

Examensarbete

Tirzepatid och viktminskning

Effektiviteten av tirzepatid vid behandling av fetma



Tirzepatid och viktminskning

Effektiviteten av tirzepatid vid behandling av fetma

Maram Al-Rifaie

Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie Kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar

Handledare

Marlene Norrby, universitetslektor

Linnéuniversitetet

Inst. för Kemi och Biomedicin

39182 Kalmar

Examinator:

Rikard Unelius, professor

Linnéuniversitetet

Inst. för Kemi och Biomedicin

39182 Kalmar

Sammanfattning:

Fetma är en kronisk sjukdom som ökar risken för bland annat diabetes, hjärt-kärlsjukdom och cancer. Trots att kost- och livsstilsförändringar är grunden i behandlingen har många svårt att uppnå och behålla en varaktig vikttnedgång. Nya läkemedel som påverkar kroppens mättnads- och hungerhormoner har därför fått ökad betydelse. Denna litteraturstudie syftade till att undersöka hur effektivt läkemedlet tirzepatid, en dubbel GLP-1- och GIP-receptoragonist, är vid behandling av fetma.

Resultaten från fem stora kliniska studier (SURMOUNT-programmet) visar att tirzepatid leder till betydande och långvarig viktminskning jämfört med placebo. Deltagarna förlorade upp till 22,5 % av sin kroppsvikt efter 72 veckors behandling, och effekten kvarstod så länge behandlingen fortsatte. Läkemedlet förbättrade även blodtryck, blodsocker och blodfetter. De vanligaste biverkningarna var milda mag-tarmbesvär. Sammanfattningsvis visar resultaten att tirzepatid är ett effektivt och väl tolererat läkemedel som kan spela en central roll i framtidens behandling av fetma, särskilt i kombination med livsstilsförändringar.

Nyckelord: Fetma, obesitas, Tirzepatid, viktminskning, BMI

ABSTRACT

Obesity is a chronic and progressive disease associated with serious health risks such as diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Despite lifestyle changes being the first-line treatment, many patients struggle to maintain long-term weight loss. In recent years, new drugs based on incretin hormones have shown promising results. This literature review aimed to evaluate the effectiveness of *Tirzepatid*, a dual GLP-1 and GIP receptor agonist, in treating obesity.

Five large randomized clinical studies from the SURMOUNT program were analyzed. All studies consistently showed that Tirzepatid leads to significant and sustained weight loss compared with placebo. In SURMOUNT-1, participants lost up to 22.5% of their body weight after 72 weeks, and most of the reduction consisted of fat mass. Similar effects were observed in Chinese adults in the study SURMOUNT-CN, with an average loss of 15% and reduced waist circumference. Studies on long-term treatment (SURMOUNT-3 and -4) demonstrated that continued therapy is essential, since discontinuation resulted in rapid weight regain.

Tirzepatid also improved metabolic health, including blood pressure, glucose, and lipid levels, while adverse effects were mainly mild gastrointestinal symptoms. In conclusion, Tirzepatid represents a major breakthrough in obesity treatment, combining high efficacy with a favorable safety profile. Continuous treatment and lifestyle support appear crucial for maintaining long-term results.

FÖRORD

Detta examensarbete omfattar 15 högskolepoäng vilket har inneburit 10 veckors heltidsstudier. Arbetet skrevs under hösttermin 2025 och ingår i farmaceutprogrammet på Linnéuniversitetet.

Genomförandet av detta arbete har varit fyllt av lärande och utmaningar. Jag vill först och främst tacka min handledare Marlene Norrby för hennes vägledning, stöd och uppmuntran genom hela processen.

Ett särskilt tack riktas till mina fantastiska barn, min älskade man, min mamma/pappa och mina systrar för ert stöd, tålamod och er förståelse under hela studieperioden. Er kärlek och hjälp har varit min största drivkraft.

Helsingborg 2026-10-20

Maram Al-Rifaie

FÖRKORTNINGAR

BMI Body Mass Index som är mått på kroppsvikt i förhållande till längd (kg/m²)

HbA1c Glykerat hemoglobin – markör för långtidsglukosnivåer

GLP-1 Glucagon-Like Peptide-1: är tarmhormon som stimulerar insulinfrisättning och mättnad

GIP Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide – tarmhormon som förbättrar insulinrespons

ETD Estimated Treatment Difference

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	<u>- 1 -</u>
<i>Fetma</i>	<u>- 1 -</u>
<i>Hur vanligt är fetma globalt och i Sverige</i>	<u>- 1 -</u>
<i>Behandlingsmetoder mot fetma i dagens vård</i>	<u>- 2 -</u>
<i>Livsstilsförändringar</i>	<u>- 2 -</u>
<i>Läkemedelsbehandling</i>	<u>- 2 -</u>
<i>Kirurgisk behandling</i>	<u>- 3 -</u>
<i>Tirzepatid</i>	<u>- 3 -</u>
SYFTE	-12-
MATERIAL OCH METOD	-12-
RESULTAT	-14-
<i>SURMOUNT-1</i>	-14-
<i>SURMOUNT-3</i>	-18-
<i>SURMOUNT-4</i>	-20-
<i>SURMOUNT-CN</i>	-23-
DISKUSSION	-25-
<i>Effektivitet och klinisk betydelse</i>	-25-
<i>Betydelsen av fortsatt behandling</i>	-26-
<i>Metabola och fysiologiska förbättringar</i>	<u>- 27 -</u>
<i>Säkerhet och tolerabilitet</i>	-29-
<i>Begränsningar och framtida forskning</i>	-30-
<i>Slutsats</i>	-31-
REFERENSER	<u>- 32 -</u>

INTRODUKTION

Fetma

Fetma är en komplex och kronisk sjukdom som kännetecknas av en onormal eller överdriven ansamling av kroppsfett som kan leda till allvarliga hälsorisker. Diagnosen baseras ofta på kroppsmasseindex (BMI), där ett BMI på 30 kg/m² eller mer definieras som fetma, medan 25–29,9 kg/m² klassas som övervikt [1]. Enligt Folkhälsomyndigheten påverkas kroppsvikten av både biologiska, genetiska, sociala och miljömässiga faktorer, vilket gör att fetma inte kan förklaras enbart av individuella levnadsvanor [2]. Den moderna livsmiljön – med energität och lättillgänglig mat, stillasittande arbete, stress och brist på sömn – bidrar starkt till den ökande förekomsten av fetma [1]. En av de vanligaste genetiska orsakerna till fetma är mutationer i MC4R-genen som är en gen som styr en receptor i hjärnan, främst i hypotalamus, som har en nyckelroll i regleringen av aptit, energiintag och kroppsvikt. Receptorn tar emot signaler från hormoner som leptin och påverkar om kroppen ska sluta äta eller öka hunger. [3]

Ur ett folkhälsoperspektiv utgör fetma ett av de största globala hälsoproblemen. Det är en sjukdom som påverkar både livskvalitet och livslängd. Enligt Finska Läkaresällskapet lever en 40-åring med normalvikt i genomsnitt fyra år längre än en person med fetma [1]. Fetma är också kopplad till psykisk ohälsa, sämre självkänsla och depression. Utöver de psykiska konsekvenserna ökar fetma risken för en rad allvarliga somatiska sjukdomar såsom hjärt-kärlsjukdomar, typ 2-diabetes och flera former av cancer [1,4].

Nyare forskning visar att sambandet mellan högt BMI och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, diabetes och vissa cancerformer kan vara ännu starkare än man tidigare trott. En studie från Karolinska Institutet visade att ett högt BMI har ett tydligt samband med ökad dödlighet, särskilt i hjärt-kärlsjukdomar och metabola sjukdomar [4]. Fetma är även kopplad till en ökad risk för flera olika cancerformer, bland annat lever-, gallblåse-, magsäcks- och njurcancer, samt hos kvinnor även endometriecancer [5; 6] En stor metaanalys visade att en ökning av BMI med fem enheter ökade risken för vissa cancerformer med upp till 50 procent [6].

Sammantaget är fetma inte enbart ett estetiskt eller individuellt problem, utan en multifaktoriell sjukdom med allvarliga medicinska, psykiska och sociala konsekvenser. Den kräver därför omfattande förebyggande insatser på samhällsnivå, där både strukturella faktorer, hälsofrämjande livsstil och tillgång till effektiv behandling beaktas [1, 2].

Hur vanligt är fetma globalt och i Sverige

Förekomsten av övervikt och fetma har ökat dramatiskt under de senaste decennierna, både i Sverige och globalt. Enligt *Läkartidningen* har det genomsnittliga kroppsmasseindexet (BMI) stigit kontinuerligt sedan 1980, särskilt bland män i nästan alla världsregioner och bland kvinnor i stora delar av världen [4]. Globalt uppskattas i dag omkring en miljard vuxna vara överviktiga och ytterligare en halv miljard lida av fetma. Världshälsoorganisationen (WHO) beskrev redan år 2000 att övervikt och fetma som ett så utbrett problem att de höll på att ersätta undernäring och infektionssjukdomar som de främsta orsakerna till ohälsa i världen [4].

I Sverige har utvecklingen följt en liknande trend, även om ökningen verkar ha stabiliserats kring millennieskiftet. Bland vuxna ökade andelen personer med övervikt och fetma markant under 1980- och 1990-talen, men har sedan dess planat ut på omkring 50 % bland män och 35 % bland kvinnor [4]. Regionala och sociala skillnader är dock tydliga: förekomsten av fetma är högre bland personer med lägre utbildning och på landsbygden än i storstadsområden. Bland barn och ungdomar noterades en kraftig ökning fram till slutet av 1900-talet, men under de senaste åren har flera studier visat en stabilisering eller till och med minskning i vissa svenska regioner som Umeå, Göteborg och Stockholm [4].

Trots dessa tecken på stabilisering utgör fetma fortfarande ett betydande folkhälsoproblem i både Sverige och världen. Den globala spridningen är ojämn – i vissa regioner, särskilt i södra Afrika, förekommer fetma och svält parallellt, vilket speglar de socioekonomiska skillnadernas inverkan på hälsa [4].

Behandlingsmetoder mot fetma i dagens vård

Behandling av fetma syftar till att uppnå en varaktig viktnedgång, förbättra metabola riskfaktorer och minska risken för följsjukdomar. Den inleds i regel med livsstilsförändringar, och vid otillräcklig effekt kan läkemedel eller kirurgiska ingrepp övervägas [7-8].

Livsstilsförändringar

Grunden i all fetmabehandling är en negativ energibalans genom minskat energiintag och ökad fysisk aktivitet. Kostbehandling, ofta i kombination med beteendestöd, har visats leda till en genomsnittlig viktnedgång på 3–10 kg under ett år [7]. Dietister rekommenderar energireducerade kostsprogram med fokus på minskat fettinnehåll, ökad konsumtion av frukt och grönsaker samt eventuellt användning av måltidsersättningar [7]. Vid svår fetma används ibland så kallad lågenergidiet (Low Energy Diet” LED”/ Very Low Energy Diet ”VLED”) på 450–900 kcal per dag, vilket kan resultera en viktminskning på 1–2 kg per

vecka [8]. Vanliga biverkningar av lågenergi dieter är förstoppning, huvudvärk och yrsel, men de är oftast milda och övergående [8].

Läkemedelsbehandling

När livsstilsintervention inte ger tillräcklig effekt kan läkemedel användas som komplement. Tidigare alternativ inkluderade Xenical (orlistat), Saxenda (liraglutid) och Mysimba (bupropion/naltrexon) [9]. De senaste åren har nya och mer effektiva preparat introducerats, bland annat Wegovy (semaglutid) och Mounjaro (tirzepatid). Dessa läkemedel verkar genom att öka mättnadskänslan och minska aptiten via påverkan på Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1-receptorer), och i tirzepatids fall även Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP-receptorer) [9].

Flera nyare systematiska översikter och metaanalyser har visat att tirzepatid leder till en signifikant och dosberoende viktnedgång hos patienter med fetma eller övervikt, både med och utan typ 2-diabetes. En metaanalys som publicerades i International Journal of Obesity [10] rapporterade att mellan 78 % och 87 % av deltagarna uppnådde minst 5 % viktnedgång vid behandling med tirzepatid, och effekten ökade vid högre doser. En senare metaanalys av [20], inkluderade 14 713 patienter och visade att tirzepatid signifikant minskade kroppsvikt, midjeomfång, blodtryck och HbA1c-nivåer jämfört med placebo, insulin och GLP-1-analoger [11].

Kirurgisk behandling

För patienter med BMI ≥ 40 kg/m² eller BMI ≥ 35 kg/m² med viktrelaterade sjukdomar kan fetmakirurgi vara aktuell [12]. De vanligaste metoderna är gastric bypass, där delar av magsäck och tunntarm kopplas bort, och gastric sleeve, där en stor del av magsäcken opereras bort. Vid extrem fetma kan även en operation som kombinerar gastrisk sleeve och tarmomläggning övervägas och så kallad duodenal switch [12]. Vid denna operation kombineras en mindre magsäck med en omfattande omkoppling av tunntarmen, vilket både minskar näringsintaget och kaloriintaget [12]. Operationerna ger en betydande och långvarig viktnedgång, men kräver livslånga förändringar av matvanor och regelbunden medicinsk uppföljning. Komplikationer kan förekomma, såsom näringsbrist, dumpingsyndrom, illamående eller infektioner [12].

Tirzepatid

Tirzepatid är ett nytt, långtidsverkande läkemedel som har utvecklats för behandling av typ 2-diabetes och fetma. Det är den första så kallade dubbelagonisten som samtidigt stimulerar två receptorer – (GIP) och (GLP-1) ([13]; [14]). Kombinationen av dessa två inkretinvägar skiljer tirzepatid från tidigare läkemedel som liraglutid och semaglutid, vilka endast verkar på GLP-1-receptorn [16]. Genom att påverka båda hormonsystemen förbättrar tirzepatid

blodsockerkontrollen, ökar insulinkänsligheten, bromsar magsäckstömningen och reducerar aptiten, vilket leder till betydande viktnedgång och förbättrade metabola parametrar [15].

Farmakologiskt består tirzepatid av 39 aminosyror och är strukturellt baserat på GIP-sekvensen men modifierad med en C20-fettsyra som binder till albumin, vilket ger en lång halveringstid på cirka fem dagar. Det möjliggör administrering som subkutan injektion en gång i veckan [13]. Affiniteten till GIP-receptorn är likvärdig den naturliga liganden GIP, medan affiniteten till GLP-1-receptorn är ungefär fem gånger lägre. Trots detta aktiverar tirzepatid båda signalvägar effektivt, vilket resulterar i en synergistisk effekt på både insulinfrisättning och viktreduktion [14].

De fysiologiska effekterna av tirzepatid förklaras av dess unika dubbelagonistiska verkningsmekanism. Genom att samtidigt aktivera GIP- och GLP-1-receptorer påverkar läkemedlet flera centrala och perifera processer som reglerar energibalans och metabolism [14]. Aktivering av GLP-1-receptorer i hjärnans hypothalamus dämpar aptiten och bromsar magsäckstömningen, medan stimulering av GIP-receptorer förbättrar insulinkänsligheten och ökar fettförbränningen i fettväv. Tillsammans leder dessa effekter till minskat kaloriintag, lägre blodglukosnivåer och betydande viktnedgång. Tirzepatid har visat effekt i viktminskning även vid genetisk fetma orsakad av MC4R-mutation [3]. Hos personer med fetma eller insulinresistens är de endogena inkretinsystemen ofta nedsatta. Tirzepatid återaktiverar dessa signalvägar genom att förstärka den GLP-1-medierade mättnadssignalen till hjärnan och samtidigt öka GIP-receptorernas påverkan på insulinfrisättning och glukosupptag i vävnader [14]. I kliniska studier har man sett att läkemedlet ökar insulinkänsligheten med upp till 65 % och minskar leverfett med nära 50 %. Den största delen av viktminskningen består av förlust av fettmassa snarare än muskelmassa, vilket gör viktreduktionen metabolt gynnsam [14].

Dessutom har tirzepatid visat större viktminskning och minskning av midjeomfång i jämförelse med semaglutid vid behandling av vuxna med obesitas. Detta gör att tirzepatid framstår för en av dagens mest effektiva behandlingar mot fetma [16].

SYFTE

Syftet med denna studie är att undersöka effektiviteten och säkerheten av läkemedlet tirzepatid vid behandling av fetma.

För att uppnå detta syfte, analyserades resultat från fem kliniska studier inom SURMOUNT-programmet för att utvärdera hur tirzepatid påverkar kroppsvikt, metabola riskfaktorer och förmågan att bibehålla viktminskning över tid. Arbetet jämför även effekten av tirzepatid med placebo och med traditionella behandlingar baserade på livsstilsförändringar. Genom att sammanställa och tolka dessa forskningsresultat avser studien att bidra med en fördjupad förståelse av tirzepatids verkningsmekanism och dess potential som en ny behandlingsstrategi mot fetma.

MATERIAL OCH METOD

Denna studie är en litteraturstudie som baseras på vetenskapliga originalartiklar publicerade i internationella, peer review-granskade tidskrifter. Arbetet omfattar ingen egen datainsamling eller laborativt moment, utan bygger på systematisk informationssökning, urval och analys av befintlig forskning om läkemedlet tirzepatid och dess effekt vid behandling av fetma hos vuxna utan diabetes.

Datainsamling

Sökningen genomfördes i databaserna PubMed, ScienceDirect, och Google Scholar under perioden september–oktober 2025. Syftet med sökningarna var att identifiera vetenskapliga artiklar som undersökt effektivitet, säkerhet och verkningsmekanismer för tirzepatid hos vuxna med fetma.

En systematisk litteratursökning genomfördes i databaserna PubMed, ScienceDirect och Google Scholat under perioden september-oktober 2025. Syftet med sökningarna var att identifiera vetenskapliga artiklar som undersökt effektivitet, säkerhet och verkningsmekanismer för tirzepatid hos vuxna med fetma. Sökningen genomfördes med följande sökord i databaserna och följande antal artiklar träffades:

“**Tirzepatid AND obesity**”, vilket resulterade i **829 artiklar**,
“**Tirzepatid AND weight loss**” med **606 artiklar**,
“**Tirzepatid AND mechanism of action**” med **529 artiklar**,
“**Tirzepatid AND SURMOUNT trial**” med **71 artiklar**,
samt “**Tirzepatid AND non-diabetic adults**”, vilket gav **7 artiklar**.

Begränsningar

Endast artiklar som uppfyllde följande kriterier inkluderades:

Publicerade på engelska mellan 2021 och 2024, eftersom de representerar den senaste forskningen efter tirzepatids lansering.

Studier som omfattade vuxna (≥ 18 år) med övervikt eller fetma ($BMI \geq 27$), men utan diabetes. Artiklar som rörde djurförsök, typ 2-diabetesbehandling utan fokus på fetma, eller som saknade fulltext uteslöts. Efter granskning och relevansbedömning inkluderades totalt fem vetenskapliga artiklar som utgjorde studiens analysmaterial. Dessa omfattade delar av det internationella SURMOUNT-programmet (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4, SURMOUNT-CN) samt en fördjupad genetisk kohortstudie av SURMOUNT-1-kohorten som undersökte tirzepatids effekt hos personer med fetma utan diabetes typ 2, och en artikel om läkemedlets farmakologiska verkningsmekanism.

Urval och analys

Varje artikel lästes i sin helhet och värderades utifrån vetenskaplig kvalitet, studiedesign, urvalsstorlek, interventionsupplägg och relevans för studiens syfte. Särskild vikt lades vid hur tirzepatid påverkade viktnedgång, bibehållen vikt, metabola markörer och biverkningsprofil. Resultaten sammanställdes och jämfördes för att identifiera gemensamma mönster, skillnader och kunskapsluckor.

För att minska risken för författarbias följdes en konsekvent urvalsprocess med tydliga inklusions- och exklusionskriterier. Källor från olika forskargrupper och geografiska områden användes för att säkerställa ett objektiva och brett underlag.

Användning av generativa AI-verktyg

Under arbetet har generativ AI (ChatGPT, OpenAI, modell GPT-5) använts som ett språk- och strukturstöd för att formulera och sammanställa textavsnitt i en vetenskapligt korrekt och språkligt konsekvent form. Verktöget har inte använts för att generera data, tolkningar eller slutsatser, utan endast som hjälpmedel för språkförbättring, översättning och akademisk formatering. Allt innehåll bygger på de vetenskapliga källor som anges i referenslistan, vilka har granskats manuellt av författaren och omskrivits med egna ord.

RESULTAT

Forskningen kring läkemedlet tirzepatid har vuxit fram ur ett ökande behov av effektiva farmakologiska behandlingar mot fetma, en sjukdom som ofta kräver långsiktig medicinsk intervention. Den teoretiska grunden för tirzepatid bygger på förståelsen av inkretinhormonerna (GLP-1) och (GIP), som båda spelar centrala roller i kroppens reglering av aptit, energiomsättning och glukosbalans [17]. Genom att kombinera aktivering av dessa två receptorer syftar behandlingen till att uppnå en starkare och mer hållbar effekt på viktminskning och metabol kontroll än tidigare läkemedel som enbart riktar sig mot GLP-1-systemet [17-18]

SURMOUNT-1

Inklusions- och exklusionskriterier – SURMOUNT-1

Deltagarna i SURMOUNT-1-studien bestod av vuxna med fetma eller övervikt utan diabetes. För att kunna delta krävdes att man var minst 18 år och hade ett BMI på antingen 30 kg/m² eller mer, eller ett BMI på minst 27 kg/m² i kombination med en viktrelaterad sjukdom som exempelvis högt blodtryck, rubbade blodfetter, obstruktiv sömnapné eller hjärt-kärlsjukdom. Dessutom fick deltagarna inte ha diabetes, vilket säkerställdes genom att deras HbA1c låg under 6,5 procent och att de saknade tidigare diabetesdiagnoser. Innan studiestart skulle kroppsvikten ha varit stabil, det vill säga utan förändringar större än fem procent under de senaste tre månaderna. Deltagarna behövde också vara motiverade att följa de livsstilsråd om kost och fysisk aktivitet som ingick i studien.

Personer uteslöts från studien om de hade typ 1- eller typ 2-diabetes, eller om de nyligen behandlats med läkemedel som påverkar blodsockret. Även individer med en tidigare historik av medullär sköldkörtelcancer eller multipel endokrin neoplasi typ 2 exkluderades. Andra exklusionskriterier var försök till viktminskning med läkemedel eller bariatrisk kirurgi under de senaste 90 dagarna, samt förekomst av allvarliga mag-tarm-sjukdomar som inflammatorisk tarmsjukdom eller gastropares. Personer med svår lever- eller njursjukdom, samt individer som behandlades med läkemedel som kunde påverka aptit, kroppsvikt eller metabolism – exempelvis systemiska steroider eller vissa antidepressiva – fick heller inte delta. Slutligen exkluderades gravida, ammande eller personer som planerade graviditet, liksom individer med psykiatriska eller medicinska tillstånd som kunde hindra dem från att följa studiens upplägg.

Denna studie fokuserade på att beskriva fördelningen av viktninskning mellan fettmassa och mager massa, samt att klarlägga de fysiologiska processer som påverkas av läkemedlets verkan. Syftet var att förstå de kroppsliga förändringar som sker vid farmakologisk viktninskning och hur dessa skiljer sig från de som uppnås genom livsstilsinterventioner. Den teoretiska ramen byggde på antagandet att en selektiv påverkan på fettväv snarare än muskelmassa är avgörande för långsiktigt metabolt förbättrad hälsa.

SURMOUNT-1 var den första och största fas 3-studien som undersökte tirzepatid hos vuxna med fetma eller övervikt utan diabetes. Studien inkluderade 2 539 deltagare med ett medel-BMI på 38 kg/m² och en medelvikt runt 105 kg. Deltagarna randomiserades till tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg eller placebo under 72 veckor, i kombination med rådgivning om kost och fysisk aktivitet [15].

Resultaten visade en uttalad och dosberoende viktninskning. Efter 72 veckors behandling hade deltagarna minskat sin kroppsvikt med i genomsnitt -15,0% (5 mg), -19,5 % (10 mg) och -20,9 % (15 mg), jämfört med -3,1 % i placebogrupper. En mycket stor andel av deltagarna i tirzepatidgruppen uppnådde även mer omfattande viktninskning: mellan 68-83 % nådde minst 10 % viktninskning, och upp till 56,7 % nådde 20% viktninskning, medan motsvarande siffror i placebogrupper låg mellan 9 % och 3 % [15]. Effekten bedömdes som statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull, och representerar en av de största viktninskningarna som uppnåtts i en läkemedelsstudie för fetma.

Utöver total kroppsvikt undersöktes även förändringar i kroppssammansättning. En kompletterande analys från kohortstudien av deltagarna från SURMOUNT-1 visade att cirka 75-80 % av viktninskningen bestod av fettmassa, medan endast en mindre del utgjordes av mager massa. Fettmassan minskade med upp till -33,9 %, samtidigt som midjeomfånget reducerades med i genomsnitt -14 till -18 cm beroende på dos. Dessa förändringar innebär en betydande minskning av visceralt fett, vilket är starkt kopplat till kardiometabola risker [15].

Tirzepatid förbättrade även flera metabola parametrar. Deltagarna i kohortstudien uppvisade sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck, bättre lipidprofil samt förbättrad fasteglukos. Hos deltagare som hade prediabetes vid studiestart normaliserades glukosvärdena hos över 95 % av dem som behandlades med tirzepatid, jämfört med cirka 62 % i placebogrupper [15]. Dessa resultat tyder på att tirzepatid har breda metabola effekter utöver ren viktninskning.

Biverkningarna var främst gastrointestinala, såsom illamående, diarré och förstoppning. Dessa uppkom framför allt under dosökningen och avtog med tiden. Avbrott på grund av biverkningar var relativt få och låg på 4-7 %, vilket är jämförbart med andra inkretinbaserade läkemedel [15].

Viktförändring och metabola effekter

Resultaten visade en tydlig dosberoende viktninskning. Efter 72 veckors behandling hade deltagarna i tirzepatid-gruppen gått ned i genomsnitt $-15,0\%$ (5mg), $-19,5\%$ (10 mg) och $-20,9\%$ (15 mg) av sin ursprungliga kroppsvikt, jämfört med $-3,1\%$ i placebogruppen (data från Jastreboff et al., 2022; Tabell 1). Mer än hälften av deltagarna som fick 15 mg uppnådde minst 20 % viktreduktion. Utöver viktninskning förbättrades även blodtryck, fasteglukos, lipidprofil och midjeomfång, vilket tyder på breda metabola fördelar. Den största skedde under de första 40 veckorna, varefter vikten stabiliserades. Resultatet visar en markant och statistiskt signifikant minskning av fettmassa, mager massa, total kroppsvikt och miljeomfång i tirzepatidgruppen.

Fettmassa: minskade med i genomsnitt $-33,9\%$ hos tirzepatidgruppen jämfört med $-8,2\%$ hos placebo (Estimated Treatment Difference = $-25,7\%$, $p < 0,001$). Detta innebär att över två tredjedelar av kroppsvikt förlorades under behandlingen.

Mager massa: minskade $-10,9\%$ med tirzepatid och $-2,6\%$ med placebo (ETD = $-8,3\%$, $p < 0,001$), vilket visar att endast en mindre del av viktnedgången berodde på förlust av muskelvävnad.

Total kroppsvikt: minskade $-21,3\%$ i tirzepatidgruppen jämfört med $-5,3\%$ i placebo (ETD = $-16,0\%$, $p < 0,001$).

Midjeomfång: reducerades $-18,1\text{ cm}$ jämfört med $-3,4\text{ cm}$ för placebo (ETD = $-14,7\text{ cm}$, $p < 0,001$), vilket indikerar en betydande minskning av visceralt fett kring buken.

Utöver förändringarna i total fett- och mager massa undersöktes även hur tirzepatid påverkade visceralt fett – det fett som lagras kring de inre organen och är starkt kopplat till insulinresistens och kardiovaskulär risk. Resultaten från denna delanalys visade att det visceral fett, som är det fett som lagras runt inre organ, minskade med i genomsnitt $-40,1\%$ i tirzepatidgruppen jämfört med $-7,3\%$ i placebogruppen ($p < 0,001$). Dessutom visade resultatet att 75 % av den totala viktnedgången utgjordes av fettmassa, medan endast omkring 25 % bestod av mager massa.

SURMOUNT-3

Inklusions- och exklusionskriterier – SURMOUNT-3

SURMOUNT-3 hade specifika inklusions- och exklusionskriterier som syftade till att identifiera deltagare som både hade fetma eller övervikt och samtidigt kunde dra nytta av en kombinerad livsstils- och läkemedelsbehandling. Ett centralt inklusionskriterium var att samtliga deltagare först skulle genomgå ett **12 veckor långt strukturerat livsstilsprogram** bestående av kalorireducerad kost, ökad fysisk aktivitet och beteendestöd. Endast de personer som efter denna fas uppnått **minst 5 % viktminskning** inkluderades i den randomiserade delen av studien, vilket innebär att deltagarna både behövde svara på livsstilsinterventionen och kunna följa studiens upplägg [18]

Ytterligare inklusionskriterier omfattade att deltagarna skulle vara vuxna (≥ 18 år) med fetma ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ med viktrelaterad komorbiditet). Deltagarna behövde även vara villiga och kapabla att administrera veckovisa injektioner och uppfylla studiens krav på närvaro, uppföljning och rapportering av livsstilsbeteenden [18]

Exklusionskriterierna var utformade för att säkerställa både medicinsk säkerhet och studiedeltagarnas förmåga att genomföra behandlingen. Personer exkluderades om de hade **typ 1- eller typ 2-diabetes**, eftersom studien specifikt riktade sig till individer utan diabetes. Deltagare uteslöts även om de hade misslyckats att nå 5 % viktminskning under den initiala livsstilsfasen, eftersom detta ansågs tyda på låg respons på den beteendemässiga interventionen. Vidare exkluderades individer med allvarliga medicinska tillstånd som kunde påverka metabolism eller studiets säkerhet, såsom tidigare **pankreatit**, svår **gastrointestinal sjukdom**, avancerad **njursvikt**, eller endokrina sjukdomar som påverkar viktregleringen. Gravida eller ammande kvinnor kunde inte delta, och kvinnor i fertil ålder krävde negativt graviditetstest samt säker preventivmetod [18].

Deltagare som behandlades med läkemedel som kunde påverka vikt, aptit eller metabolism exkluderades också, liksom personer som genomgått bariatrisk kirurgi eller viktpåverkande endoskopiska ingrepp. Psykiska tillstånd som kunde störa följsamheten eller säkerheten utgjorde ytterligare exklusionskriterier, såsom svår depression eller psykos [18].

Totalt 806 deltagare genomgick först ett 12 veckors strukturerat livsstilsprogram bestående av kalorireducerad kost, fysisk aktivitet och beteendestöd. De 579 personer som gått ned minst 5 % av sin kroppsvikt inkluderades därefter i randomiserade delen och fick antingen tirzepatid (10 eller 15 mg) eller placebo under 72 veckor.

Efter den initiala livsstilsfasen hade samtliga deltagare i genomsnitt gått ned $-6,9\%$ av sin kroppsvikt. Under den farmakologiska behandlingsfasen fortsatte vikten att minska kraftigt i tirzepatidgruppen, medan placebogruppen började gå upp i vikt igen.

Resultatet visade att vikten minskade hos deltagarna som behandlades med tirzepatid ytterligare $-18,4\%$ från randomisering, vilket motsvarar en total genomsnittlig viktreduktion på $-24,3\%$ från studiestart. Placebogruppen ökade istället $+2,5\%$ i vikt under samma period ($p < 0,001$). Vid vecka 72 hade den genomsnittliga kroppsvikten minskat från 102 kg till 77 kg i tirzepatidgruppen, medan den i placebogruppen låg kvar runt baslinjen [18].

Utifrån de genomsnittliga förändringarna i kroppsvikt som resultatet visade, analyserades även hur stor andel av deltagarna som uppnådde olika kliniskt relevanta nivåer av viktreduktion. Denna analys ger en mer nyanserad bild av behandlingseffekten, eftersom den visar hur väl tirzepatid fungerar på individnivå snarare än som ett genomsnittligt medelvärde. Resultaten illustrerade andelen deltagare som nådde minst 5% , 10% , 15% , 20% och 25% viktminskning efter 72 veckors behandling jämfört med placebo.

Resultaten visade en tydlig dos- och effektgradient mellan grupperna. I tirzepatid gruppen uppnådde:

- 87,5 % minst 5% viktminskning,
- 76,7 % minst 10% ,
- 65,4 % minst 15% ,
- 44,7 % minst 20% ,
- och 28,7 % minst 25% viktminskning.

I placebogruppen var motsvarande siffror betydligt lägre: $16,5\%$, $8,9\%$, $4,2\%$, $2,2\%$ och $1,2\%$ [18] Resultatet visar även att viktminskningens omfattning ökar proportionellt med läkemedlets effekt och var statistiskt signifikant ($p < 0,001$) för samtliga tröskelvärden. Den breda spridningen av staplarna mellan grupperna bekräftar att skillnaden inte bara är kliniskt relevant utan också robust över olika nivåer av viktförlust.

Efter att ha analyserat hur stor andel av deltagarna som uppnådde olika nivåer av viktnedgång, utvärderades även förmågan att bibehålla den viktminskning som uppnåtts under den initiala livsstilsfasen. Denna aspekt är avgörande, eftersom långsiktig viktstabilitet ofta är den största utmaningen vid behandling av fetma.

För att undersöka detta mättes hur många deltagare som lyckades behålla minst 80% av den vikt de förlorat under de första 12 veckorna av livsstilsinterventionen. Resultaten visar att

tirzepatid signifikant förbättrade möjligheten att bevara viktnedgången över tid jämfört med placebo.

Resultatet illustrerar hur stor andel av deltagarna som lyckades bibehålla minst 80 % av sin tidigare viktnedgång efter den 12 veckor långa livsstilsinterventionen. Analysen visar en tydlig och statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. I tirzepatidgruppen kunde 94–99 % av deltagarna bevara minst 80 % av den vikt de hade förlorat under livsstilsfasen, medan motsvarande andel i placebogrupperna var 38–44 % [18]

Detta innebär att nästan samtliga deltagare som behandlades med tirzepatid behöll sin viktnedgång under hela den 72 veckor långa uppföljningsperioden, medan en majoritet av placebogrupperna successivt återfick en betydande del av den förlorade vikten. Skillnaden mellan grupperna förblev stabil över tid, vilket tyder på att tirzepatid inte bara bidrar till initial viktnedgång utan även förhindrar viktåtergång – en avgörande faktor för framgångsrik långtidsbehandling av fetma. Ur ett kliniskt perspektiv visar figuren att tirzepatid kan stödja en hållbar viktkontroll genom att stabilisera kroppsvikten efter aktiv viktreduktion.

SURMOUNT-4

Inklusions- och exklusionskriterier – SURMOUNT-4

SURMOUNT-4 hade tydligt definierade inklusions- och exklusionskriterier som syftade till att rekrytera deltagare med fetma eller övervikt utan diabetes, och att utvärdera effekten av fortsatt tirzepatidbehandling efter redan uppnådd betydande viktnedgång. För att inkluderas krävdes att deltagarna var vuxna (≥ 18 år) med fetma ($BMI \geq 30$ kg/m²) eller övervikt ($BMI \geq 27$ kg/m² i kombination med viktrelaterad komorbiditet), samt att de inte hade diagnostiserad diabetes. Ett unikt inklusionskriterium i SURMOUNT-4 var att alla deltagare först skulle genomgå 36 veckors öppen behandling med tirzepatid (10–15 mg), där studien krävde att deltagarna uppvisade kliniskt meningsfull viktnedgång och god behandlingsföljksamhet innan de kunde randomiseras vidare [19].

Efter denna första behandlingsfas inkluderades endast de deltagare som fullföljt hela perioden, tolererat läkemedlet väl och inte haft allvarliga biverkningar eller komplikationer. Dessutom krävdes att de hade stabil medicinsk status, förmåga att själv administrera injektioner och vilja att genomföra hela studiens uppföljningsperiod på totalt 88 veckor [19].

Exklusionskriterierna omfattade ett antal medicinska och psykiatriska tillstånd som ansågs kunna påverka säkerhet eller behandlingsresultat. Personer med **typ 1- eller typ 2-diabetes**, tidigare **pankreatit**, svåra **gastrointestinala sjukdomar**, eller allvarligt nedsatt **lever- eller**

njurfunktion exkluderades. Individer som använde läkemedel som kunde påverka kroppsvikt, aptit eller metabolism uteslöts också, liksom personer som nyligen genomgått **bariatrisk kirurgi** eller endoskopiska vikingrepp.

Psykiatriska diagnoser som kunde påverka följsamhet – exempelvis svår depression, psykos eller andra instabila psykiatriska tillstånd – var ytterligare exklusionskriterier. Gravida eller ammande kvinnor, samt kvinnor som planerade graviditet, kunde inte delta i studien, och kvinnor i fertil ålder krävde negativt graviditetstest och säker preventivmetod. Deltagare som avbrutit behandlingen under fas 1 på grund av biverkningar eller bristande följsamhet gick inte vidare till randomisering [19].

Studien omfattade 783 vuxna med fetma eller övervikt utan diabetes. Alla deltagare behandlades initialt med tirzepatid 10 eller 15 mg under 36 veckor, vilket resulterade i en genomsnittlig viktreduktion på -20.9 %. därefter randomiserades deltagarna till att fortsätta tirzepatid eller byta till placebo under ytterligare 52 veckor.

Förändringar i kroppsvikt

Efter randomisering observerades en markant skillnad i viktutveckling mellan grupperna, fortsatte deltagarna som stod kvar på tirzepatid att minska något i vikt (ytterligare -5,5 %, total minskning -25,3 % från baslinje), medan de som övergick till placebo ökade i genomsnitt +14 % av sin kroppsvikt under samma period [19]. Vid studiens slut hade den kumulativa skillnaden i kroppsvikt mellan grupperna nått nästan 20 procentenheter, vilket bekräftar att fortsatt behandling är avgörande för att upprätthålla viktnerdången.

Metabola och fysiologiska effekter

Vid vecka 88 hade 89,5 % av deltagarna i den fortsatta tirzepatidgruppen fortfarande en viktminskning på ≥ 5 %, jämfört med endast 16,6 % i placebogruppen. Dessutom behöll 73 % av tirzepatidgruppen minst 20 % av sin tidigare viktminskning, medan motsvarande andel i placebogruppen var 6 % ($p < 0,001$).

Utöver viktförändring noterades betydande förbättringar i blodtryck, fastglukos och lipidprofil under den aktiva behandlingsfasen, vilka till stor del bibehölls hos dem som fortsatte tirzepatid men försämrades successivt i placebogruppen. Dessa observationer tyder på att viktnerdången var nära kopplad till förbättrad metabol balans, och att återgång till högre vikt snabbt påverkar de metabola parametrarna negativt.

Säkerhet och tolerabilitet

Biverkningarna var huvudsakligen milda till måttliga och främst gastrointestinala (illamående, diarré, förstoppning). Andelen som avbröt behandlingen på grund av

biverkningar var låg (< 6 %) och jämförbar mellan grupperna. Inga nya säkerhetsproblem eller signaler noterades under förlängningsfasen.

Viktförändring under aktiv behandling och efter randomisering

Tabell I: Tabellen visar förändring i kroppsvikt under de två behandlingsfaserna. Data baserade på Jastreboff A. M. et al. (2023), JAMA Network Open.

BEHANDLINGSGRUPP	N	VIKTFÖRÄNDRING VECKA 0–36 (%)	VIKTFÖRÄNDRING VECKA 36–88 (%)	TOTAL FÖRÄNDRING FRÅN BASLINJE
TIRZEPATID → TIRZEPATID	388	-20,9	-5,5	-25,3
TIRZEPATID → PLACEBO	395	-20,9	+14,0	-9,4

SURMOUNT-CN

Inklusions- och exklusionskriterier – SURMOUNT-CN

SURMOUNT-CN rekryterade vuxna personer med fetma eller övervikt utan diabetes för att utvärdera effekten av tirzepatid i en kinesisk och asiatisk befolkningsgrupp. Deltagarna skulle vara 18 år eller äldre och uppfylla kriterierna BMI ≥ 30 kg/m², eller BMI ≥ 27 kg/m² i kombination med minst en viktrelaterad komorbiditet, såsom hypertoni, dyslipidemi eller obstruktiv sömnapné. Samtliga deltagare behövde ha normal glukosreglering, vilket innebar att personer med diagnostiserad diabetes eller laboratorievärden förenliga med diabetes exkluderades [20].

För att inkluderas krävdes dessutom att deltagarna kunde genomföra studiens injektionsbehandling, följa livsstilsråd och delta i regelbundna uppföljningar under hela 52-veckorsperioden. Endast de personer som fullföljde screeningfasen och bedömdes medicinskt stabila under denna period gick vidare till randomisering [20].

Exklusionskriterierna omfattade flera medicinska tillstånd som kunde påverka studiens säkerhet eller behandlingsresultat. Personer exkluderades om de hade **typ 1- eller typ 2-diabetes**, tidigare **pankreatit**, svåra **gastrointestinala sjukdomar**, eller allvarlig **njur- eller leverinsufficiens**. Även individer med endokrina störningar som påverkar vikt, såsom Cushing's syndrom, eller genetiska obesitetsformer, uteslöts från deltagande. Gravida eller ammande kvinnor, samt kvinnor som planerade graviditet under studietiden, exkluderades också, och fertila kvinnor krävde negativt graviditetstest och säker preventivmetod [20].

Dessutom uteslöts personer som använde läkemedel som kunde påverka aptit, kroppsvikt eller metabolism, eller som nyligen genomgått bariatrisk kirurgi eller andra viktmodulerande ingrepp. Psykiatriska tillstånd som kunde störa följsamheten, såsom svår depression eller psykos, utgjorde också exklusionskriterier. Endast personer som bedömdes kunna fullfölja studien och tolerera behandling med injicerbart läkemedel inkluderades i randomiseringen [20].

Totalt screenades 248 vuxna personer med fetma eller övervikt utan diabetes, varav 210 uppfyllde kriterierna och randomiserades till tre grupper: tirzepatid 10 mg (n = 70), tirzepatid 15 mg (n = 71) eller placebo (n = 69). Majoriteten av deltagarna fullföljde studien under de 52 veckorna, med låg andel avbrott på grund av biverkningar, graviditet eller personliga skäl. Flödet av deltagare under studien som illustrerar att drygt 60 % av deltagarna i varje grupp fullföljde hela behandlingsperioden.

Förändring i kroppsvikt över tid

Behandlingen med tirzepatid ledde till en markant, dosberoende minskning av kroppsvikten jämfört med placebo. Deltagarna minskades i vikt snabbt under de första 24 veckorna och stabiliserades därefter. Vid vecka 52 var den genomsnittliga viktminskningen -15,0 % i 10 mg-gruppen och -15,2 % i 15 mg-gruppen, medan placebogruppen endast uppvisade en minskning på -2,4 % (p < 0,001).

Individuella viktförändringar

En analys av enskilda deltagare visade att nästan alla som fick tirzepatid uppnådde en kliniskt relevant viktminskning, medan variationen i placebogruppen var stor. Deltagarna i tirzepatid-grupperna hade en medianförlust på cirka 13–15 kg, jämfört med cirka 2 kg i placebogruppen. Detta bekräftar att tirzepatid gav en stabil och robust effekt oberoende av individuella skillnader.

Förändringar i midjeomfång

Utöver viktminskning observerades även en betydande reduktion i midjeomfång, vilket speglar en förbättrad fördelning av bukfett. Deltagarna i tirzepatid-grupperna hade vid vecka 52 minskat sitt midjeomfång med i genomsnitt $-12,8$ cm (10 mg) respektive $-13,5$ cm (15 mg), medan placebogruppen endast uppvisade $-3,8$ cm ($p < 0,001$). Resultaten visar på en tydlig minskning av visceralt fett och förbättrad metabol profil [20].

Säkerhet och tolerabilitet

Biverkningarna var övervägande milda till måttliga och bestod främst av gastrointestinala symtom såsom illamående, diarré och förstoppning, vilka minskade med tiden. Andelen deltagare som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var låg ($< 6\%$) och liknande mellan grupperna.

DISKUSSION

För att fördjupa kunskapen om läkemedlets potential har flera internationella kliniska studier inom det så kallade SURMOUNT-programmet bedrivits. Dessa fas 3-studier har gemensamt undersökt hur tirzepatid påverkar kroppsvikt, ämnesomsättning och förmågan att bibehålla viktminskning över tid hos vuxna med fetma utan diabetes (15; 17; 20; 21; 22). Genom denna forskningsserie har läkemedlet kommit att betraktas som en central del av den nya generationens inkretinbaserade terapier mot fetma.

Tillsammans illustrerar dessa fem valda studier hur forskningen kring tirzepatid har utvecklats från teoretisk hypotes till ett brett kliniskt program som omfattar flera dimensioner av fetmabehandling – från induktion av viktminskning till förståelse av kroppssammansättning, kombination med livsstilsåtgärder, långtidsbehandling och generaliserbarhet till olika befolkningsgrupper (15; 17; 20; 21; 22).

Resultaten från de fem granskade studierna visar en tydlig och konsekvent bild: tirzepatid är ett mycket effektivt läkemedel för behandling av fetma hos vuxna utan diabetes. Samtliga studier visade en betydande viktminskning jämfört med placebo, förbättrad kroppssammansättning samt gynnsamma metabola förändringar. Tillsammans bekräftar dessa resultat att tirzepatid inte bara påverkar energibalansen kortsiktigt, utan även inducerar djupa fysiologiska förändringar i metabolism, fettfördelning och aptitreglering som kan ha långsiktiga hälsoeffekter (15; 17; 20; 21; 22).

Effektivitet och klinisk betydelse

Den första studien i programmet, SURMOUNT-1, hade som övergripande syfte att pröva tirzepatids förmåga att åstadkomma kliniskt meningsfull viktminskning hos vuxna med fetma eller övervikt utan diabetes [17]. Den teoretiska utgångspunkten var att dubbel agonism mot GIP- och GLP-1-receptorer skulle förstärka insulinfrisättning, minska aptit och öka energiutnyttjandet jämfört med enbart GLP-1-baserad behandling. Studien utgjorde grunden för den vidare forskningen inom SURMOUNT-programmet och etablerade ramen för de följande prövningarna.

Som en fördjupning av denna forskning genomfördes en separat kroppssammansättningsanalys av deltagare från SURMOUNT-1 (21).

I SURMOUNT-1 [15] uppnåddes den största genomsnittliga viktminskningen bland alla studier hittills, där deltagarna förlorade upp till –22,5 % av kroppsvikt efter 72 veckors behandling. En sådan minskning motsvarar den effekt som tidigare endast observerats efter kirurgiska ingrepp, vilket visar att tirzepatid utgör ett verkligt genombrott inom farmakologisk behandling av fetma.

Viktigt är också att den största delen av vikt förlusten bestod av fettmassa snarare än muskelmassa, vilket påvisades i [21], där kroppssammansättningsanalyser visade att cirka 75–80 % av den totala vikt nedgången var fett förlust. Detta är av avgörande klinisk betydelse, eftersom bevarande av muskelmassa bidrar till att bibehålla en hög basal ämnesomsättning och förebygger återgång till viktuppgång.

Resultaten från SURMOUNT-1 visar att tirzepatid är ett av de mest potenta läkemedel som hittills utvärderats för behandling av fetma hos vuxna utan diabetes, vilket har flera viktiga kliniska och vetenskapliga implikationer. Den stora genomsnittliga viktminskningen som observerades i studien (mellan -15 % och 21 % beroende på dos) överstiger effekten av tidigare godkända GLP-1 baserade behandlingar och närmar sig de nivåer som traditionellt endast sett efter bariatrisk kirurgi [15]. Detta stärker hypotesen att kombinerad aktivering av GLP-1 och GIP-receptorer ger en mer kraftfull metabolisk respons än GLP-1 agonism ensamt.

SURMOUNT-1 bidrar även med viktig kunskap om relationen mellan farmakologisk behandling och metabol hälsa. Utöver viktredaktionen förbättrades centrala kardiometabola riskmarkörer såsom midjeomfång, blodtryck, lipidprofil och insulinkänslighet. Den höga andelen deltagare med prediabetes som återgick till normoglykemi under behandlingen visar att tirzepatid inte endast påverkar kroppsvikten utan även underliggande metabola mekanismer. Detta är av särskild betydelse eftersom fetma och insulinresistens är nära kopplade, och tidiga förbättringar i glukosmetabolismen kan minska risken för framtida diabetesutveckling [15].

En central aspekt vid tolkningen av resultaten är biverkningsprofilen. Trots att gastrointestinala besvär var vanliga – i likhet med andra inkretinbaserade läkemedel – var de i regel milda till måttliga och uppkom främst under titreringsfasen. Andelen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var låg och likvärdig med andra studier inom samma läkemedelsklass. Detta tyder på att tirzepatid är väl tolererat, särskilt med tanke på den stora och kliniskt betydelsefulla effekten.

Det finns dock vissa begränsningar. SURMOUNT-1 inkluderade endast personer utan diabetes, vilket begränsar generaliserbarheten till den breda populationen med fetma där typ 2-diabetes är vanligt förekommande. Dessutom var deltagarna motiverade forskningssubjekt som genomgick regelbundna uppföljningar, vilket kan innebära att följsamhet och resultat blir bättre än i vanlig klinisk praxis. Långtidsdata behövs också för att bedöma hållbarheten av vikt nedgången vid fortsatt behandling och vad som händer vid avslutad behandling, särskilt då senare studier (t.ex. SURMOUNT-4) visar att avbrott från tirzepatid leder till betydande viktåtergång.

Trots dessa begränsningar visar SURMOUNT-1 tydligt att tirzepatid har potential att förändra behandlingslandskapet för fetma. Den stora effekten, förbättrade metabola markörer och god tolerabilitet gör tirzepatid till ett av de mest lovande farmakologiska alternativen för långsiktig vikt kontroll. Resultaten stöder därmed användningen av tirzepatid som en effektiv

behandlingsstrategi för personer med fetma utan diabetes och lägger grunden för fortsatt forskning kring dess långtidseffekter.

Den kinesiska studien SURMOUNT-CN [20] bekräftade dessa resultat, vilket stärker läkemedlets generaliserbarhet. Trots små skillnader i BMI-fördelning och kroppssammansättning mellan asiatiska och västerländska populationer uppnåddes liknande relativa viktreduktioner (-15 %). Den statistiskt signifikanta minskningen av midjeomfång och visceralt fett i denna studie är särskilt viktig, då bukfetma är starkt kopplad till insulinresistens, typ 2 diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Detta visar att tirzepatid inte bara minskar kroppsvikten utan även förbättrar den metabola riskprofilen på ett sätt som sannolikt minskar risken för framtida sjukdomar [20].

Andra kliniska studier har visat betydande resultat: patienter som behandlades med semaglutid eller tirzepatid tappade i genomsnitt 15–25 % av sin kroppsvikt, vilket närmar sig effekten av överviktskirurgi [22]. De vanligaste biverkningarna är illamående, kräkningar och magbesvär, medan mer sällsynta biverkningar inkluderar pankreatit [22]. En begränsning är att effekten försvinner när behandlingen avslutas, vilket tyder på att läkemedlen kan behöva användas under lång tid för att bibehålla resultatet [22].

Den tredje studien, SURMOUNT-3, hade som mål att undersöka tirzepatids roll som tilläggsbehandling efter livsstilsintervention [18] Deltagarna genomgick först en intensiv livsstilsfas med kost- och träningsprogram innan de fick läkemedlet. Studiens teoretiska grund vilar på hypotesen att fetma är en komplex och återkommande sjukdom där fysiologiska kompensationsmekanismer – såsom ökad hunger och minskad energiförbrukning – ofta motverkar långsiktig viktstabilitet. Därför kan farmakologisk behandling som påverkar dessa signaler behövas för att bibehålla tidigare uppnådda resultat. Medan SURMOUNT-4-studien genomfördes för att undersöka hur kroppsvikten påverkas när behandling med tirzepatid avslutas, efter en inledande period av kraftig viktnedgång.

Tidigare kliniska data visade att läkemedlet ger betydande viktminskning, men det saknades långtidsdata om hur väl effekten bibehålls utan fortsatt behandling. Syftet var därför att avgöra om fortsatt tirzepatidbehandling krävs för långsiktig viktstabilitet och om avbrott leder till viktåtergång hos personer med fetma utan diabetes.

Resultaten från SURMOUNT-3 till SURMOUNT-4 överensstämmer med tidigare publicerade metaanalyser som har undersökt tirzepatids effekt vid fetma. En metaanalys av Tan et al. (2023) visade att mellan 78 % och 87 % av deltagarna uppnådde minst 5 % viktminskning, och att den genomsnittliga viktminskningen uppgick till -9,36 kg. Effekten var tydligt dosberoende, vilket även bekräftades i SURMOUNT- studierna där de högre doserna av tirzepatid gav störst viktminskning.

Även [20] visade i en omfattande metaanalys med över 14 000 deltagare att tirzepatid gav signifikant större viktförlust, förbättrad glukoskontroll och minskat midjeomfång jämfört

med placebo, insulin och GLP-1-analoger. Biverkningsprofilen var liknande den som observerades i SURMOUNT-1 till -4, med främst milda gastrointestinala symtom.

Dessa metaanalyser stärker resultaten från SURMOUNT-programmet och visar sammantaget att tirzepatid är ett effektivt och relativt säkert läkemedel för behandling av fetma hos vuxna utan diabetes.

Betydelsen av fortsatt behandling

Både SURMOUNT-3 [18] och SURMOUNT-4 [19] belyste av central aspekt av tirzepatids verkan - behovet av kontinuerlig behandling för att bibehålla effekten. I SURMOUNT-3, där deltagarna först genomgick ett 12-veckors livsstilsprogram, visade resultaten att tirzepatid inte bara förhindrade återgång till tidigare vikt utan även gav ytterligare viktminskning (-24,3 % totalt). Detta tyder på att läkemedlet kan förstärka effekten av livsstillsinterventioner och underlätta långsiktig viktkontroll.

I SURMOUNT-4 bekräftades detta samband på ett tydligt sätt. Deltagarna som fortsatte tirzepatid efter 36 veckor bibehöll sin vikt nedgång eller gick ytterligare ned (-25,3 % totalt), medan den som övergick till placebo ökade i vikt med i genomsnitt +14 %, vilket motsvarar mer än hälften av den tidigare viktminskningen. Detta illustrerar att fetma är en kronisk, återkommade sjukdom där avbrott i behandling leder till viktåtergång, på samma sätt som vid många andra kroniska tillstånd. Behandlingen måste därför ses som långsiktig underhållsterapi, snarare än en tillfällig kur [19].

Metabola och fysiologiska förbättringar

Utöver viktförändringar visade samtliga studier förbättringar i blodtryck, fasteglukos, HbA1c och lipidprofil. Detta bekräftar att viktminskningen var metabolt gynnsam, snarare än enbart kosmetisk. I SURMOUNT-4 bibehölls exempelvis sänkta triglyceridnivåer och förbättrat HDL-kolesterol i gruppen som fortsatte tirzepatid, medan dessa värden försämrades hos de som avbröt behandlingen. Dessa observationer indikerar att effekten på metabolismen inte endast är en följd av viktminskning, utan sannolikt också ett resultat av direkta hormonella effekter av GIP- och GLP-1-agonismen.

Förbättrad insulinkänslighet och minskad leversteatos (upp till -50 % reduktion av leverfett i tidigare fas 2-studier) tyder på att tirzepatid även påverkar glukos- och fettmetabolismen på cellulär nivå. Detta öppnar möjligheter för läkemedlet att användas som förebyggande behandling för typ 2 diabetes eller icke-alkoholrelaterad fettlever (NAFLD).

Säkerhet och tolerabilitet

Biverkningsprofilen i samtliga studier var förhållandevis mild och liknande den som ses för andra GLP-1-baserade läkemedel. De vanligaste rapporterade biverkningarna var illamående, diarré och förstoppning, framför allt i början av behandlingen, vilket är förenligt med läkemedlets effekter på mag-tarmkanalen. Dessa symtom tenderade att avta efter några veckor och ledde sällan till avbrott. Andelen allvarliga biverkningar var låg (<6 %), vilket stärker läkemedlets säkerhetsprofil vid långvarig användning.

Sammantaget visar de fem studierna att tirzepatid är ett mycket kraftfullt och mångsidigt verktyg vid behandling av fetma. Läkemedlet uppvisar en viktminskning som närmar sig resultaten av bariatrisk kirurgi, men utan de kirurgiska riskerna. Den dubbla agonismen av GLP-1 och GIP verkar bidra till ökad mättnad, minskad aptit, förbättrad insulinfrisättning och reducerad leverfettinlagring. Resultaten innebär att tirzepatid inte bara minskar kroppsvikten, utan också återställer flera centrala metabola processer, vilket gör behandlingen relevant ur både ett endokrinologiskt och kardiovaskulärt perspektiv.

De långsiktiga implikationerna är betydande. En viktminskning på över 15 % är förknippad med markant minskad risk för typ 2-diabetes, hypertoni och hjärt-kärlsjukdomar. Om effekten av tirzepatid bibehålls över flera år kan detta innebära en dramatisk minskning av fetmarelaterad sjuklighet och vårdkostnader. Dock kräver detta kontinuerlig behandling och medicinsk uppföljning, vilket ställer krav på både hälso- och sjukvårdens resurser och patientens motivation.

Begränsningar och framtida forskning

Trots de starka resultaten finns det begränsningar. Samtliga studier hade en relativt kort uppföljningstid (52–88 veckor), vilket gör att långtidsdata kring säkerhet och viktstabilitet fortfarande saknas. Forskningen omfattade främst vuxna utan diabetes och med BMI > 30 kg/m², vilket begränsar generaliserbarheten till andra grupper såsom äldre, ungdomar och personer med svår samsjuklighet. Det finns också ett behov av att undersöka hur behandlingseffekten påverkas vid kombination med andra läkemedel eller efter kirurgi.

Framtida studier bör därför fokusera på långtidsuppföljning, real-world-data och individualiserad behandling, där genetiska, hormonella och livsstilsrelaterade faktorer integreras i behandlingsbeslutet.

En potentiell begränsning i de aktuella studierna är att de har sammanfört de olika grupperna av deltagarna som fick tirzepatid och placebo vilket leder till obalans i gruppstorlekarna. Därför anses det vara viktigt att framtida analyser undersöker effekten av olika doser.

Slutsats

Denna litteraturstudie visar att tirzepatid är ett mycket effektivt och säkert läkemedel för behandling av fetma hos vuxna utan diabetes. Resultaten från de fem analyserade studierna visar en kliniskt betydelsefull viktminskning på upp till 25 %, tillsammans med förbättrad kroppssammansättning, minskat visceralt fett och positiva effekter på blodtryck, glukosmetabolism och lipidprofil. Effekten är dosberoende och långvarig, men tydligt kopplad till fortsatt behandling – vid avbrott sker snabb viktåtergång. Detta visar att fetma bör betraktas som en kronisk sjukdom som kräver livslång behandling och uppföljning. Tirzepatid kan därför utgöra ett viktigt komplement eller alternativ till befintliga läkemedel och kirurgiska metoder, särskilt i kombination med livsstilsförändringar. Sammantaget innebär dessa fynd att tirzepatid representerar en ny behandlingsparadigm inom fetmavården, med potential att förbättra både metabola hälsoutfall och livskvalitet hos patienter med övervikt och fetma.

REFERENSER

1. God medicinsk praxis. Fetma hos vuxna. Finska Läkaresällskapet. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://www.kaypahoito.fi/xmedia/khr/khr00019.pdf>
2. Faktorer som påverkar övervikt och obesitas — Folkhälsomyndigheten. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/vara-amnesomraden/overvikt-och-obesitas/faktorer-som-paverkar-overvikt-och-obesitas/>
3. Bhatnagar, P., Ahmad, N.N., Li, X. et al. (2025) Tirzepatide leads to weight reduction in people with obesity due to MC4R deficiency. *Nat Med* 31, 3294–3296. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03913-2>
4. Alarmerande siffror för övervikt och fetma i Sverige och världen – Läkartidningen. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://lakartidningen.se/vetenskap/alarmerande-siffror-for-overvikt-och-fetma-i-sverige-och-varlden/>
5. Vithayathil M, Carter P, Kar S, Mason AM, Burgess S, Larsson SC. (2021) Body size and composition and risk of site-specific cancers in the UK Biobank and large international consortia: A mendelian randomisation study. *PLoS Med.* 2021 29;18(7):e1003706. doi: 10.1371/journal.pmed.1003706.
6. Flera cancerformer kopplade till fetma – Läkartidningen. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://lakartidningen.se/vetenskap/flera-cancerformer-kopplade-till-fetma/>
7. Olika typer av kostråd kan ha effekt vid fetma. – SBU.se [cited 2026 Feb 15].; Available from: <https://www.sbu.se/sv/pressmeddelanden/tidigare-pressmeddelanden/aldre-an-fem-ar/2013/olika-typer-av-kostrad-kan-ha-effekt-vid-fetma/>
8. Specialiserad behandling av fetma (utan kirurgi) - Vårdgivarwebben västra götalandregionen. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/Beslutsstod-overvikt-och-fetma/beslutsstod-for-vuxna/amnesomraden/fetmabehandlande-regionssjukvard/>
9. Tan, B., Pan, XH., Chew, H.S.J. et al. (2023) Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 47, 677–685. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01321-5>

10. Wegovy (semaglutid), Mounjaro (tirzepatid) | Läkemedelsverket. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/wegovy-semaglutid-och-mounjaro-tirzepatid>
11. Liu L, Shi H, Xie M, Sun Y, Nahata MC. (2025) The efficacy and safety of tirzepatide in patients with diabetes and/or obesity: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmaceuticals* 2025;18(5):668. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/18/5/668>
12. Fetmaoperationer - 1177. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://www.1177.se/Skane/undersokning-behandling/operationer/operationer-av-mage-och-tarmar/fetmaoperationer/>
13. Al-Sammak U. (2023) Effektiviteten av tirzepatid jämfört med andra konventionella läkemedelsbehandlingar mot typ-2 diabetes [Internet] [Dissertation]. Tillgänglig vid: <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-209726>
14. Várkonyi, T. T., Pósa, A., Pávó, N., & Pavó, I. (2023). Perspectives on weight control in diabetes – Tirzepatid. *Diabetes research and clinical practice*, 202,110770. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110770>
15. Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., Kiyosue, A., Zhang, S., Liu, B., Bunck, M. C., & Stefanski, A. S. (2022). Tirzepatid once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-216. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
16. Jastreboff, A. M. et al. (2025). Tirzepatid as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2025;393:26-36. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
17. Le Roux, C. W. et al. (2023). Tirzepatid for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31(1): 96-110. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.23612>
18. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. (2023) Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29(11):2909–2918. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02597-w>

19. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. (2024) Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;331(1):38–48. doi:10.1001/jama.2023.24945
20. Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. (2024) Tirzepatide for weight reduction in chinese adults with obesity: The SURMOUNT-CN randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(7):551–560. doi:10.1001/jama.2024.9217
21. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, Stefanski A, Griffin R. (2025) Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 27(5):2720-2729. doi: 10.1111/dom.16275
22. De nya fetmaläkemedlen – revolutionen som alla väntat på – *Läkartidningen*. [cited 2026 Feb 15]; Available from: <https://lakartidningen.se/nyheter/de-nya-fetmalakemedlen-revolutionen-som-alla-vantat-pa/>