo tudi do pomembnega znižanja ravni apoproteinov B in C-III, lipoproteinov nizke gostote (LDL) in od telesne mase neodvisnega znižanja trigliceridov ter povečanja plazemske koncentracije lipo-proteinske lipaze v primerjavi s placebom (7). Večina opisanih učinkov na maščobe je posledica agonizma receptorjev za GIP (11, 22). V podraziskavi SURPASS 3 MRI je prišlo do statistično pomembnega zmanjšanja vsebnosti maščob v jetrih v 52. tednu pri preiskovancih, zdravljenih s tirzepatidom v odmerkih 10 mg in 15 mg (–8,09 %), v primerjavi s skupino zdravljenih z degludekom (–3,38 %) ($p < 0,0001$). Raziskava SYNERGY-NASH pa bo dodatno opredelila učinke tirzepatida na jetra, saj proučuje učinkovitost in varnost tirzepatida pri bolnikih z nealkoholnim steatohepatitisom (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*) (4, 23). Glede na poznani vpliv endogenih GLP-1 in GIP na kostno prenavo pričakujemo, da bo imel tirzepatid ugoden učinek tudi na izgradnjo kostnine (24).

7 SRČNO-ŽILNA VARNOST IN VPLIV NA LEDVIČNO DELOVANJE

V raziskavi SURPASS 4 so spremljali učinkovitost in varnost tirzepatida v primerjavi z inzulinom glarginom pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z neustrezno urejeno glikemijo ob sočasnem zdravljenju z metforminom in/ali sulfonilsečnino in/ali zaviralci natrijevih glukočnih koprenašalcev 2 (SGLT-2). Raziskava je vključila bolnike z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke. V obdobju podaljšane spremljanja 52 tednov po potrditvi primarnega opazovanega dogodka ob zdravljenju s tirzepatidom niso dokazali povečanja pojavnosti pomembnih srčno-žilnih dogodkov (4, 25). Trenutno poteka še raziskava SURPASS-CVOT, ki proučuje učinkovitost in varnost tirzepatida v primerjavi z dulaglutidom pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečano srčno-žilno ogroženostjo. Gre za prvo raziskavo te vrste, ki ima v primerjalni skupini dula-

glutid z že dokazano srčno-žilno koristjo proti placebo, opredeljeno kot zmanjšanje pojavnosti dogodkov MACE (*major adverse cardiovascular events*), torej srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta ali neusodne možganske kapi (4, 12).

S podanalizo raziskave SURPASS-4 so dokazali zmanjšanje albuminurije in ocenjene glomerulne filtracije (oGF) ter zmanjšanje tveganja za ledvično okvaro (sestavljeno iz zmanjšanja oGF za ≥ 40 %, ledvične smrti, odpovedi ledvic ali novonastale mikroalbuminurije) pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke. V kombinaciji z zaviralci SGLT-2 je bil učinek še večji, do upočasnitve zmanjšanja oGF pa je prišlo tudi pri bolnikih z oGF > 60 mL/min/1,73 m² in/ali normoalbuminurijo (27).

8 NEŽELENI UČINKI TIRZEPATIDA

Varnostni profil tirzepatida je skladen s profilom agonistov receptorjev GLP-1. Najpogostejši neželeni učinki so prebavne težave (slabost, bruhanje, driska), ki so običajno blagi do zmerni, odvisni od odmerka in prehodni. Običajno se pojavijo med titracijo tirzepatida (4, 12, 19). Tirzepatid ne poveča tveganja za pojav hipoglikemij. Povečano pojavnost hipoglikemij so beležili v primeru sočasnega zdravljenja s sulfonilsečninami oz. z inzulinom, kar je podobno kot pri agonistih receptorjev GLP-1 (4). Uporaba tirzepatida ni raziskana pri preiskovancih z osebno anamnezo pankreatitisa, zato tudi ni podatkov, ali tirzepatid poveča verjetnost za ponovitev bolezni (9). Povzetek neželenih učinkov in njihovo pojavnost glede na odmerke tirzepatida povzema preglednica 4.

9 OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI PRI ZDRAVLJENJU S TIRZEPATIDOM

Tirzepatid je kontraindiciran pri bolnikih z medularnim karcinomom ščitnice oz. bolnikih s sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 2 ter pri znani preobčutljivosti za tirzepatid ali katero koli pomožno snov zdravila (4). Prejemanje tirzepatida v času dojenja ni bilo proučeno, prav tako ni znano, ali prehaja v materino mleko. Prejemanje



Preglednica 4: Združeni podatki o pojavu neželenih učinkov pri različnih odmerkih tirzepatida. Povzeto iz metaanalize (26).

Table 4: Pooled data on the occurrence of adverse events depending on tirzepatide dose. Adapted from meta-analysis (26).

Neželeni učinki	Placebo	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg
Vsi prebavni neželeni učinki	15,5 %	39,1%	45,6%	49,3%
Slabost	4,9 %	13,3 %	17,9 %	24,1 %
Driska	8,3 %	13,2%	17,2 %	20,8 %
Bruhanje	2,7 %	5,7 %	8,3 %	14,0 %
Dispepsija	2,2 %	6,0 %	8,5 %	6,8 %
Reakcija na mestu injiciranja	1,1 %	1,9 %	2,4 %	3,1 %
Preobčutljivost	3,9 %	3,2 %	3,0 %	2,4 %
Akutni pankreatitis	0,3 %	0,4 %	0,4 %	0,3 %
Akutni holecistitis	0,6 %	0,1 %	0,6 %	0,2 %
Hipoglikemija pod 3,9 mmol/l	ni podatkov	17,4 %	22,6 %	21,0 %
Hipoglikemija pod 2,8 mmol/l	3,9 %	3,6 %	3,3 %	3,5 %

tirzepatida v času nosečnosti glede na raziskave na živalih lahko škoduje plodu. Ženskam, ki uporabljajo peroralne kontraceptive, svetujemo, da preidejo na neperoralno kontracepcijsko metodo ali dodajo pregradno metodo kontracepcije štiri tedne po začetku zdravljenja s tirzepatidom in štiri tedne po vsakem povečanju odmerka tirzepatida (4, 13).

poleg sladkorne bolezni naslovilo spekter presnovnih bolezni in pomenilo preboj v njihovem vzročnem zdravljenju.

10 SKLEP

Tirzepatid je prvi dvojni agonist receptorjev za GIP in GLP-1, kar povečuje obseg njegovih terapevtskih indikacij in učinkovitosti, od sladkorne bolezni do debelosti in nealkoholne zamaščenosti jeter ter drugih presnovnih sprememb. Apliciramo ga v obliki podkožnih injekcij enkrat tedensko in učinkovito zniža HbA1c ter ugodno vpliva na druge presnovne parametre. Neželeni učinki so redki in prehodni. Glede na trenutno veljavne smernice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ki svetujejo individualiziran pristop, bi ga lahko postavili ob bok agonistom receptorjev GLP-1, in sicer kot prvo injekcijsko zdravljenje sladkorne bolezni. Glede na potekajoče raziskave pa pričakujemo dodatno potrditev učinkovitosti in odobritev tirzepatida pri zdravljenju debelosti, s čimer bi se oddaljili od presnovne kirurgije in približali učinkovitemu nekirurškemu zdravljenju večje populacije ljudi. Gre torej za obetavno zdravlilo, ki bi lahko

11 LITERATURA

1. Global picture. *IDF Diabetes Atlas. 10 ed: International Diabetes Federation; 2021. p. 30-53.*
2. Eržen I. Obvladovanje sladkorne bolezni - ključni podatki za leto 2021. In: Zaletel J NP, editor. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana; 2022.
3. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar Pavlič D, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2022. p. 15.
4. Gallwitz B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology: Frontiers Media S.A.; 2022.*
5. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology: Frontiers Media S.A.; 2022.*
6. Volčanšek Š, Novak K. 31. Nealkoholna zamaščenost jeter. In: Pongrac Barlovič D, editor. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2: Diabetološko Združenje Slovenije; 2022. p. 274-77.
7. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovascular Diabetology: BioMed Central Ltd; 2021.*
8. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology,

- and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-36.
9. Ali R, Virendra SA, Chawla PA. Bumps and humps in the success of Tirzepatide as the first GLP1 and GIP receptor agonist. *Health Sciences Review.* 2022;4:100032-.
 10. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):169.
 11. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology and Metabolism: Elsevier Inc.;* 2020. p. 410-21.
 12. Tall Bull S, Nuffer W, Trujillo JM. Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2022;36(12):108332-.
 13. Highlights of prescribing information FDA2022 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf]
 14. Battelino T, Bergenstal RM, Rodriguez A, Fernandez Lando L, Bray R, Tong Z, et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):407-17.
 15. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-55.
 16. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, 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):534-45.
 17. Ko JH, Kim TN. Type 2 Diabetes Remission with Significant Weight Loss: Definition and Evidence-Based Interventions. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(2):123-33.
 18. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;397(10278):971-84.
 19. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *International Journal of Molecular Sciences: MDPI;* 2022.
 20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-16.
 21. Lilly's tirzepatide achieved up to 15.7% weight loss in adults with obesity or overweight and type 2 diabetes in SURMOUNT-2 2023 [Available from: <https://investor.lilly.com/node/48776/pdf>].
 22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes, Obesity and Metabolism: John Wiley and Sons Inc;* 2021. p. 5-29.
 23. Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, Bray R, Brouwers B, Rodriguez A. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):393-406.
 24. Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:98.
 25. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, 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):1811-24.
 26. Mishra R, Raj R, Elshimy G, Zapata I, Kannan L, Majety P, et al. Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc.* 2023;7(4):bvad016.

