

O uso da Tirzepatide no tratamento da diabetes tipo 2: uma revisão de literatura

The use of Tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes: a literature review

Mariana Freitas de Paula Paiva¹, Emílio Conceição de Siqueira¹

Como citar esse artigo. Paiva, MFP. Siqueira, EC. O uso da Tirzepatide no tratamento da diabetes tipo 2: uma revisão de literatura. Rev Fluminense de Extensão Universitária. 2024;14(1):01-08.



Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença complexa com várias alterações metabólicas que ocasionam uma hiperglicemia patológica. Em sua patologia existe um componente genético poligênico que ainda não está totalmente definido, este determina a sensibilidade à insulina e massa de células produtoras de insulina, as células beta. A tirzepatida é um peptídeo sintético de 39 aminoácidos com atividade agonista nos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose GIP e do GLP-1, com maior afinidade para os receptores GIP. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia da tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Foi utilizado o método de revisão integrativa de literatura com trabalhos prévios presentes nas bases de dados PubMed e BVS, e um total de 20 artigos científicos foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os resultados deste estudo mostraram que dos vinte artigos selecionados todos tiveram associação entre o uso da tirzepatida e melhoras significativas em parâmetros que influenciam na fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2. Sendo assim, de acordo com os estudos analisados, é possível inferir que a tirzepatida é um adequado medicamento para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Tirzepatida; Diabetes tipo 2; Adultos.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a complex disease with several metabolic changes that cause pathological hyperglycemia. In its pathology, there is a polygenic genetic component that is not yet fully defined, which determines insulin sensitivity and the mass of insulin-producing cells, the beta cells. Tirzepatide is a synthetic peptide of 39 amino acids with agonist activity at GIP and GLP-1 glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors, with greater affinity for GIP receptors. The aim of this study was to analyze the effectiveness of tirzepatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. The integrative literature review method was used with previous works present in the PubMed and VHL databases, and a total of 20 scientific articles were selected after applying the inclusion and exclusion criteria. The results of this study showed that of the twenty articles selected, all had an association between the use of tirzepatide and significant improvements in parameters that influence the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Thus, according to the studies analyzed, it is possible to infer that tirzepatide is an adequate medicine for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Tirzepatide; Type 2 diabetes; Adults.

Introdução

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença complexa com várias alterações metabólicas que ocasionam uma hiperglicemia patológica. Em sua patologia existe um componente genético poligênico que ainda não está totalmente definido, este determina a sensibilidade à insulina e massa de células produtoras de insulina, as células beta. Esse elemento genético associado a

fatores ambientais, como atividade física, alimentação e obesidade são responsáveis pelas alterações metabólicas da doença. A fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 pode ser sumarizada por resistência periférica à ação da insulina; defeito na secreção pancreática de insulina; resistência à ação e redução das incretinas gastrointestinais e aumento da reabsorção tubular renal.¹

As incretinas são hormônios produzidos no intestino diante da chegada de alimentos, elas atuam estimulando a secreção de insulina em estados

Afiliação dos autores:

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

²Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

* Email de correspondência: maripaivatt@gmail.com

Recebido em: 01/06/2024. Aceito em: 12/06/2024.

hiperglicêmicos e abolindo a secreção de glucagon em estados de hiperglicemia ou euglicêmicos. As principais são: polipeptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP). Esses hormônios intestinais são responsáveis por cerca de 50% da secreção de insulina após uma refeição, o que implica que o efeito incretínico diminuído desempenhe um papel importante no desenvolvimento do DM2.²

Como agonistas do receptor do GLP-1 tem-se semaglutida e a dulaglutida, ambos são frequentemente prescritos no manejo do diabetes tipo 2, devido à sua capacidade de reduzir os níveis de glicose no sangue. Adicionalmente, foram observados benefícios como a perda de peso e diminuição do risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2.^{1 5}

A tirzepatida é um peptídeo sintético de 39 aminoácidos com atividade agonista nos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose GIP e do GLP-1, com maior afinidade para os receptores GIP. Sua estrutura, que é baseada principalmente na sequência de aminoácidos GIP, inclui uma fração de diácido graxo C20 que prolonga a duração da ação, permitindo assim a administração subcutânea uma vez por semana.³

Segundo dados da 9ª edição do Atlas de Diabetes da International Diabetes Federation (IDF) existem 463 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo. A prevalência global de diabetes atingiu 9,3%, com mais da metade (50,1%) dos adultos não diagnosticados. O diabetes tipo 2 é responsável por cerca de 90% de todas as pessoas com diabetes. As evidências sugerem que o diabetes mellitus tipo 2 pode, na maioria das vezes, ser prevenido, bem como seu diagnóstico precoce e tratamento adequado podem evitar e retardar as complicações geradas pela doença.⁴

O objetivo desse estudo foi analisar as evidências na literatura sobre a eficácia da tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2.

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão da literatura do tipo integrativa. As buscas foram realizadas no mês de outubro de 2022, utilizando as bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi executada considerando os descritores “Tirzepatide” e “type 2 diabetes”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de exclusão e inclusão; verificação das publicações nas bases de dados; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos em que os estudos eram do tipo ensaio clínico controlado; nos idiomas inglês e francês; publicados nos últimos 2 anos (2020-

2022). Como critérios de exclusão, os artigos duplicados, que tinham outro tipo de estudo e que não tinham um estudo completo foram retirados. Considerando os critérios de inclusão e exclusão foram analisados 20 artigos, sendo estes selecionados por analisarem sobre a terapia medicamentosa com a Tirzepatida para controle da diabetes tipo 2 (Figura 1).

A busca procedeu um total de 198 trabalhos. Foram encontrados 98 artigos na base de dados BVS e 96 artigos na base de dados PubMed. Após aplicar os critérios de exclusão e inclusão foram selecionados 15 artigos na base de dados PubMed e 5 na base de dados BVS, sendo que 1 artigo foi retirado por ser uma meta-análise, 3 foram retirados por estarem duplicados e 1 foi retirado por ser um estudo incompleto, conforme apresentado na Figura 1.

Resultados

Dos 20 estudos selecionados, 10 são ensaios clínicos controlados, 4 são ensaios clínicos randomizados e 6 são ensaios clínicos duplo cego randomizados (Tabela 1). Dos artigos escolhidos, 16 mostraram que a tirzepatida possui um bom resultado na redução da hemoglobina glicada (HbA1C) e perda ponderal, sendo assim, tem uma boa atuação no tratamento da diabetes tipo 2. Um artigo não mostrou diferenças entre o uso da tirzepatida e semaglutida. Um estudo mostrou bom perfil de segurança em pacientes com insuficiência renal crônica. Um estudo observou diminuição dos marcadores de esteato-hepatite.

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que dos vinte artigos selecionados todos tiveram associação entre o uso da tirzepatida e melhoras significativas em parâmetros que influenciam na fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2. Não há consenso na literatura atual sobre os benefícios do uso dessa droga em substituição de drogas já estabelecidas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, como a semaglutida, por exemplo, na qual possui seu efeito benéfico conhecido a longo prazo, bem como seus efeitos adversos.¹

A tirzepatida reduziu níveis de insulina e glicose em jejum e os índices de HOMA 2-IR (índice calculado através de fórmulas matemáticas relacionadas com as quantidades de glicose no sangue e produção de insulina pelo pâncreas), ao mesmo tempo em que aumentou os níveis de múltiplos marcadores associados a melhorias na sensibilidade à insulina. Esses achados demonstram que a tirzepatida como duplo agonista dos receptores GIP e GLP-1 tem benefícios em relação aos agonistas seletivos do receptor GLP-1.² No geral, o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com a tirzepatida melhorou os marcadores da função das células beta e a sensibilidade à insulina, sem causar

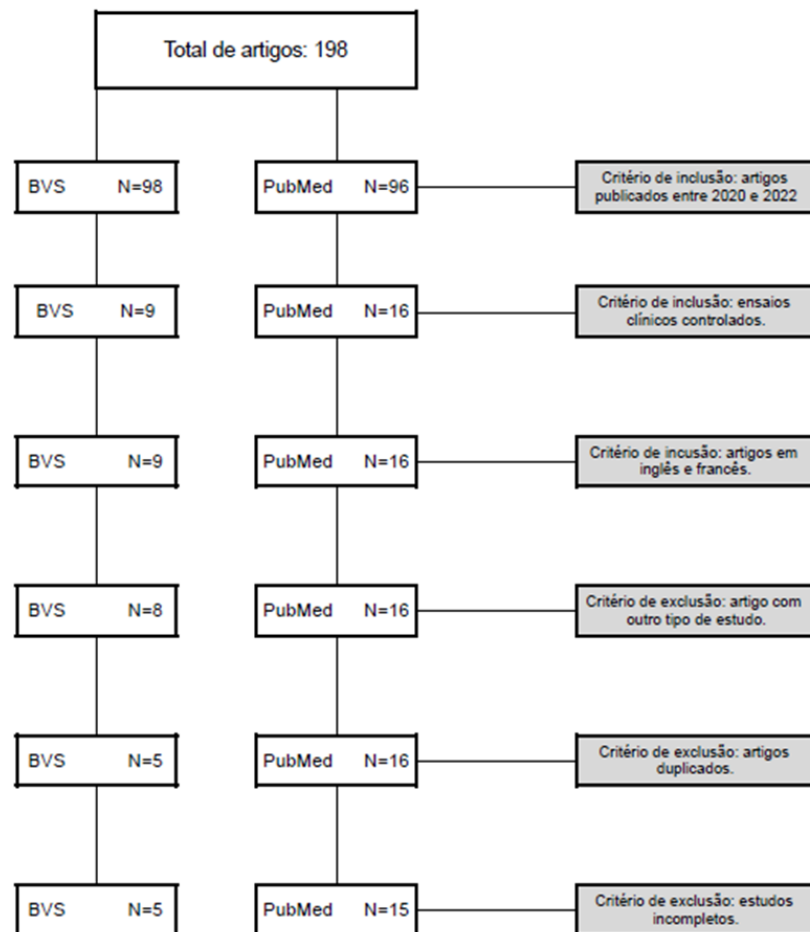


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

Fonte: Autores (2022).

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Autor	Título	Tipo de estudos	Principais conclusões
Frías, Juan <i>et al</i>	2021	Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes	Ensaio clínico randomizado (N= 1879)	Em pacientes com diabetes tipo 2, a tirzepatida não teve resultados inferiores ou superiores à semaglutida
Julio Rosenstock, Carol Wysham, Juan P Frías, Shizuka Kaneko, Clare J Lee, Laura Fernández Landó, <i>et al.</i>	2021	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	Ensaio clínico duplo cego randomizado. (N= 705)	A tirzepatida mostrou melhorias no controle glicêmico e peso corporal, sem aumentar o risco de hipoglicemia.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Autor	Título	Tipo de estudos	Principais conclusões
Melissa K Thomas, Amir Nikooienejad, Ross Bray, Xuewei Cui, Jonathan Wilson, Kevin Duffin, Zvonko Milicevic, et al.	2020	Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes	Ensaio controlado (N=316)	clínico A tirzepatida melhorou os marcadores de sensibilidade à insulina e a função das células beta em maior vantagem comparado a dulaglutida.
Melissa K Thomas, Amir Nikooienejad, Ross Bray, Xuewei Cui, Jonathan Wilson, Kevin Duffin, Zvonko Milicevic, et al.	2020	Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes	Ensaio controlado (N=316)	clínico A tirzepatida melhorou os marcadores de sensibilidade à insulina e a função das células beta em maior vantagem comparado a dulaglutida.
Bernhard Ludvik, Francesco Giorgino, Esteban Jódar, Juan P Frias, Laura Fernández Landó, Katelyn Brown, et al.	2021	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	Ensaio clínico controlado (N=1947)	Os pacientes com diabetes tipo 2 tiveram um resultado com a tirzepatida superior à insulina degludeca. Com maior redução de HbA e peso corporal.
Valentina Pirro, Kenneth D Roth, Yanzhu Lin, Jill A Willency, Paul L Milligan, Jonathan M Wilson, et al.	2022	Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes	Ensaio controlado (N=259)	clínico A tirzepatida reduz o peso corporal e melhora o controle glicêmico, modulando de forma única os metabólitos associados ao risco de diabetes mellitus tipo 2.
Mark L Hartman, Arun J Sanyal, Rohit Loomba, Jonathan M Wilson, Amir Nikooienejad, Ross Bray, et al.	2020	Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes	Ensaio controlado (N= 316)	clínico A tirzepatida diminuiu significativamente marcadores de esteato-hepatite não alcoólica e fibrose em pacientes com diabetes tipo 2.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Autor	Título	Tipo de estudos	Principais conclusões
Juan Pablo Frias, Michael A Nauck, Joanna Van, Charles Benson, Ross Bray, Xuewei Cui, et al.	2020	Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens	Ensaio clínico duplo cego randomizado (N=111)	A tirzepatida diminui, significativamente, a HbA1C. Em doses menores há menor chance de efeitos colaterais.
Jonathan M. Wilson, Amir Nikooinjad, Deborah A. Robins, William C. Roell, Jeffrey S. Riesmeyer, Axel Haupt, et al.	2020	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	Ensaio clínico duplo cego randomizado. (N= 316)	O tratamento com tirzepatida sugeriu uma melhora significativa no perfil de lipoproteínas aterogênicas.
Amalia Gastaldelli, Kenneth Cusi, Laura Fernández Landó, Ross Bray, Bram Brouwers, Ángel Rodríguez.	2022	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	Ensaio clínico randomizado. (N=502)	A tirzepatide mostrou reduções no tecido adiposo subcutâneo abdominal, tecido adiposo visceral e gordura hepática em comparação com insulina degludeca nos pacientes com diabetes tipo 2.
Tim Heise, Andrea Mari, J Hans DeVries, Shweta Urva, Jing Li, Edward John Pratt, et al.	2022	Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial	Ensaio clínico duplo cego randomizado. (N=117)	A tirzepatide mostrou melhoras concomitantes nas células β, sensibilidade à insulina e secreção de glucagon.
Nobuya Inagaki, Masakazu Takeuchi, Tomonori Oura, Takeshi Imaoka, Yutaka Seino.	2022	Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial	Ensaio clínico duplo cego randomizado. (N= 636)	A tirzepatide foi superior em comparação com dulaglutida para controle glicêmico e redução do peso corporal.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Autor	Título	Tipo de estudos	Principais conclusões
Kenichi Furihata, Hanaka Mimura, Shweta Urva, Tomonori Oura, Kenji Ohwaki, Takeshi Imaoka.	2021	A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes	Ensaio clínico duplo cego randomizado. (N= 48)	Todas as doses de tirzepatida foram bem toleradas, com bons perfis de segurança.
Tadej Battelino, Richard M Bergenstal, Angel Rodríguez, Laura Fernández Landó, Ross Bray, Zhentao Tong, et al.	2022	Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial	Ensaio clínico controlado. (N=313)	O tratamento com a tirzepatide uma vez por semana se mostrou superior em comparação com insulina degludeca.
Takashi Kadowaki, Rina Chin, Akichika Ozeki, Takeshi Imaoka, Yoshihiro Ogawa.	2022	Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial	Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial	A tirzepatide foi bem tolerada como complemento da monoterapia anti-hiperglicêmica oral.
Pirro, Valentina; Roth, Kenneth D; Lin, Yanzhu; Willency, Jill A; Milligan, Paul L; Wilson, Jonathan M, et al.	2022	Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes.	Ensaio clínico controlado. (N=259)	A tirzepatide mostrou redução do peso corporal e controle glicêmico.
Del Prato, Stefano; Kahn, Steven E; Pavo, Imre; Weerakkody, Govinda J; Yang, Zhengyu; Doupis, John, et al.	2021	Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial.	Ensaio clínico controlado. (N=1995)	Em pacientes com elevado risco cardiovascular e diabetes tipo 2, a tirzepatide se mostrou mais eficaz comparada com insulina glargina.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Autor	Título	Tipo de estudos	Principais conclusões	
Ludvik, Bernhard; Giorgino, Francesco; Jódar, Esteban; Frias, Juan P; Fernández Landó, Laura; Brown, Katelyn, et al.	2021	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.	Ensaio controlado. (N= 1444)	clínico	A tirzepatida mostrou um nível de segurança semelhante aos agonistas do receptor GLP-1. Com reduções maiores de HbA1c em comparação à insulina degludeca.
Rosenstock, Julio; Wysham, Carol; Frías, Juan P; Kaneko, Shizuka; Lee, Clare J; Fernández Landó, Laura, et al.	2021	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.	Ensaio controlado. (N= 478)	clínico	A tirzepatida mostrou melhorias significativas no controle glicêmico e redução do peso corporal, sem aumentar o risco de hipoglicemia.
Urva, Shweta; Quinlan, Tonya; Landry, John; Martin, Jennifer; Loghin, Corina.	2021	Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide.	Ensaio controlado. (N= 45)	clínico	Não houve efeitos relevantes de insuficiência renal farmacológica da tirzepatida.
Dominik Dahl, Yukiko Onishi, Paul Norwood, Ruth Huh, Ross Bray, Hiren Patel, et al.	2022	Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes	Ensaio randomizado. (N=475)	clínico	Nos pacientes com diabetes tipo 2 a adição de tirzepatida à insulina glargina resultou em melhorias significativas no controle glicêmico.

Fonte: autores, 2022.

crises hipoglicêmicas.^{2 3}

Em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em tratamento com insulina e metformina, mas com controle glicêmico inadequado, a associação com tirzepatida uma vez por semana por 40 semanas resultou em melhorias significativas no controle glicêmico e redução do peso corporal, em comparação com placebo.⁶

Em relação aos efeitos adversos do tratamento com a tirzepatida, os relatados com mais frequência são os de natureza gastrointestinal, como diarreia,

náuseas e vômitos. Esses eventos são compatíveis com os encontrados em outras terapias hipoglicêmicas e diminuíram com o tempo, especialmente após atingir a dose de manutenção do tratamento.^{3 6 8 13 1}

Conclusão

Em suma, podemos concluir que o uso da tirzepatida em pacientes com controle glicêmico inadequado teve benefícios em vários aspectos no tratamento do diabetes mellitus 2, de acordo com os

artigos analisados. Mostrando vantagens como redução do peso corporal, melhora dos marcadores de função de células beta e maior sensibilidade à insulina. Além disso, a tizerpatida apresenta perfil de segurança e tolerabilidade parecido a de hipoglicemiantes já utilizados atualmente, como semaglutida, dulaglutida e insulinas glargina e degludeca, tendo relato de efeitos colaterais gastrointestinais, na maioria das vezes, que tendem a diminuir com o passar do tempo. Ademais, em relação a esses mesmos hipoglicemiantes, a tirzepatida possui a vantagem de não causar crises hipoglicêmicas. Sendo assim, de acordo com os estudos aqui analisados, é possível inferir que a tirzepatida é um medicamento adequado para o tratamento de diabetes mellitus 2.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug;5:385(6):503-515.
2. Rosenstock J, Wysham C, Frias 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. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212-237.
3. Furihata K, Mimura H, Urva S, Oura T, Ohwaki K, Imaoka T. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Feb;24(2):239-246.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
5. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):388-396.
6. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545.
7. Pirro V, Roth KD, Lin Y, Willency JA, Milligan PL, Wilson JM, et al. Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):363-378.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, 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*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598.
9. 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 Jun;43(6):1352-1355.

10. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun;22(6):938-946.

11. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. 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 Jun;10(6):393-406.

12. 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 Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2451-2459.

13. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jun;10(6):418-429.

14. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):623-633.

15. Battelino T, Bergenstal RM, Rodríguez A, Fernández Landó L, Bray R, Tong Z, et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jun;10(6):407-417. Epub 2022 Apr 22. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):e8.

16. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):634-644.

17. Valentina Pirro, Kenneth D Roth, Yanzhu Lin, Jill A Willency, Paul L Milligan, Jonathan M Wilson, et al. Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 2, February 2022, Pages 363–378.

18. 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. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Aug;60(8):1049-1059.

19. Julio Rosenstock, Carol Wysham, Juan P Frias, Shizuka Kaneko, Clare J Lee, Laura Fernández Landó, 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*, Volume 398, Issue 10295, July 2021. P 143-155.

20. Bernhard Ludvik, Francesco Giorgino, Esteban Jódar, Juan P Frias, Laura Fernández Landó, Katelyn Brown, 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. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10300, August 2021. P 583-598.

21. Stefano Del Prato, Steven E Kahn, Imre Pavo, Govinda J Weerakkody, Zhengyu Yang, John Doupis, 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. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10313, November 2021. P1811-1824.