

Duálny agonista GIP a GLP1-receptora tirzepatid: nová efektívna liečba diabetes mellitus 2. typu

The dual GIP and GLP1 receptor agonist tirzepatide: a new effective treatment for type 2 diabetes mellitus

Vladimír Uličiansky

Súhrn

Inkretínové hormóny glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP) a glukagónu podobný peptid 1 (GLP1) majú svoju hlavnú fyziologickú úlohu pri zvyšovaní sekrécie inzulínu po ich sekrécii vyvolanej živinami z čreva. Tirzepatid je nový duálny agonista GIP a GLP1 (glukózodependentný a glukagónu podobný peptid 1) receptora vyvinutý na liečbu diabetes mellitus 2. typu. Zvyšuje inzulínovú senzitivitu, zlepšuje funkciu B-bunky, znižuje príjem potravy a zvyšuje výdaj energie Zlepšuje metabolickú flexibilitu a štiepenie nutrientov, mení profil nežiaducich účinkov oproti receptorovým agonistom GLP1. Mechanizmus účinku, efektivita a bezpečnostný profil tirzepatidu potenciálne vyplní dôležité medzery v súčasnej liečbe diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – duálny agonista GIP a GLP1 receptora (GIP a GLP1-RA) – glukózodependentný inzulínotropný peptid (GIP) – glukagónu podobný peptid 1 (GLP1)

Summary

The incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) have their main physiological role in augmenting insulin secretion after their nutrient-induced secretion from the gut. Tirzepatide is a novel dual glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) developed for the treatment of type 2 diabetes. Increases insulin sensitivity, improves β -cell function, reduces food intake and increases energy expenditure. Improves metabolic flexibility and nutrient partitioning. Alters adverse event profile vs. GLP-1 RA. The mechanism of action, effectivity and safety profile of tirzepatid potentially fills important gaps in the current treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key words: dual agonist GIP and GLP-1 receptor (GIP and GLP-1 RA) – glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) – glucagon-like peptide-1 (GLP-1) – type 2 diabetes mellitus (DM2T)

✉ MUDr. Vladimír Uličiansky | vladouli@centrum.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 14. 4. 2023

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú terapiu s využitím účinku na viacerých úrovniach [1]. Aktuálne sa kladie dôraz, okrem iných spôsobov liečby, na liečbu založenú na inkretínovom účinku.

Inkretínový efekt

Na základe fyziologických štúdií je dokázané, že po perorálne podanej glukóze je zvýšenie inzulínovej sekrécie oveľa výraznejšie než po podaní glukózy intravenózne. Tento fenomén sa nazýva inkretínový účinok [2-7]. Inkretínový účinok je sprostredkovaný glukoregulačnými hormónmi – inkretínmi, z ktorých najväčší význam majú glukózodependentný inzulínotropný peptid (GIP) a glukagónu podobný peptid 1 (GLP1).

Glukózodependentný inzulínotropný peptid

Glukózodependentný inzulínotropný peptid (GIP) je peptidový hormón zložený z 42 aminokyselín. Je produkovaný enteroendokrinnými K-bunkami duodena a proximálnej časti jejuná.

Receptory pre GIP (GIP-R) sú prítomné v rôznych tkanivách ako pankreas, tukové tkanivo, žalúdočná mukóza, srdce, kôra nadobličiek, kosť a mozog [8]. GIP je uvoľňovaný v odpovedi na nutrienty, zvlášť sacharidy a lipidy. GIP má stimulačný vplyv na sekréciu inzulínu v závislosti od koncentrácie glukózy v krvi (glukózodependentný vplyv). GIP má duálnu funkciu: glukagonotropnú pri normoglykémii a pri hypoglykémii a glukagonostatickú pri hyperglykémii [9]. GIP po podaní tukov zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy a znižuje vzostup triacylglycerolov po jedení.

Glukagónu podobný peptid 1

Glukagónu podobný peptid 1 (GLP1) je peptid zložený z 30 aminokyselín, ktorý je odštiepený z proglukagónu. Je uvoľňovaný L-bunkami v oblasti distálneho ilea a hrubého čreva po príjme zmiešaného jedla, hlavne s obsahom sacharidov alebo tukov. Jeho najdôležitejším fyziologickým účinkom je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy.

Tento účinok je sprostredkovaný pôsobením na receptory GLP1 (GLP1-R), ktoré sú exprimované na pankreatických ostrovčekoch, v žalúdku, pľúcach a v nervovom tkanive. GLP1 stimuluje sekréciu a biosyntézu inzulínu v B-bunkách pankreatických ostrovčekoch za prítomnosti glukózy. Potláča sekréciu glukagónu z A-buniek (pri hyperglykémii a normoglykémii). Spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a znižuje jeho motilitu (spomalenie prísunu glukózy do tenkého čreva, zníženie postprandiálneho vzostupu glykémie s následnou zníženou potrebou sekrécie inzulínu), zvyšuje pocit sýtosti (zníženie príjmu potravy). Pri jeho podávaní nie je riziko hypoglykémie. Podľa niektorých štúdií vedie k zvýšeniu masy B-buniek stimuláciou rastu a diferenciacie prekurzorových buniek na B-bunky a inhibíciou apoptózy B-buniek.

Plazmatické koncentrácie GIP a GLP1 nalačno sú veľmi nízke a zvyšujú sa za 15–30 minút po jedle. Inkretínový efekt je krátkotrvajúci. Tieto hormóny zostávajú aktívne 1–2 min po ich sekrécii a sú potom inaktivované enzýmom dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4) [2–8].

Inkretínový efekt a DM2T

Inkretínový efekt pri DM2T je redukovaný napriek viac-menej normálnej sekrécii GIP a GLP1. Kým inzulínotropný efekt GLP1 je iba trochu znížený, GIP stratil veľa z akútnej inzulínotropnej aktivity, väčšinou z ne-

Tab | Potenciálne účinky GIP a GLP1 založené na klinickom a predklinickom výskume. Upravené podľa [10]

agonizmus GLP1-R	orgán/tkanivo	agonizmus GIP-R
<ul style="list-style-type: none"> ↑ sýtosť ↓ príjem potravy ↑ nauzea ↓ telesná hmotnosť 	CENTRÁLNY NERVOVÝ SYSTÉM	<ul style="list-style-type: none"> ↓ príjem potravy ↓ nauzea ↓ telesná hmotnosť
<ul style="list-style-type: none"> ↑ inzulín ↓ glukagón 	PANKREAS	<ul style="list-style-type: none"> ↑ inzulín ↑ glukagón
<ul style="list-style-type: none"> ↓ vyprázdňovanie žalúdka 	ŽALÚDOK	
	PODKOŽNÉ BIELE TUKOVÉ TKANIVO	<ul style="list-style-type: none"> ↑ inzulínová senzitivita ↑ pufrčná kapacita lipidov ↑ prietok krvi ↑ kapacita uskladňovania ↓ proinflamačná infiltrácia imunitnými bunkami
	nepriame účinky	
<ul style="list-style-type: none"> ↓ hyperglykémia 	SYSTÉMOVÉ	<ul style="list-style-type: none"> ↓ hyperglykémia ↓ diétne triacylglyceroly
<ul style="list-style-type: none"> ↑ inzulínová senzitivita ↓ hepatálna produkcia glukózy ↓ ektopická akumulácia lipidov 	PEČEŇ	
	KOSTROVÉ SVALSTVO	<ul style="list-style-type: none"> ↑ inzulínová senzitivita ↑ metabolická flexibilita ↓ ektopická akumulácia lipidov

známych dôvodov. GLP1 vo farmakologických koncentráciách znižuje apetít, príjem potravy a telesnú hmotnosť. Podobné účinky má aj GIP, minimálne v štúdiách na zvieratách. GIP zvyšuje uskladňovanie triacylglycerolov v bielom tukovom tkanive nielen cez stimuláciu sekrécie inzulínu, ale aj interakciou s regionálnymi krvnými cievami a GIP-receptormi. GIP a do menšej miery GLP1 hrajú úlohu pri remodelácii kostí. GLP1 spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čo znižuje postprandiálne vzostupy glykémie. Pri GIP a GLP1 bol pozorovaný priaznivý efekt na kardiovaskulárne (KV) komplikácie a na neurodegeneratívne ochorenia centrálného nervového systému, čo poukazuje na terapeutický potenciál navyše ku zlepšeniu diabetických komplikácií [8].

Potenciálne účinky GIP a GLP1 založené na klinikom a predklinickom výskume sú uvedené v tab, [10].

Duálna hypotéza GIP a GLP1

Aktivácia oboch GIP-R a GLP1-R je zvlášť atraktívna pri liečbe DM2T, pretože kombinovaný mechanizmus môže zvýšiť sekréciu inzulínu, znížiť spotrebu energie a priamo alebo nepriamo zlepšiť inzulínovú senzitivitu [10].

Nové nálezy, že duálne agonisty GIP-R a GLP1-R ako tirzepatid sú účinnejšie v porovnaní so selektívnymi agonistami GLP1-R z pohľadu glykemickkej kompenzácie a telesnej hmotnosti obnovili záujem o GIP, o ktorom sa predtým myslelo, že nemá terapeutický potenciál [11].

Potenciálny mechanizmus účinku duálneho agonistu GIP-R a GLP1-R ukazuje schéma 1, [10–14].

Tirzepatid

Tirzepatid (TZP) je duálny agonista GIP-R a GLP1-R. Tirzepatid je multifunkčný peptid, ktorého štruktúra je založená na sekvencii natívneho GIP a modifikovaná na väzbu oboch receptorov: GIP-receptorov (GIP-R) a GLP1-receptorov (GLP1-R) [12].

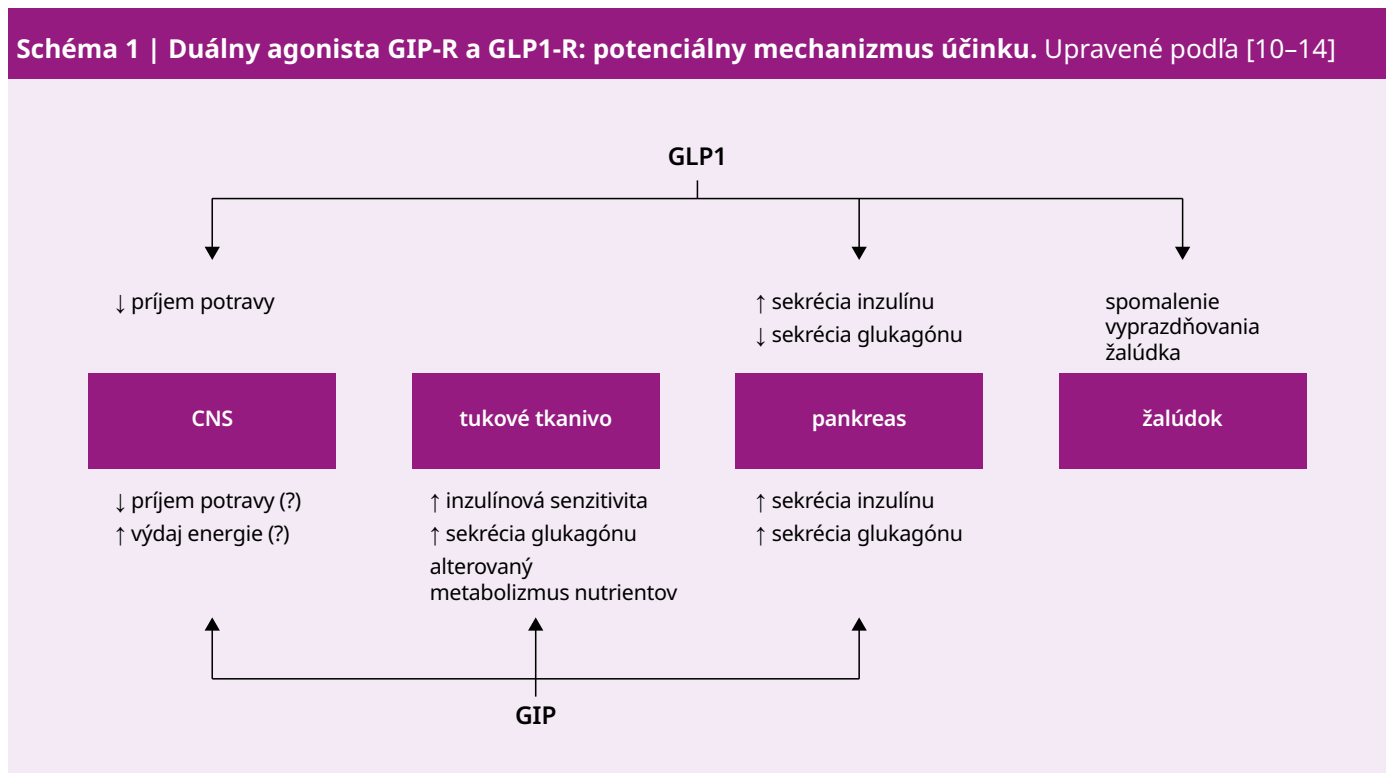
Mechanizmus účinku

Jedna molekula má aktivitu na 2 farmakologických cieľoch. Aktivita TZP na GIP-R je podobná ako u natívneho GIP-hormónu, aktivita TZP na GLP1-R je v porovnaní s natívnym GLP1-hormónom slabšia (graf 1) [12].

TZP sa skladá z 39 aminokyselín s C20 dvojsýtnou masťou kyselinou, ktorá umožňuje väzbu albumínu a predlžuje polčas eliminácie (približne 5 dní, t. j. 116,7 hodín). Tento polčas umožňuje injekčné subkutánne dávkovanie raz týždenne [12]. Maximálna koncentrácia tirzepatidu sa dosahuje za 8 až 72 hodín po podaní dávky. Rovnovážny stav expozície sa dosiahne po 4 týždňoch.

TZP znižuje glykémiu nalačno a postprandiálnu glykémiu viacerými mechanizmami. TZP glukózodependentným spôsobom zvyšuje prvú a druhú fázu sekrécie inzulínu a znižuje hladinu glukagónu [12,13].

V randomizovanej multicentrickej štúdii v rámci 1. fázy klinického skúšania s použitím hyperglykemického klampu a hyperinzulínového euglykemického klampu liečba TZP viedla k zlepšeniu kľúčových komponentov patofyziológie DM2T – funkcie B-buniek, inzulínovej senzitivity a sekrécie glukagónu.



CNS – centrálny nervový systém GIP – glukózodependentný inzulínotropný peptid GLP1 – glukónu podobný peptid

Štandardizovaný test tolerancie k zmiešanému jedlu (MMTT- Mixed Meal Tolerance Test) umožňuje hodnotenie metabolickej kontroly a endokrinnnej funkcie pankreasu v experimente, ktorý sa podobá skutočnému jedlu. V teste tirzepatid významne znížil koncentrácie glukózy nalačno a znížil glykemickú odchýlku po jedle; zníženie koncentrácií glukózy bolo väčšie pri tirzepatide ako pri semaglutide.

Koncentrácie inzulínu nalačno boli znížené tirzepatidom spolu so znížením AUC inzulínu po jedle (AUC – Area Under Curve/plocha pod krivkou). Zníženie koncentrácií inzulínu nalačno sa medzi liečebnými

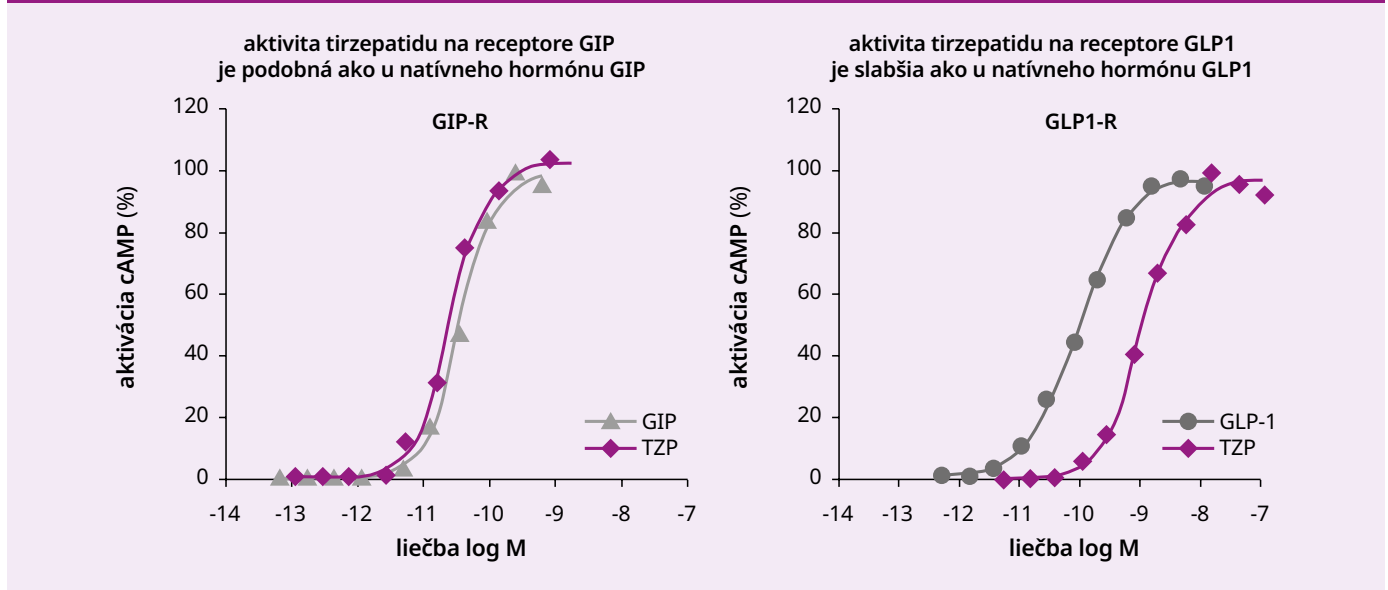
skupinami nelíšilo: rozdiel medzi skupinami -4,2 (95 % CI/interval spoľahlivosti 12,0–3,5 pmol/l; P = 0,28), ale zníženie AUC inzulínu bolo väčšie pri tirzepatide ako pri semaglutide (graf 2) [13].

Graf 3 ukazuje výsledky z hyperglykemického klampu ohľadom funkcie B-buniek. V porovnaní so semaglutidom TZP zlepšoval 1. aj 2. fázu sekrécie inzulínu.

Inzulínová senzitivita

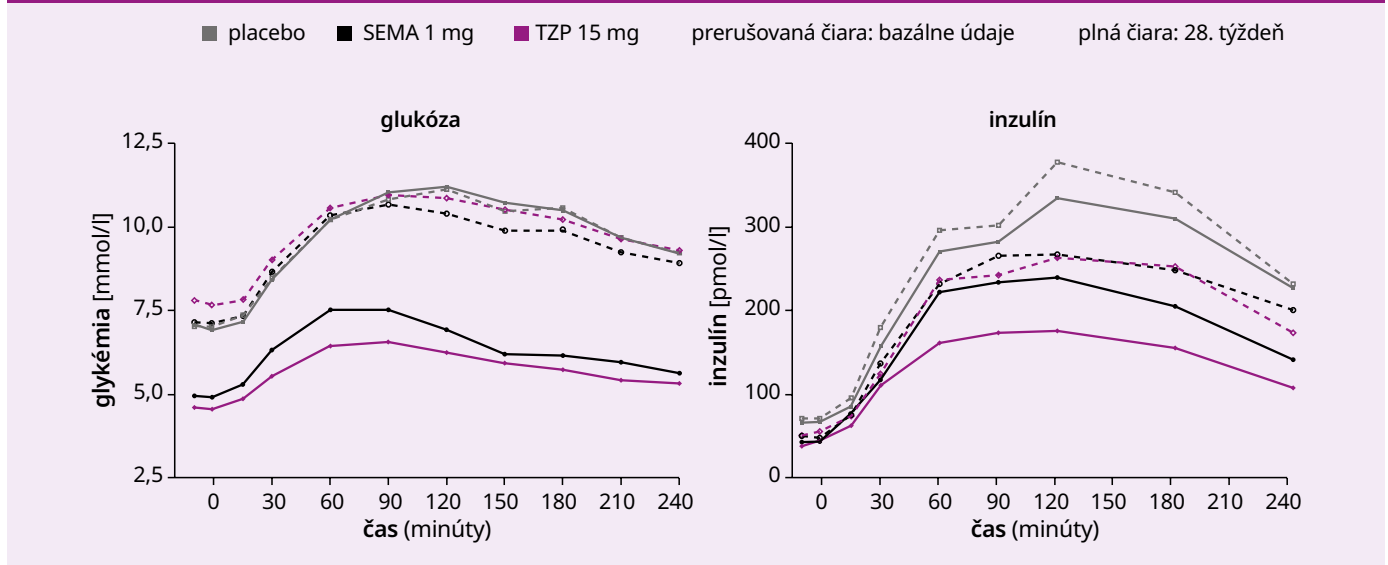
Tirzepatid 15 mg zlepšil citlivosť celého tela na inzulín o 63 %, merané podľa hodnoty M, čo je miera absorpcie glukózy tkanivom pomocou hyperinzulínového eu-

Graf 1 | Tirzepatid – unimolekulárny duálny agonista GIP-R a GLP1-R. Upravené podľa [12]



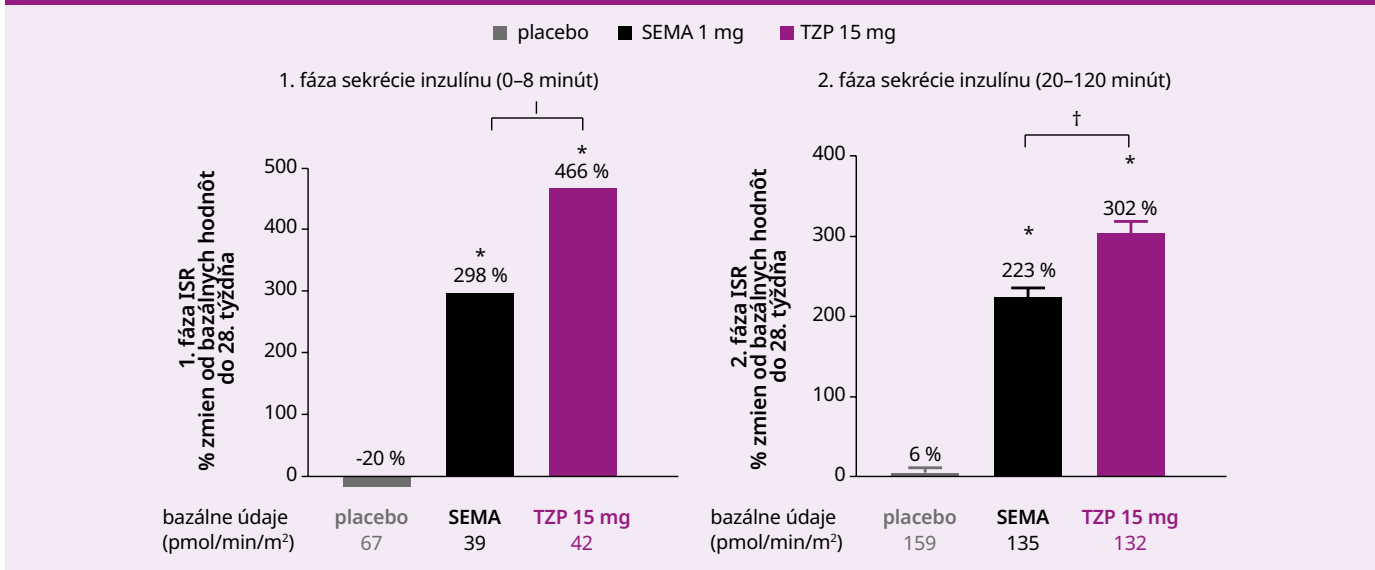
cAMP – cyklický adenosín monofosfát GIP – glukózo-dependntný inzulínotropný peptid GLP1 – glukagónu podobný peptid 1 R – receptor TZP – tirzepatid

Graf 2 | Tirzepatid – postprandiálne zníženie exkurzie glukózy a inzulínu. Štúdia s tolerančným testom po zmiešanom jedle pred a po 28 týždňoch liečby. Upravené podľa [13]



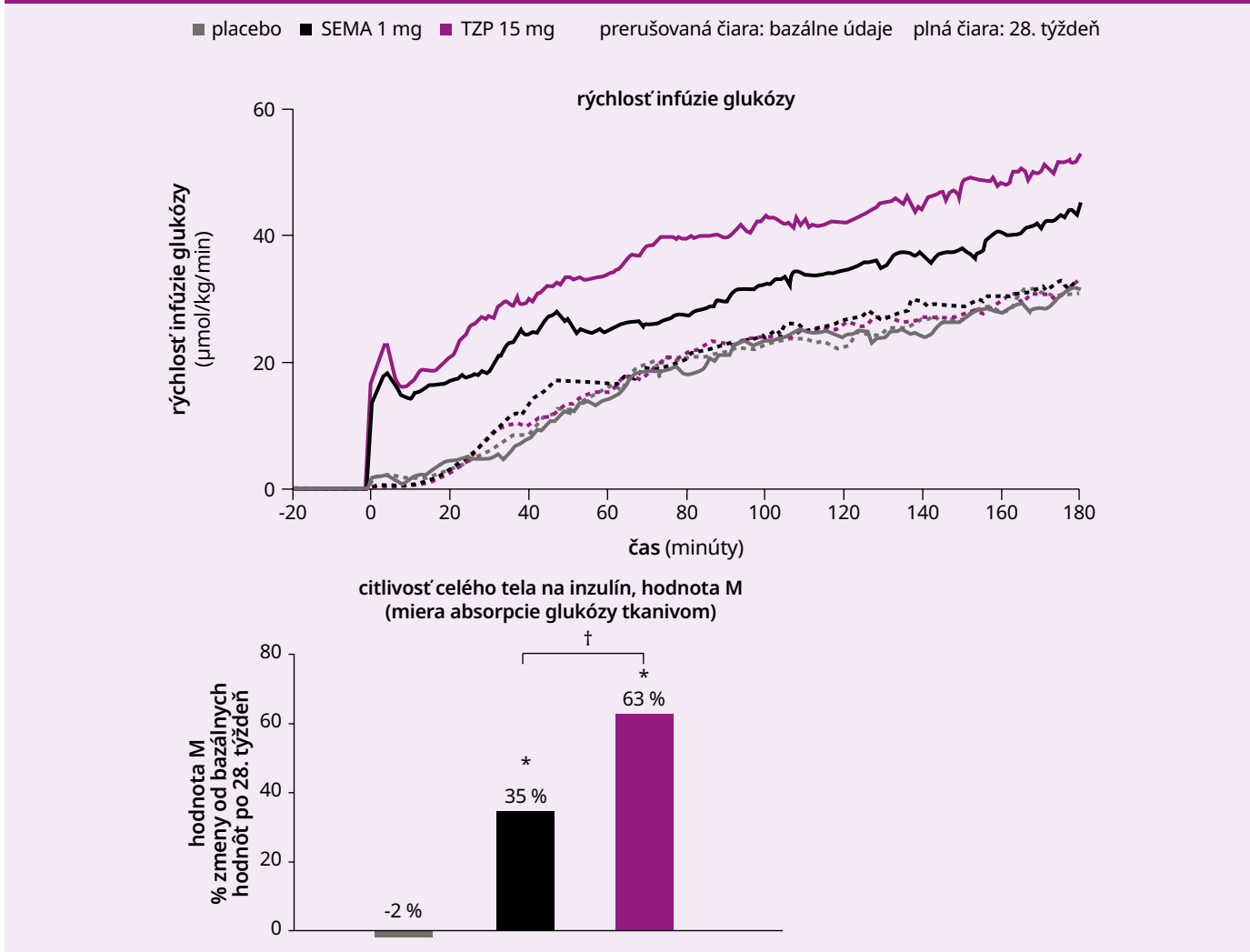
SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid

Graf 3 | Funkcia B-buniek – tirzepatid vs semaglutid. Hyperglykemický klamp. V tejto štúdii u pacientov s DM2T bola porovnávaná sekrécia inzulínu v priebehu hyperglykemického klampu – placebo, semaglutid a tirzepatid. Upravené podľa [13]



ISR – Insuline Secretion Rate/rýchlosť sekrécie inzulínu SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid

Graf 4 | Zlepšenie inzulínovej senzitivity pri liečbe tirzepatidom. Nález z hyperinzulinemického euglykemického klampu u pacientov s DM2T. Upravené podľa [13]



DM2T – diabetes mellitus 2. typu SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid

glykemického klampu. Hodnota M sa u placebo neme- nila (graf 4). TZP znižuje telesnú hmotnosť u pacientov s DM2T, čo môže prispievať k zlepšeniu citlivosti na inzulín (graf 5) [16]. Znížený príjem potravy pri užívaní TZP prispieva k zníženiu telesnej hmotnosti, redukcia telesnej hmotnosti je spôsobená najmä redukciou tukovej hmoty.

Koncentrácia glukagónu

TZP znižoval koncentrácie glukagónu nalačno a po jedle glukózodependentným spôsobom. TZP 15 mg znížil koncentrácie glukagónu nalačno o 28 % a AUC glukagónu po zmiešanom jedle o 43 % v porovnaní so žiadnou zmenou pri užívaní placebo (graf 6) [13].

Pri celkovom hodnotení vplyvu TZP na glykemickú kompenzáciu, inzulínovú senzitivitu, sekréciu inzulínu a glukagónu je možné konštatovať, že v priebehu tolerančného testu so zmiešaným jedlom TZP signifikantne znižoval exkurzie glykémie (nižšie koncentrácie inzulínu a glukagónu) v porovnaní s placebom, pričom vplyv na tieto parametre bol vyšší ako pri semaglutide [13].

V klinických štúdiách bolo dokázané, že tirzepatid zlepšuje citlivosť na inzulín a sekréciu inzulínu vo väčšej miere ako semaglutid, a to súviselo s nižšími prandiálnymi koncentraciami inzulínu a glukagónu. Obidva lieky spôsobili podobné zníženie chuti do jedla, hoci tirzepatid spôsobil väčší úbytok hmotnosti [4].

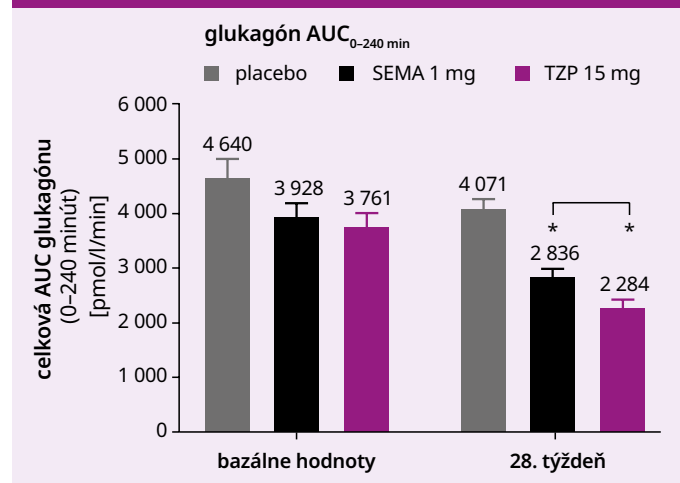
Vplyv na lipidy

Vplyv TZP na lipidový profil séra na základe výsledkov štúdie SURPASS 2 ukazuje graf 7, [17]. Pri liečbe TZP dochádza k výraznému zníženiu hladiny triacylglycerolov a VLDL-cholesterolu v závislosti od dávky.

Vplyv na vyprázdňovanie žalúdka

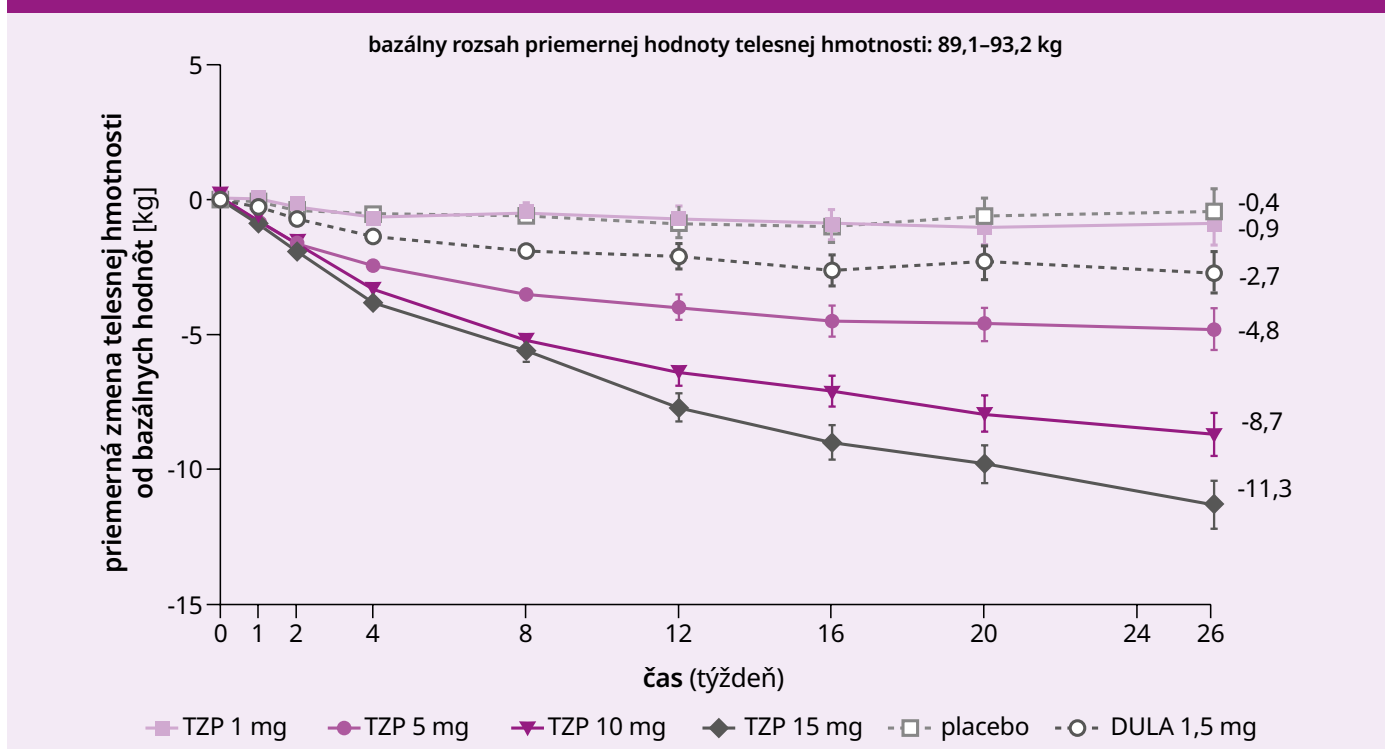
TZP spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čo môže spomaliť absorpciu glukózy po jedle a môže viesť k priaznivému účinku na postprandiálnu glykémiu. Plazmatické

Graf 6 | Zníženie AUC glukagónu pri liečbe tirzepatidom. Tolerančná štúdia so zmiešaným jedlom. Upravené podľa [13]



AUC – Area Under Curve/plocha pod krivkou SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid * – štatistická významnosť

Graf 5 | Tirzepatid znižoval telesnú hmotnosť vo fáze 2b klinického skúšania. Upravené podľa [16]

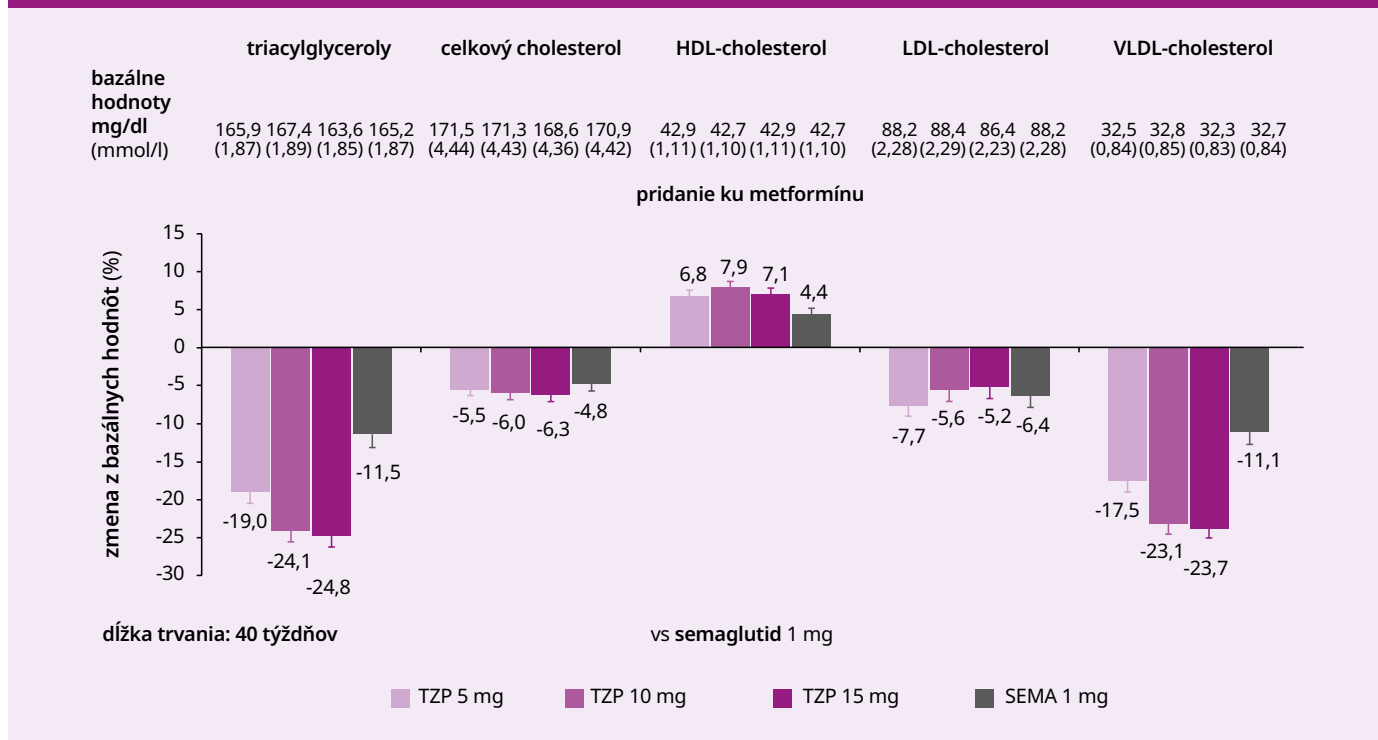


DULA – dulaglutid TZP – tirzepatid (štúdia s tolerančným testom po zmiešanom jedle)

koncentrácie u pacientov s renálnym a hepatálnym poškodením sa nelíšia od koncentrácií u zdravých ľudí [14]. Podanie TZP má za následok pokles chuti k jedlu

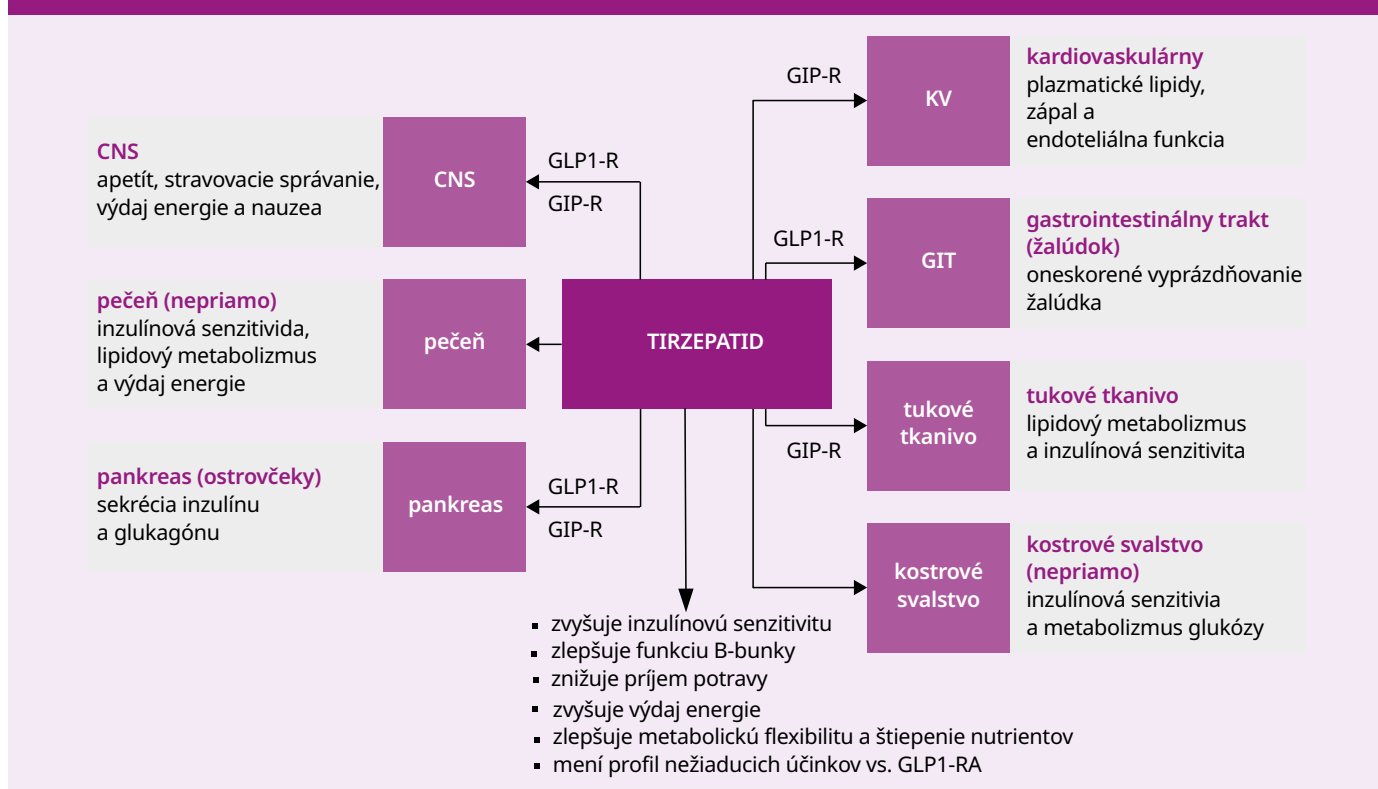
a príjmu potravy [15], dlhšie prežívanie B-buniek pankreasu a zvýšenú lipolýzu. TZP potlačuje kostnú reabsorpciu.

Graf 7 | Tirzepatid zlepšil lipidový profil séra. Výsledky klinickej štúdie Surpass 2. Upravené podľa [17]



SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid

Schéma 2 | Potenciálny mechanizmus účinku tirzepatidu



CNS – centrálny nervový systém GIP – glukózo-dependenčný inzulínotropný peptid GLP1 – glukagónu podobný peptid 1 KV – kardiovaskulárny GIT – gastrointestinálny trakt R – receptor

Diskusia

TZP je duálny agonista cieľov GIP-R a GLP1-R. Liečba TZP v dávkach 5 mg, 10 mg a 15 mg viedla ku klinicky významnej redukcii glykemickej kompenzácie oproti bazálnym hodnotám vo všetkých 3 dávkach u dospelých s DM2T. Liečba TZP zlepšuje inzulínovú sekréciu a inzulínovú senzitivitu v klampových štúdiách, zlepšuje glykemickú kompenzáciu v priebehu tolerančného testu so zmiešaným jedlom. Vede ďalej k signifikantnej redukcii telesnej hmotnosti v klinických štúdiách a zlepšuje lipidový profil u pacientov s DM2T.

Vývoj účinnej látky, ako je napr. tirzepatid, ktorý má schopnosť výrazne znížiť hladiny glykémie, ako aj zlepšenie citlivosti na inzulín, znížiť telesnú hmotnosť a zlepšiť metabolizmus lipidov v ranom klinickom štádiu DM2T, je kriticky dôležité aj pri mnohých kardiometabolických poruchách. Mechanizmus účinku, efektívnosť a bezpečnostný profil tirzepatidu potenciálne vyplňa dôležité medzery v súčasnej liečbe DM2T.

Grafické znázornenie potenciálneho mechanizmu účinku tirzepatidu prináša **schéma 2**. Z grafu je vidno, že paleta účinkov TZP je široká a je výzvou pre klinických aj laboratórnych pracovníkov.

Intenzita účinkov tirzepatidu na glykémiu a chudnutie otvára novú éru v liečbe DM2T s prísľubom, že veľké percento pacientov sa dá liečiť na aktuálne stanovené ciele. Od prebiehajúcej klinickej štúdie SURPASS-CVOT sa očakáva, že poskytne definitívne odpovede na vplyv tirzepatidu na KV-ochorenia (KVO) v porovnaní s dula-glutidom, dlhodobo pôsobiacim GLP1-RA, u ktorého je dokázaný kardioprotektívny efekt u jedincov s DM2T so zvýšeným KV-rizikom. Účinnosť TZP naznačuje na veľké zmeny v chápaní fyziológie diabetu a mala by umožniť nové otázky týkajúce sa patogenézy DM2T: Aký má efekt veľký úbytok hmotnosti pridaný k vynikajúcej kontrole glykémie z hľadiska progresie ochorenia a dlhodobej prognózy? Aký vplyv má kombinácia straty hmotnosti a dramatický pokles HbA_{1c} na zníženie mikro- a makrovaskulárnych komplikácií?

Ďalší dôležitý krok pri liečbe tirzepatidom poskytnú KV-efekty tejto liečby pri DM2T. Z tohto pohľadu sú netrpezlivo očakávané výsledky vyššie spomenutej štúdie SURPASS CVOT. Ďalej sa testuje duálny agonizmus pre rôzne kombinácie receptorov, napr. GLP1-R/ glukagón-R, GLP1-R/amyln-R, GLP1-R/NPYR (peptid YY sa viaže na receptory NPY).

Článok je podporený edukačným grantom spoločnosti Eli Lilly.

Literatúra

- Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). Forum Diab 2018; 7(1): 47–68.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368(9548): 1696–1705. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)>.
- Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. Diabetes Obes Metab 2018; 20(Suppl 1): S5–S21. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/DOM.13129>>.
- Nauck MA, Quast DR, Jakob Wefers J et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab 2021; 23(Suppl 3): S5–S29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14496>>.
- Ukropcová B, Klimeš I. Etiopatogenéza diabetes mellitus 2. typu. In: Hulín I (ed) et al. Patofyziológia. 7th ed. SAP : Bratislava 2009: 1016–1024. ISBN 978–80–8095–043–9.
- Uličiansky V. Patofyziologické poznámky – diabetes mellitus 2. typu. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Diabetes mellitus v zrelom veku. Quick Print: Martin 2013: 20–26. ISBN 978–80–971417–1–4.
- Bartoš V. Inkretiny. In: Pelikánová T, Bartoš V a kol. Praktická diabetologie. 6th ed. Maxdorf: Praha 2018: 49–52. ISBN 978–80–7345–559–0.
- Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(6): 525–536. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9)>.
- Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. Diabetes 2011; 60(12): 3103–3109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db11-0979>>.
- Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends. Endocrinol Metab 2020; 31(6): 410–421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>>.
- Nauck M, D'Aessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1): 169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>>.
- Coskun T, Sloop KW, Lohin 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. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.MOLMET.2018.09.009>
- Heise T, Mari A, DeVries JH 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; 10(6): 418–429. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7)>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40262-021-01012-2>>.
- Heiss T, De Vries JH, Urva S et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2023; 46(5): 1–7. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc22-1710>>.
- Frias JP, Nauck MA, Van J 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): 2180–2193. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32260-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32260-8)>.

17. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of tirzepatide vs. semaglutide once-weekly as add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes (SURPASS-2). *Diabetes* 2021; 70 (Suppl 1):84-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db21-84-LB>>.

18. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock JR et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2021; 385(6): 503–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>>.

19. De Block Ch, Bailey C, Wysham C et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(1): 3–17. Dostupné z WWW: <https://dompubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/dom.14831>

20. Nowak M, Novak W, Grzeszczak W. Tirzepatide a dual GIP/GLP-1 receptor agonist – a new antidiabetic drug with potential metabolic activity in the treatment of type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* 2022; 73(4): 745–754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/EP.2022.0029>>.