

Eficacia de la tirzepatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad: un innovador fármaco dual

Machado Fernández María Gracia

maria.machado@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-7622-4930>

Estudiante de medicina. Universidad Católica de Cuenca

Tsenkush Chamik Etsa Robinson

etsa.tsenkush@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1313-293X>

Estudiante de medicina. Universidad Católica de Cuenca

Largo Rivera Victor Manuel

victor.largo@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-8391-1931>

Estudiante de medicina. Universidad Católica de Cuenca

Robles Delgado María Cristina

maria.robles@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-5693-8020>

Estudiante de medicina. Universidad Católica de Cuenca

Sarango Feijoó Angie Carolina

angie.sarango@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-9185-1497>

Estudiante de medicina. Universidad Católica de Cuenca

Pucha Aguiñaca Karina Fernanda

karina.pucha@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3188-8527>

Médico General. Especialista en medicina interna.

Subespecialidad en Reumatología.

Docente de la Universidad Católica de Cuenca

Correspondencia: maria.machado@est.ucacue.edu.ec

Artículo recibido 05 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 05 enero

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Machado Fernández, M. G., Tsenkush Chamik, E. R., Largo Rivera, V. M., Robles Delgado, M. C., Sarango Feijoó, A. C., & Pucha Aguiñaca, K. F. (2023). Eficacia de la tirzepatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad: un innovador fármaco dual. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 2370-2082. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4596

RESUMEN

La Tirzepatida creada por Eli Lilly and Company, es el primer agonista dual del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa o GIP y del péptido similar al glucagón-1 o GLP-1. Se aplica una sola vez a la semana e integra las acciones de ambas incretinas en una única molécula. Las investigaciones clínicas de Tirzepatida demuestran una eficacia importante y prometedora para la reducción de peso corporal y glucosa en diabetes mellitus 2, mostrando superioridad a otros fármacos GLP-1. **Objetivos:** Describir la eficacia de la Tirzepatida en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y obesidad. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica para analizar la eficacia y beneficios de la Tirzepatida especialmente en referencia al tratamiento de la Diabetes Mellitus de tipo 2 y la obesidad. **Conclusiones:** Las reducciones en el nivel de hemoglobina glicosilada y el peso corporal observados con Tirzepatida fueron consistentes en los resultados de los ensayos clínicos. Estos resultados fueron dependiente a la dosis, es decir que mayor dosis mayores efectos beneficios en comparación con otros fármacos. Se verificó una buena seguridad y tolerancia al fármaco en diferentes poblaciones pudiendo llegar a ser una de las primeras alternativas farmacológicas para el tratamiento para estas patologías.

Palabras clave: tirzepatide; diabetes mellitus 2; obesidad.

Eficacia de la tirzepatida en pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad: un innovador fármaco dual

ABSTRACT

Tirzepatide, created by Eli Lilly and Company, is the first dual agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide or GIP and glucagon-like peptide-1 or GLP-1 receptor. It is applied once a week and integrates the actions of both incretins into a single molecule. Clinical investigations of Tirzepatide demonstrate significant and promising efficacy for body weight and glucose reduction in diabetes mellitus 2, showing superiority to other GLP-1 drugs. **Objectives:** To describe the efficacy of Tirzepatide in patients with Diabetes Mellitus 2 and obesity. **Methods:** A literature review was performed to analyze the efficacy and benefits of Tirzepatide especially in reference to the treatment of type 2 Diabetes Mellitus and obesity. **Conclusions:** The reductions in glycosylated hemoglobin level and body weight observed with Tirzepatide were consistent in clinical trial results. These results were dose-dependent, i.e. the higher the dose, the greater the benefits compared to other drugs. Good safety and tolerance to the drug was verified in different populations and it could become one of the first pharmacological alternatives for the treatment of these pathologies.

Keywords: *tirzepatide; diabetes mellitus 2; obesity.*

INTRODUCCIÓN

El alcance de la obesidad y la diabetes tipo 2 a nivel mundial está incrementando de tal forma que la Organización mundial de la salud las ha catalogado como la “epidemia del siglo XXI”, se ha evidenciado que la mayoría de personas en el mundo tiene obesidad o sobrepeso (1). Estas significan un peligro mayor para la salud, ya que presentan comorbilidades que se asocian entre sí, como la diabetes tipo 2, Obesidad, hipertensión o dislipidemia. Los nuevos estilo de vida, el estrés, el sedentarismo, pocas horas de sueño, mala alimentación y modos de vida escasamente saludables tienden a ser factores de riesgo no solo a la obesidad sino también a la resistencia a la insulina. De hecho, de estas dos patologías ha surgido el vocablo "diabesidad", fabricado por Paul Zimmet en el 2002 para recalcar la relación entre las 2 epidemias del siglo XXI, cuya asociación eleva el riesgo cardiovascular (2).

Las medicaciones más frecuentes para la diabetes tipo 2 son fármacos con gran poder hipoglicemiante, sin embargo, algunos de ellos tales como la insulina o las sulfonilureas pueden causar hipoglucemia e incremento de peso (3). Otros fármacos como la metformina están contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que en la actualidad se ha buscado el desarrollo de fármacos nuevos enfocados en mejorar la tolerabilidad y disminuir los efectos adversos sobre todo los más graves.

La tirzepatida ha sido creada por Eli Lilly and Company, es un agonista dual del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), este actúa incrementando la fabricación de insulina, también ejerce reduciendo la producción de glucagón y por último actúa mermando la rapidez del vaciado gástrico (4,5). Se aplica una sola vez a la semana e integra las acciones de ambas incretinas en una única molécula nueva. Esto quiere decir que la tirzepatida actúa bajando la ingesta de alimentos e incrementando la producción de ATP, es por ello que trabaja en equipo para originar pérdida de peso y estabilizar los valores de glucosa en la sangre. También es el primer medicamento combinado dual GIP-GLP usado para el tratamiento de la diabetes Tipo 2 (6,7).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en pubmed de artículos originales sobre la Tirzepatida y su eficacia en pacientes con diabetes mellitus 2 y/o obesidad, aplicando las palabras claves: Tirzepatide, Diabetes Mellitus 2, obesity. Los criterios de inclusión fueron publicaciones en inglés y español desde el 2018 hasta 2023, el tipo de estudio fue ensayos clínicos y estudios en humanos. Se excluyen los artículos publicados antes del 2018 y estudios secundarios que no sean de interés para esta investigación. Se encontraron un total de 31 estudios, de los cuales se descartaron 22 por no cumplir los criterios de inclusión y por no ser de interés para esta investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1.

Eficacia y seguridad de la Tirzepatida en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y Obesidad.

| Tipo de estudio | Objetivo | Población | Dosis semanal | Resultados |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Ensayo clínico Doble ciego Fase 1 (9,10) | Evaluar seguridad y tolerancia | 53 personas con DM2 | <p>5 grupos con dosis fija: 0,5mg 5mg 10mg 15mg Placebo</p> <p>Duración: 4 semanas</p> | Todas las dosis de tratamiento con tirzepatida excepto 0,5 mg redujeron las respuestas de glucosa significativamente (área bajo la curva de glucosa) durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral en comparación con el placebo. Pérdida de peso en todas las dosis con promedio de 4,05 -4,52 kg. Los eventos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito) fueron los más frecuentes en dosis más altas de 10 y 15mg. |
| Ensayo clínico Aleatorizado Fase 1 (9,11) | Evaluar dosis seguridad | 48 personas con DM2 y obesidad | <p>Grupo dosis fija 5 mg</p> <p>Grupos de titulación 2,5 mg-5 mg- 10mg 5mg-10mg-15mg</p> <p>Duración 8 semanas</p> | El grupo de dosis fija y titulación tuvieron buena tolerancia al fármaco y se observó disminución significativa de HbA1c en 5mg-10mg-15mg (- 1.62%, - 1.78%, - 2.05%) y peso (1.9 kg, 3.6 kg, 5.1 kg). |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| <p>Ensayo clínico Aleatorizado doble ciego Fase 2 (9,12)</p> | <p>Evaluar la dosis eficacia</p> | <p>318 personas con DM2 y obesidad</p> | <p>Grupo dosis fija 1- 5mg Grupos de titulación 5 mg- 10mg 5mg-10mg-15mg Duración 26 semanas</p> | <p>Dosis dependiente: reducción de HbA1c 1-5-10-15mg (0.7%, 1.6%, 2.0% y 2.4%) y glucosa plasmática en ayunas, peso (- 0.9 kg, - 4.8 kg, - 8.7 kg y - 11.3 kg)</p> |
| <p>Ensayo clínico Fase 2 (6,9)</p> | <p>Evaluar la dosis eficacia</p> | <p>60 personas con DM2 y obesidad</p> | <p>3 grupos de Titulación 4mg-8mg-12mg 2.5mg-5mg-10mg 2.5mg-7.5mg- 15mg Duración: 12 semanas</p> | <p>Disminución de HbA1c desde el inicio que oscilaron (- 1.7% y - 2.0%), glucosa plasmática en ayunas y peso corporal (- 5.3 kg y - 5.7 kg)</p> |
| <p>Ensayo clínico doble ciego, aleatorio controlado Fase 3 SURPASS1 (13)</p> | <p>Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad</p> | <p>52 centros médicos y hospitales en India, Japón, México y EE. UU. 705 personas Con DM2 no controlada</p> | <p>3 grupos Aleatorios dosis fija: 5mg 10mg 15mg Duración: 40 semanas</p> | <p>Disminución de HbA1c menos del 7,0% (<53 mmol/mol) y menos del 5,7% (<39 mmol/mol). La HbA 1c media disminuyó desde el inicio en un 1,87 % (20 mmol/mol) con 5 mg, un 1,89 % (21 mmol/mol) con 10 mg y un 2,07 % (23mmol/mol) con 15 mg. También hubo pérdida de peso corporal dependiente de la dosis que osciló entre 7,0 y 9,5 kg. Eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales leves a moderados y transitorios, náuseas (12-18 %), diarrea (12-14 %) y vómitos (2-6 %). No se notificó hipoglucemia grave.</p> |

Eficacia de la tirzepatida en pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad:
un innovador fármaco dual

| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Ensayo clínico aleatorio fase 3 (14) SURPASS 5 | Evaluar la dosis eficacia | 45 centros médicos y hospitales en 8 países, 475 adultos con DM2. | 3 grupos Dosis fija: 5mg 10mg 15mg Duración: 40 semanas | Dosis dependiente: disminución de: HbA1 (-2.11% -2.40% y -2.34%) (final < 7%), peso corporal (-5.4 kg, -7,5 kg, 8,8 kg). Efectos adversos: Diarrea (12% -21%) y náuseas (13% -18%). |
| Ensayo clínico (4) | Estudiar el efecto del fármaco en marcadores de sensibilidad a la insulina y la función de las células beta | 316 pacientes con DM2 y obesidad. | 4 grupos Dosis fijas: 1mg 5mg 10mg 15mg Duración: 26 semanas | Se midió los índices HOMA 2-B como función de las células beta pancreática. (calculados con insulina en ayunas o con péptido C en ayunas) aumentó significativamente entre el 93 % y 163 % para dosis de 5, 10 y 15 mg de tirzepatida. Adiponectina aumentó significativamente del 12 % al 26 % con 5, 10 y 15 mg. Los niveles de IGFBP-2 (marcador asociados con la sensibilidad a la insulina) aumento del 38 % al 89 %. La pérdida de peso osciló entre 13-21%. |
| Ensayo clínico Aleatorizado, doble ciego (6) | Evaluar la eficacia y tolerancia | 111 pacientes con T2DM y obesidad. | 2 grupos Dosis fija: 12mg 15mg Duración: 12 semanas | Dosis dependiente: disminución de: HbA1 (-1,7% y - 2.0%), glucosa (-74.2 mg /dl) y peso (- 5.7 kg). |
| Ensayo doble ciego, aleatorio y controlado fase 3 (15) SURMOUNT-1 | Evaluar la eficacia y la seguridad en personas con obesidad | 2539 adultos con obesidad. | 3 grupos Dosis fija: 5mg 10mg 15mg Duración: 72 semanas | Dosis dependiente: Disminución de peso de -15.0% (5mg), - 19.5% (10 mg) y 20.9% (15 mg). |

Las investigaciones clínicas de Tirzepatida demuestran una eficacia importante y prometedora para la reducción de peso corporal y glucosa en diabetes mellitus 2. La Tirzepatida, en diferentes estudios, mejoró la función de las células beta del páncreas y aumento los marcadores de sensibilidad a la insulina (adiponectina, IGFBP-1 e IGFBP-2), obteniendo resultados verdaderamente significantes desde el inicio con dosis subcutáneas de 5mg, 10mg y 15mg una vez por semana, alcanzando una reducción del

2,58% de HbA1c y el 21% de peso en su dosis máxima a partir de las 26 semanas (13,16) lo cual muestra superioridad a otros fármacos GLP-1 importantes como Dulaglutida, Semaglutida, Liraglutida e Inhibidores de SGLT-2 como la Dapagliflozina (17).

En un estudio publicado en el 2021, sobre Medicamentos antidiabéticos y pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2, se demostró mayor número de pacientes tratados con Tirzepatida que alcanzaron los objetivos de peso ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ pérdida de peso) que los tratados con placebo y Dulaglutida. Lo cual concuerda con nuestros resultados. También los cambios en la circunferencia de la cintura variaron de -2,1cm a -10,2 cm para Tirzepatida, en comparación con -1,3 cm para placebo y -2,5 cm para Dulaglutida (18).

Así mismo, en el ensayo abierto SUPASS-2 (3) de fase 3 de 40 semanas, se asignaron al azar 1879 pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina $>1500\text{mg}$ para recibir nuevo tratamiento con Tirzepatida o Semaglutida (5mg, 10mg, 15mg/ 1 vez por semana) en el cual la Tirzepatida resulto superior a la Semaglutida con respecto a la reducción de HbA1c en 40 semanas, con un total de 86% de pacientes que lograron llegar al objetivo ($<7,0\%$) recomendado por la Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea. Además, los pacientes con Tirzepatida tuvieron una pérdida de peso promedio de 11.3kg con su dosis máxima en comparación de Semaglutida con 5,8kg, también se observó que muchos pacientes que recibieron tirzepatida tenían un perfil de lípidos mejorado significativamente, reducción de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos, elevación de la concentración de lipoproteínas de alta densidad. así como una mejoría en la presión arterial, biomarcadores de sensibilidad a la insulina, y niveles de enzimas hepáticas (19).

A pesar de que los dos fármacos presentaron menos del 2% de riesgo para efectos secundarios, la Tirzepatida, en dosis máximas, presentó mayor porcentaje que la Semaglutida, lo cual hay que tomar en cuenta sobre todo en pacientes ancianos (19).

La razón más frecuente por la suspensión prematura de tirzepatida o semaglutida son los eventos adversos, siendo más frecuente los gastrointestinales (nauseas, diarrea, vómitos, constipación) los cuales han resultado mayores con tirzepatida a dosis de 10 mg y 15 mg que con dosis de 5 mg y que con semaglutida, sin embargo el estudio SURPASS público un esquema que incluyo un inicio con dosis más baja y aumento de

dosis más lento con incrementos más pequeños (2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg y 15mg) el cual se asoció con un perfil de efectos secundarios mas bajo. Se reporto también dos contraindicaciones absolutas, antecedentes de cáncer medular de tiroides y múltiples neoplasias endocrinas tipo2 (6,20).

En un metanálisis de 7 ensayos que estudiaron a un total de 6609 participantes, la Tirzepatida en dosis de 5mg,10mg y15mg indujo reducciones dependientes de la dosis en HbA 1c (-1.62% a -2.06%) al igual que una pérdida de peso que oscilan entre 1,68 kg y 7,16 kg. que fueron clínicamente importantes, no solo en comparación con el placebo, sino también en comparación con los regímenes de insulina basal y diferentes GLP-1 como semaglutida 1 mg (una vez por semana). No se asoció a la Tirzepatida con un mayor riesgo de hipoglucemia (21).

La concentración máxima (T Max) de Tirzepatida se observó después de 1 a 2 días de administración, y se encontró que la vida media fue de 116,7 h (es decir, 5 días), lo que favorece un régimen de dosis semanal (21).La farmacocinética de la Tirzepatida también se analizó en un estudio sobre los efectos de la insuficiencia renal y la tolerancia de la tirzepatida en una sola dosis subcutánea, en el cual no hubo efectos clínicamente significativos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la tirzepatida. Es posible que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Mejorar el control glucémico tiene efectos beneficiosos sobre el desarrollo y la progresión de la insuficiencia renal (23).

A consecuencia de cinco ensayos clínicos del proyecto SURPASS, la tirzepatida fue aprobada por la FDA en mayo del 2022 para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 siendo el primer fármaco agonista del receptor del GIP y GLP-1 en una sola molécula (14).

A pesar que aún no ha sido aprobado para el tratamiento de la Obesidad, ya se ha completado el primer ensayo de SURMOUNT-1 en pacientes con obesidad, el cual pertenece a un programa de 4 ensayos globales de fase 3 que pretenden finalizar para abril del 2023 y que formaran parte de la presentación para la designación final por parte de la FDA (7)Sin embargo, con los estudios ya publicados, se predice que junto a una correcta practica alimenticia y ejercicio, podría llegar a ser una alternativa de la cirugía bariátrica debido a sus altos porcentajes de pérdida de peso y beneficios adicionales, pudiendo ser el fármaco más utilizado para combatir la Obesidad (24).

CONCLUSIONES

Las reducciones en el nivel de hemoglobina glicosilada y el peso corporal observados con Tirzepatida fueron consistentes en los resultados de los ensayos clínicos. Estos resultados fueron dependiente a la dosis, es decir que mayor dosis mayores efectos beneficios en comparación con otros fármacos. Los estudios en diferentes poblaciones han demostrado buena seguridad y tolerabilidad al fármaco pudiendo convertirse en la primera alternativa farmacológica como tratamiento para estas patologías.

Además, se sugiere un incremento de dosis progresivamente con el objetivo de evitar efectos adversos que comúnmente afecta al sistema gastrointestinal y siempre acompañar de modificaciones en el estilo de vida del paciente para mayores beneficios. Se necesitan estudios en la población local buscando los efectos beneficios mencionados y de esta manera se pueda sugerir como tratamiento de primera línea y accesible para pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

LISTA DE REFERENCIAS

- Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*. 1;58(7):360–9.
- Esther D la calle de la villa. La Tirzepatida. Ampliando el espectro del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Revista Diabetes*. 2022; 2(2).
- Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature Medicine*. 2022 Feb 24;28(3):591–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4>
- Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Nov ;106(2):388–96. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa863>
- Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Apr 14;43(6):1352–5. <https://doi.org/10.2337/dc19-1892>

- Bhagavathula AS, Vidyasagar K, Tesfaye W. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Pharmaceuticals*. 2021 Sep 28; 14(10):991. <https://doi.org/10.3390/ph14100991>
- Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, Roell WC, Riesmeyer JS, Haupt A, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Sep 15; 22(12):2451–9. <https://doi.org/10.1111/dom.14174>
- Chavda V, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*. 2022 Jul 5;27(13):4315.
- Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Therapy*. 2020 Dec 15;12(1):143–57. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-009810>
- Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018; 18:3–14.
- Ohwaki K, Furihata K, Mimura M, Oura T, Imaoka T. 1024-P: effect of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on glycemic control and body weight in Japanese patients with T2DM. *Diabetes*. 2019;68
- Frías JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180–93.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó 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. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10295):143–55.

- 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. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0078>
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038>
- 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. *Cardiovascular Diabetology*. 2022 Sep 1; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>
- Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, Muraki S, Kakara M, Hirota T, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Dec 6;85(2):393–402. <https://doi.org/10.1111/bcp.13807>
- Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*. 2021 Sep; 17(1):105-782. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105782>
- Frías JP, Davies M, Rosenstock J, Pérez Manghi F, Fernández Landó L, Bergman B, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2021 Jun 25;385(6):503–15.
- Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular Metabolism*. 2021 Apr;46(1):1010–90.
- Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022 May 17;65(8):1251–61. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05715-4>
- Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*. 2022 Jul 5; 27(13):4315. <https://doi.org/10.3390/molecules27134315>

Urva S, Quinlan T, Landry J, Martin J, Loghin C. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021 Mar 29;60(8):104-959.

Lempesis I, Liu J, Dalamaga M. The catcher in the gut: Tirzepatide, a dual incretin analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Metabolism Open*. 2022 Dec 1;16(46):100–220.