

# Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum

Robert Prosecký<sup>1</sup>, Jiří Vítovec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup>I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Tirzepatid je lék vyvinutý společností Eli Lilly and Company pro léčbu diabetu mellitu 2. typu. Jde o syntetický peptid, který působí jako duální agonista jak receptoru glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1), tak receptoru glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP). Jeho farmakologické vlastnosti pramení z jeho schopnosti současně aktivovat tyto dva receptory, které hrají důležitou roli při regulaci metabolismu glukózy a sekrece inzulinu. V klinických studiích SURPASS prokázal dobrou účinnost na snížení glykovaného hemoglobinu tak na redukci váhy. Jeví se tedy jako perspektivní lék jak v léčbě DM 2. typu tak obezity.

**Klíčová slova:** tirzepatid, obezita, DM 2. typu, SURPASS.

## Tirzepatid – a new hope in the treatment of obesity and a new antidiabetic drug

Tirzepatid is a drug developed by Eli Lilly and Company for the treatment of type 2 diabetes mellitus. It is a synthetic peptide that acts as a dual agonist of both the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor. Its pharmacological properties stem from its ability to simultaneously activate these two receptors, which play an important role in the regulation of glucose metabolism and insulin secretion. In clinical studies, SURPASS has shown good efficacy in reducing glycated hemoglobin and reducing weight. It therefore appears to be a promising drug both in the treatment of type 2 DM and obesity.

**Key words:** tirzepatide, obesity, type 2 DM, SURPASS.

## Úvod

Podle studie INTERHEART v zemích Evropské kardiologické společnosti (ESC) je průměrná prevalence obezity 34 % (36 % pro ženy a 32 % pro muže) (1). Obezita se stává obrovským problémem jak evropským, tak celosvětovým. Je spojena s velkým množstvím komplikací včetně kardiovaskulárních (2, 3) a se zkrácením dožití (4). Kombinace s diabetem mellitem 2. typu (DM), která je v rámci metabolického syndromu rovněž pravidlem, pak ke komplikacím obezity přidává ještě komplikace diabetu mellitu. Situace se po epidemii covidu-19 nepochybně ještě zhoršila. Svědčí o tom například u nás studie na dětech s prudkým nárůstem obezity v postcovidovém období (5). Můžeme se tedy

připravovat na zvýšené množství komplikací obezity a DM 2. typu při stárnutí této populace. Konzervativní terapie změnou životního stylu často selhává nebo je nedostatečně účinná. Proto je každá novinka v léčbě obezity nebo DM 2. typu vítaným přínosem. Takovým přínosem je vysoce účinná molekula tirzepatid. Molekula využívá toho, že obdobná struktura GIP polypeptidu a působí jak na receptor GLP-1, tak receptor GIP. Primární vlastnosti jej řadí do skupiny GLP-1 agonistů avšak obohacené o další vlastnosti plynoucí z GIP stimulace.

## Mechanismus účinku

Tirzepatid je syntetický peptid, který působí jako duální agonista jak receptoru glu-

kagonu podobného peptidu-1, tak receptoru glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu.

Jde o 39-aminokyselinový lineární polypeptid, kde je konjugován k C20 lysinu. Sumární vzorec je  $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ . Je také znám pod názvem LY3298176.

Některé klíčové farmakologické vlastnosti tirzepatidu zahrnují:

Duální agonistická aktivita: duální agonistický účinek tirzepatidu na receptory GLP-1 a GIP je navržen tak, aby poskytoval lepší kontrolu glykemie a úbytek hmotnosti ve srovnání s agonisty s jedním receptorem. Toto dvojí působení má za následek zvýšenou sekreci inzulinu, sníženou sekreci glukagonu a zpomalené vyprazdňování žaludku, což spo-

MUDr. Robert Prosecký, PhD., MPH

II. interní klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

robert.prosecky@gmail.com

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(2):68-71

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2023

lečně přispívá k lepší kontrole glukózy v krvi. Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 ~ 5× slabší než nativní GLP(6).

Zlepšená citlivost na inzulin: aktivací receptorů GLP-1 a GIP tirzepatid zlepšuje citlivost na inzulin v periferních tkáních, jako jsou kosterní svaly a tuková tkáň. Tato zlepšená citlivost pomáhá usnadnit vychytávání a využití glukózy a dále přispívá k lepší kontrole glykemie u pacientů s diabetem 2. typu.

Regulace chuti k jídlu: působení tirzepatidu na receptor GLP-1 podporuje sytost a snižuje chuť k jídlu, což vede ke snížení příjmu potravy, zpomaluje pasáž stravy a podporuje hubnutí. Receptory pro GLP-1 jsou i v mozku což vysvětluje centrální působení GLP-1 agonistů.

## Forma podávání a farmakokinetika

Podávání léku je snesitelné i pro pacienty, kteří obecně nepreferují injekční podávání. Aplikace léku subkutánně je totiž nutná pouze 1× týdně. Specifické vlastnosti tirzepatidu, které přispívají k jeho trvalému působení po dobu jednoho týdne, zahrnují:

- Proloužená absorpce: po subkutánní injekci se tirzepatid pomalu vstřebává do krevního řečiště. Pomalá rychlost absorpce umožňuje léčivu udržovat účinné koncentrace po delší dobu, čímž se snižuje frekvence požadovaného dávkování.
- Vazba na albumin: tirzepatid má vysokou afinitu k vazbě na albumin, ke kterému se váže z 99 %. Vazba k albuminu pomáhá prodloužit poločas léčiva tím, že jej chrání před rychlou degradací a clearancí.

Biodostupnost je 80 %. Střední poločas rozpadu je 116,7 hodin (kolem 5 dní).

Time to peak (čas, za který je dosaženo maximum koncentrace) se pohybuje od 8 až k 72 hodinám. Clearance 0,061 l/hod. Distribuční objem  $V_{dss}$ : ~ 10,3 l.

Odolnost vůči degradaci: struktura tirzepatidu je navržena tak, aby byla méně náchylná k degradaci proteolytickými enzymy. Tato odolnost vůči degradaci pomáhá udržovat stabilitu tirzepatidu v těle a prodlužuje dobu jeho působení. Proteolýzou je degradováno peptidové jádro, beta oxidací podléhá zbytek

molekuly se strukturou mastné diacylkyseliny a amidový zbytek podstupuje hydrolýzu.

Tyto farmakokinetické vlastnosti tirzepatidu umožňují trvalé hladiny léčiva a umožňují dávkování jednou týdně. Toto prodloužené trvání účinku je pro pacienty výhodné, protože může zjednodušit léčebné režimy a potenciálně zlepšit adherenci k léčbě.

Plazmatické koncentrace tirzepatidu se nemění u lidí s renální nebo jaterní poruchou funkce.

## Klinické studie

Program klinických studií SURPASS: jedná se o sérii klinických studií fáze 3. navržených k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu ve srovnání s jinými léky snižujícími hladinu glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. V programu klinické studie SURPASS byl tirzepatid zkoumán v různých dávkách, jako je 5 mg, 10 mg a 15 mg, podávaných jednou týdně subkutánní injekcí. Program klinických studií SURPASS, poskytuje určitý pohled na účinnost léku po delší období, typicky kolem 52 týdnů pro základní studie. Tyto studie ukázaly, že tirzepatid významně zlepšuje kontrolu glykemie a snižuje hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu. Program se skládá z několika samostatných protokolů:

SURPASS-1: placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako monoterapie u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykemie pouze dietou a cvičením.

SURPASS-2: studie porovnávající účinnost a bezpečnost tirzepatidu se semaglutidem, agonistou receptoru GLP-1, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykemie metforminem.

SURPASS-3: studie porovnávající účinnost a bezpečnost tirzepatidu s inzulinem degludec, dlouhodobě působícím inzulinem, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykemie se stabilními dávkami bazálního inzulínu a metforminu.

SURPASS-4: studie porovnávající účinnost a bezpečnost tirzepatidu s inzulinem glargin, dalším dlouhodobě působícím inzulinem, u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykemie se stabilní dávkou bazálního inzulínu a až dvěma dalšími perorálními antidiabetiky.

SURPASS-5: studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako přídavné terapie k inzulinu glargin s metforminem nebo bez něj u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají adekvátní kontrolu glykemie bazálním inzulinem a metforminem.

Klíčové výsledky ze zkoušek SURPASS zahrnují:

SURPASS-1 (7): tirzepatid během 40 týdnů vedl k významnému snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem. Zlepšení byla závislá na dávce, přičemž vyšší dávky tirzepatidu obecně vedly k většímu snížení HbA1c a tělesné hmotnosti. Pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c byl v rozsahu od 20,80–23,10 mmol/mol proti placebo  $P < 0,0001$  a redukce váhy od 6,3 do 8,8 kg (7).

SURPASS-2 (8): tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c (-2,01 %  $P < 0,02$ , -2,24 %  $p < 0,001$ , -2,30 %  $p < 0,001$ ) a úbytek hmotnosti ve srovnání se semaglutidem (podle dávky -1,9 kg, -3,6 kg, a -5,5 kg,  $p < 0,0001$ ), přičemž vyšší dávky tirzepatidu vykazovaly nejpodstatnější zlepšení.

SURPASS-3 (8): studie zjistila, že tirzepatid vedl k významně většímu snížení HbA1c (-1,93 %, 2,20 %, 2,37 % pro vše  $p < 0,01$ ) a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulinem glargin (-9,8, -13,0, -15,2 pro vše  $p < 0,001$ ). Dílčí studie studie SURPASS-3 využívající zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) prokázala, že tirzepatid byl také schopen významně snížit obsah tuku v játrech, objem viscerální tukové tkáně a abdominální podkožní tukovou tkáň (6).

SURPASS-4 (9): tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulinem degludec. Rozdíl v % HbA1c byl -0,99 % celkem, -0,8 pro tirzepatid 10 mg a -1,14 % pro tirzepatid 15 mg. Tirzepatid prokázal lepší výsledky v testování na superioritu oproti inzulinu degludec  $p < 0,001$  pro všechny síly.

SURPASS-5 (10): tirzepatid jako přídavek k inzulinu glargin prokázal lepší snížení HbA1c -2,40 % pro 10 mg tirzepatid, -2,34 % pro 15 mg tirzepatid oproti placebo  $p < 0,001$  pro obojí). Snížení hmotnosti ve srovnání s placebem -5,4 kg pro 5 mg tirzepatid, -7,5 kg pro 10 mg tirzepatid, -8,8 kg pro 15 mg tirzepatid  $p < 0,001$  pro vše.

Další klinická studie věnující se tirzepatidu je studie, ze které byly vyloučeni diabetici, jedná se tak čistě studii na redukci váhy.

SURMOUNT-1 (11): je to 72týdenní multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2 539 dospělých bez diabetu, ale s nadváhou (index tělesné hmotnosti BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) s alespoň jednou komplikací související s hmotností (hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe nebo kardiovaskulární onemocnění), nebo obézní (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Primárním cílem bylo prokázat superioritu nad placebem v procentuálním poklesu váhy a v procentu účastníků, kteří dosáhnou poklesu více nebo rovno 5 % tělesné hmotnosti. Průměrná tělesná hmotnost a BMI na začátku byly 105 kg a 38 kg/m<sup>2</sup>. Průměrné změny hmotnosti v 72. týdnu byly 15 % (95 % CI 14,2–15,9 %), 19,5 % (18,5–20,4 %), 20,9 % (19,9–21,8 %) a 3,1 % (1,9–4,3 %) s 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebem, v daném pořadí,  $p < 0,001$  pro všechny síly. V 72. týdnu mělo 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o  $\geq 20$  % ve srovnání s 3 % s placebem.

## Kardiovaskulární metaanalýza

Kardiovaskulární metaanalýza zahrnovala všechny randomizované kontrolované studie SURPASS. Předem definovaným primárním cílem této metaanalýzy bylo srovnání doby do prvního výskytu potvrzených čtyřsložkových závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE-4; kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizovaná nestabilní angina pectoris) mezi sdruženými skupinami s tirzepatidem a kontrolní skupiny. Byla analyzována data od 4 887 účastníků léčených tirzepatidem a 2 328 kontrolních účastníků. Celkově 142 účastníků, 109 ze studie s vysokým kardiovaskulárním rizikem a 33 ze šesti studií s nižším kardiovaskulárním rizikem, mělo alespoň jednu příhodu. HR porovnávající tirzepatid versus kontroly byly 0,80 (95 % CI, 0,57–1,11) pro MACE-4; 0,90 (95 % CI, 0,50–1,61) pro kardiovaskulární úmrtí; a 0,80 (95 % CI, 0,51–1,25) pro smrt ze všech příčin. Tirzepatid nezvyšoval riziko závažných kardiovaskulárních příhod u účastníků s T2D oproti kontrolám (12). Plánována je studie SURMOUNT-MMO

zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

## Možné interakce

Duální mechanismus působení tirzepatidu může vést k potenciálním interakcím s jinými léky, které ovlivňují metabolismus glukózy nebo mají podobné mechanismy účinku:

- Jiné antidiabetické léky: při použití v kombinaci s jinými antidiabetickými léky, jako je inzulin nebo deriváty sulfonylmočoviny, může tirzepatid zvýšit riziko hypoglykemie (nízká hladina cukru v krvi). Pokud je tirzepatid přidán ke stávajícímu antidiabetickému léčebnému režimu, může být nutné upravit dávkování jiných léků, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie.
- Léky, které zpomalují vyprazdňování žaludku: tirzepatid může zpomalit vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci perorálně podávaných léků. Pokud se tirzepatid používá s jinými léky, které také zpomalují vyprazdňování žaludku, mohou se objevit aditivní účinky, které by mohly ovlivnit absorpci a účinnost těchto léků.
- Léky s úzkým terapeutickým indexem: protože tirzepatid může ovlivnit vyprazdňování žaludku, může také ovlivnit absorpci a biologickou dostupnost léků s úzkým terapeutickým indexem (tj. léků, u kterých mohou mít malé změny v krevních hladinách významný vliv na bezpečnost a účinnost). V takových případech může být nutné pečlivé sledování a případná úprava dávky.

## Nežádoucí účinky

Na základě výsledků z programu klinických studií SURMOUNT (13) jsou některé potenciální vedlejší účinky a komplikace spojené s užíváním tirzepatidu závislé od dávky:

Gastrointestinální nežádoucí účinky: nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální povahy, jako je nauzea (četnost 24,6–33,3 %), zvracení (četnost 8,3–1,2 %), průjem (četnost 18,7–23,0 %) a bolesti břicha (četnost 4,9–5,3 %). Tyto nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné a měly tendenci se časem snižovat, jak se tělo přizpůsobilo medikaci.

Komplikacemi souvisejícími se žlučovými cestami jsou dle studie SURMOUNT cholelithiáza (četnost 1,1–1,4) a akutní cholecystitida (četnost 0,5–0,6 %).

Hypoglykemie: tirzepatid zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, což může snížit hladinu cukru v krvi. Při použití v kombinaci s jinými léky snižujícími hladinu glukózy, jako je inzulin nebo sulfonylmočoviny, může být zvýšené riziko hypoglykemie. V provedených studiích byla četnost hypoglykemie pod 1 %.

Pankreatitida: agonisté receptoru GLP-1, jako je tirzepatid, jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy. U pacientů užívajících tirzepatid je třeba sledovat známky a příznaky pankreatitidy a v případě podezření by měl být lék vysazen. Nicméně metaanalýza na cca 102 tisících uživatelů ať již GLP-1 agonisty nebo inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 neprokázala zvýšený výskyt pankreatitidy celé této skupiny léků (14).

Zvýšení tepové frekvence: agonisté GLP-1 nejasným mechanismem zvyšují tepovou frekvenci. Délka ovlivnění tepové frekvence je dána trváním působení GLP-1 agonistů. U GLP-1 agonistů s krátkým poločasem tento efekt na tepovou frekvenci rychle mizí. U dlouhodobých je pak trvalejšího rázu. Tento efekt nebyl zatím korelován s negativním klinickým dopadem (15, 16). Ve všech studiích SURPASS byl po tirzepatidu pozorován vzestup tepové frekvence průměrně o 1–6 tepů/min.

Alergické reakce: stejně jako u jiných léků existuje potenciální riziko alergických reakcí na tirzepatid. Tyto reakce se mohou pohybovat od mírné kožní vyrážky až po závažnější reakce, jako je anafylaxe.

Reakce v místě vpichu: u některých pacientů se mohou objevit reakce v místě vpichu, jako je zarudnutí, otok nebo bolest v místě podání tirzepatidu. Výskyt reakcí je dle studie SURMOUNT (četnost 2,9–4,6 %) Tyto reakce jsou obvykle mírné a samy odezní.

Přesná pravděpodobnost výskytu těchto reakcí však závisí na individuálních faktorech pacienta a injekční technice. Doporučuje se střídání míst vpichu, aby nedošlo k podráždění nebo poškození tkáně.

## Kontraindikace

Onemocnění, u kterých je použití tirzepatidu nevhodné na základě jeho účinku:

1. Diabetes 1. typu: tirzepatid je zkoumán pro léčbu diabetu 2. typu a není určen pro použití u pacientů s diabetem 1. typu. Mechanismus účinku tirzepatidu, který zahrnuje zesílení inkretinového účinku, není vhodný k léčbě diabetu 1. typu.
2. Diabetická ketoacidóza: pacienti s diabetickou ketoacidózou, závažnou komplikací diabetu charakterizovanou vysokými hladinami ketonů v krvi, by tirzepatid neměli dostávat.
3. Těžká gastrointestinální onemocnění: tirzepatid může způsobit gastrointestinální vedlejší účinky a pomalé vyprazdňování žaludku. Může být proto nutné pacienty se závažnými gastrointestinálními poruchami, jako je gastroparéza, před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřit. Nasazení léku je potřeba zvažovat individuálně.
4. Pankreatitida v anamnéze: agonisté receptoru GLP-1 jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy viz výše. Pacienti

s anamnézou pankreatitidy by měli být před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřeni a potenciální rizika a přínosy by měly být zváženy.

## Diskuze

Protože tirzepatid je peptid, jeho degradace primárně zahrnuje proteolytické enzymy, které rozkládají peptid na menší fragmenty. Tyto jsou pak dále metabolizovány nebo eliminovány z těla ledvinami. Dosavadní práce neprokazují změnu farmakokinetiky při onemocnění ledvin (17) nebo jater (18). Steatóza jater je naopak dalším terapeutickým cílem léku (19, 20). V průběhu klinických studií SURPASS byla prokázána redukce hmotnosti 10–15 % vstupní tělesné hmotnosti. V části SURPASS 2 prokázal tirzepatid lepší efekt na redukci váhy i na snížení hodnot glykovaného hemoglobinu než semaglutid. Ve studii SURMOUNT mělo v 72. týdnu 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné

hmotnosti o  $\geq 20\%$  to je výsledek, který je již obdobný bariatrické chirurgii. Současně se projevil účinek redukce hmotnosti na snížení hodnot krevního tlaku (21) a upravilo se i lipidové spektrum (6). Další indikace lze do budoucna jistě očekávat (22).

Metaanalýza dat studií SURPASS a SURMOUNT prokázala pokles kardiovaskulárních příhod MACE (major adverse cardiovascular event) a dokonce úmrtí z kardiovaskulární příčiny (23). Jasnou odpověď na kardiovaskulární dopady však dá až studie SURMOUNT-MMO zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

## Závěr

Jde o velice potentní lék, jak pro oběztní diabetiky 2. typu, tak pacienty s prostou obezitou. Výhodou je v léčbě diabetiků nižší výskyt hypoglykemií proti testovaným konkurentům (24). Otázkou tedy zůstává jeho úhrada v okamžiku nástupu na trh.

## LITERATURA

1. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
2. Cepeda-Valery B, Pressman GS, Figueredo VM, et al. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):233-237.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-1010.
4. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187.
5. Vážná A, Vignerová J, Brabec M, et al. Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):11902.
6. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14631.
7. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, 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 Lond Engl*. 2021;398(10295):143-155.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):583-598.
9. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10313):1811-1824.
10. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.
11. Ghoneim S. Tirzepatide: A New Anti-Obesity Medication. *Gastroenterology*. 2023;164(1):159.
12. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-598.
13. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
14. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022;28(3):333-341.
15. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6.
16. Nakatani Y, Kawabe A, Matsumura M, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Heart Rate and the Autonomic Nervous System Using Holter Electrocardiography and Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability. *Diabetes Care*. 2016;39(2):e22-23.
17. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):1049-1059.
18. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(7):1057-1067.
19. Ordóñez-Vázquez AL, Beltrán-Gall SM, Pal SC, et al. Editorial: Treatment with Dual Incretin Receptor Agonists to Maintain Normal Glucose Levels May Also Maintain Normal Weight and Control Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2022;28:e938365.
20. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, et al. 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.
21. Lingvay I, Mosenzon O, Brown K, et al. Systolic blood pressure reduction with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: insights from SURPASS clinical program. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):66.
22. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):225.
23. Patoulas D, Papadopoulos C, Fragakis N, et al. Updated Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Tirzepatide. *Am J Cardiol*. 2022;181:139-140.
24. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to 5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):965-974.