

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

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

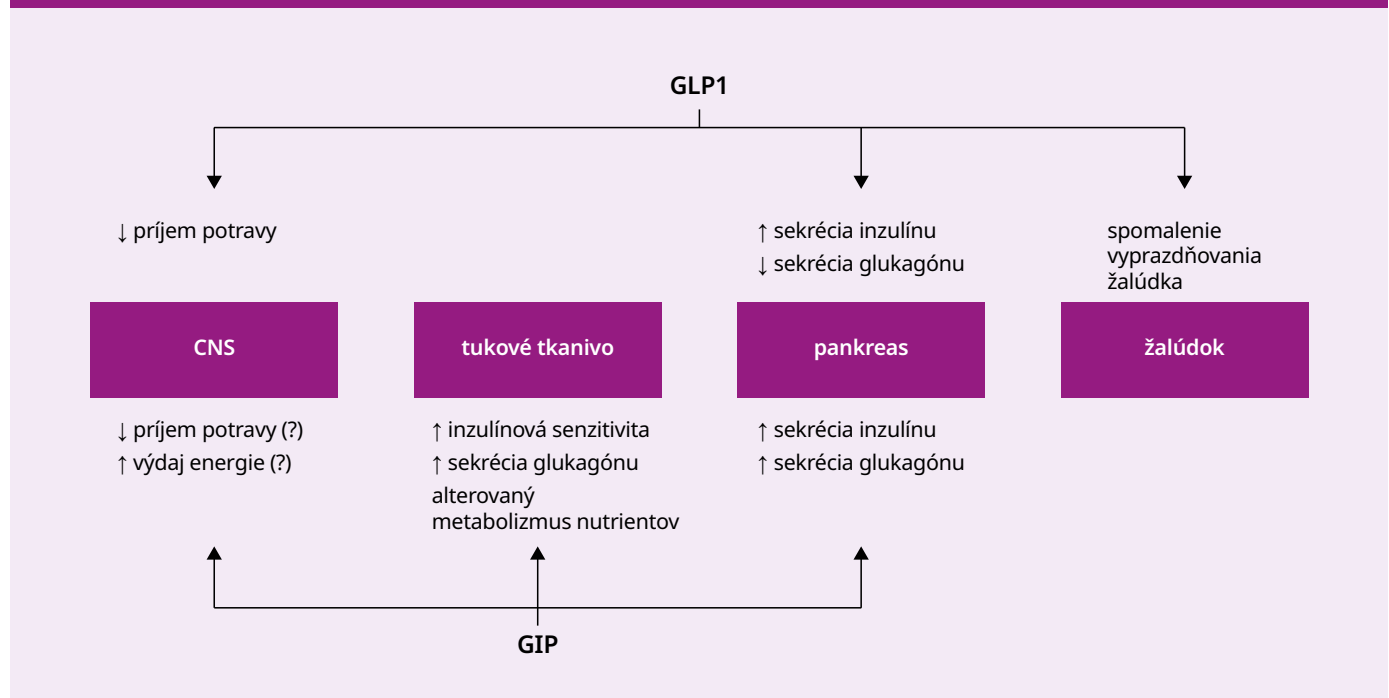
Jedna molekula má aktivitu na 2 farmakologických cieľoch. Aktivita TZP na GIP-R je podobná ako u natívneho GIP-hormónu, aktivita TZP na GLP1-R je v porovnaní s natívnym GLP1-hormónom slabšia (graf 1) [12].

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.

Schéma 1 | Duálny agonista GIP-R a GLP1-R: potenciálny mechanizmus účinku. Upravené podľa [10–14]



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

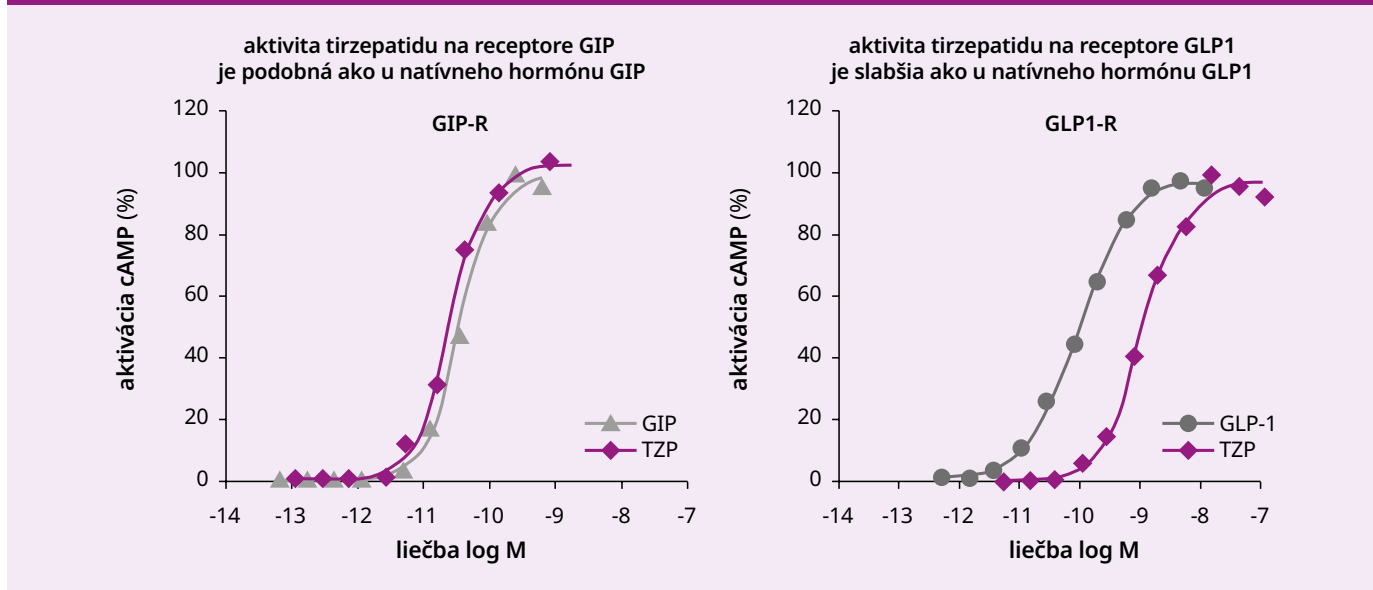
skupinami nelíšilo: rozdiel medzi skupinami -4,2 (95 % CI/interval spoľahlivosti 12,0–3,5 pmol/l; P = 0,28), ale zníženie AUC inzulínu bolo väčšie pri tirzepatide ako pri semaglutide (graf 2) [13].

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

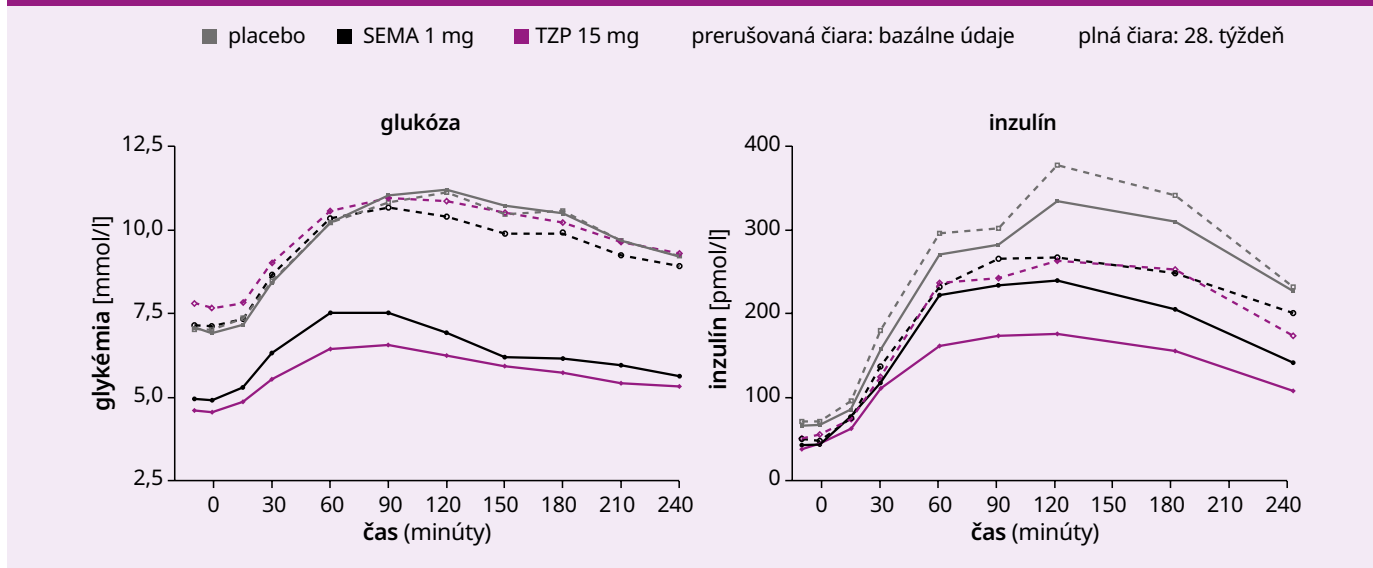
Tirzepatid 15 mg zlepšil citlivosť celého tela na inzulín o 63 %, merané podľa hodnoty M, čo je miera absorpcie glukózy tkanivom pomocou hyperinzulínového eu-

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



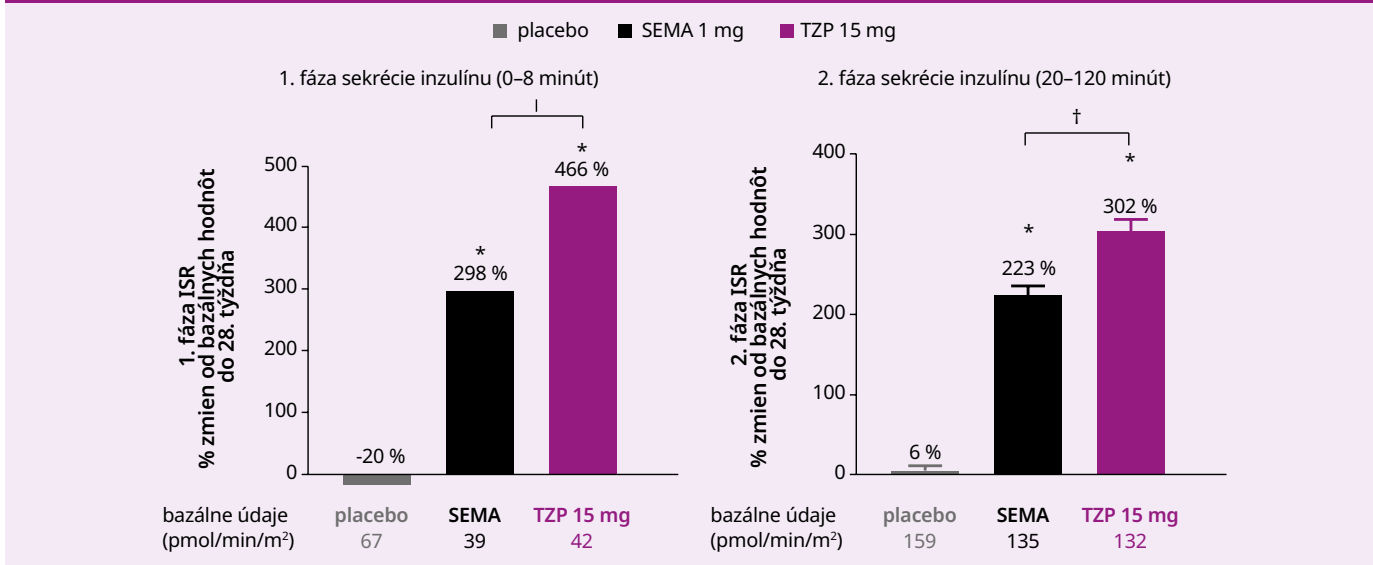
cAMP – cyklický adenosín monofosfát GIP – glukózo-dependntný inzulínotropný peptid GLP1 – glukagónu podobný peptid 1 R – receptor TZP – tirzepatid

**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]**



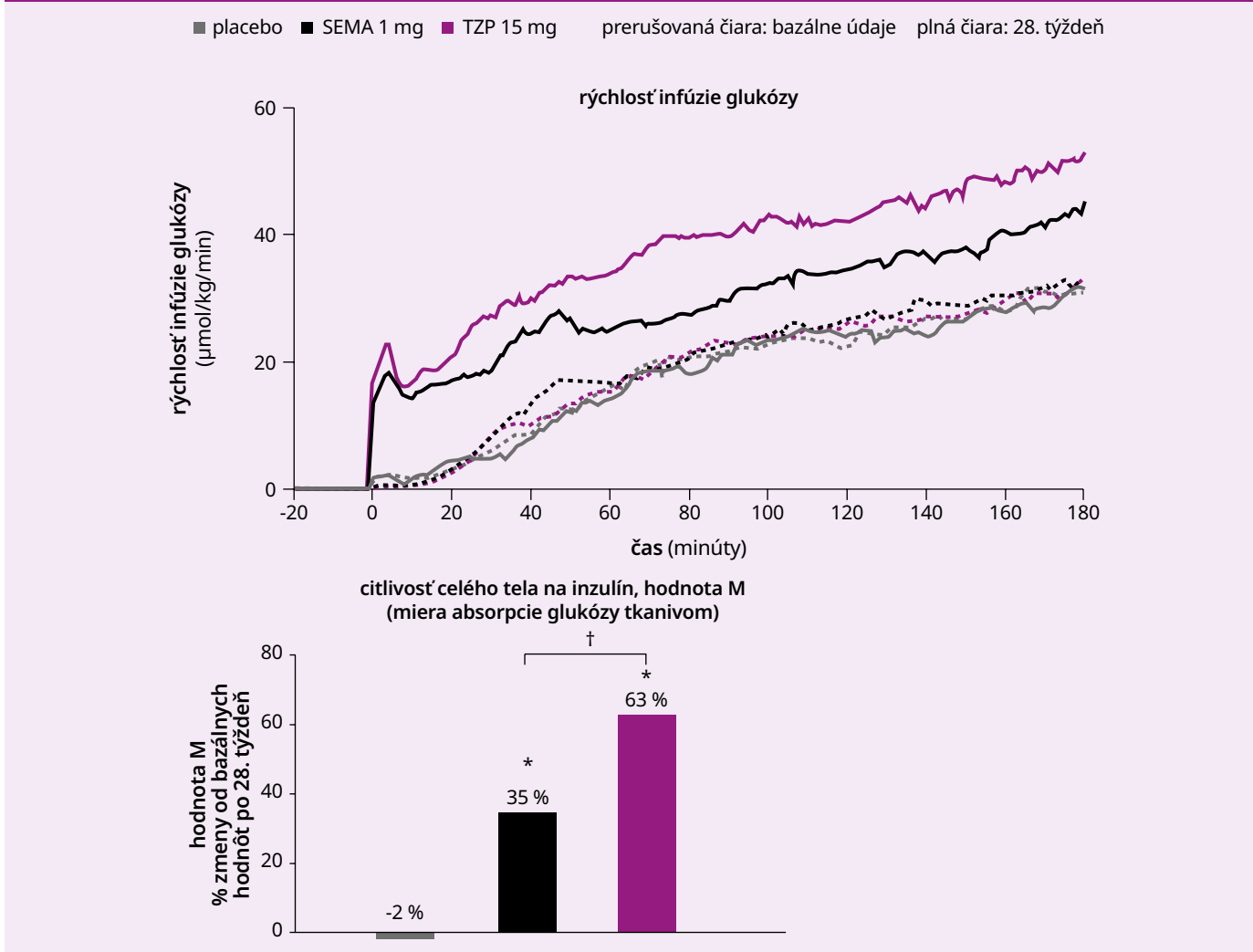
SEMA – semaglutid TZP – tirzepatid

**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].

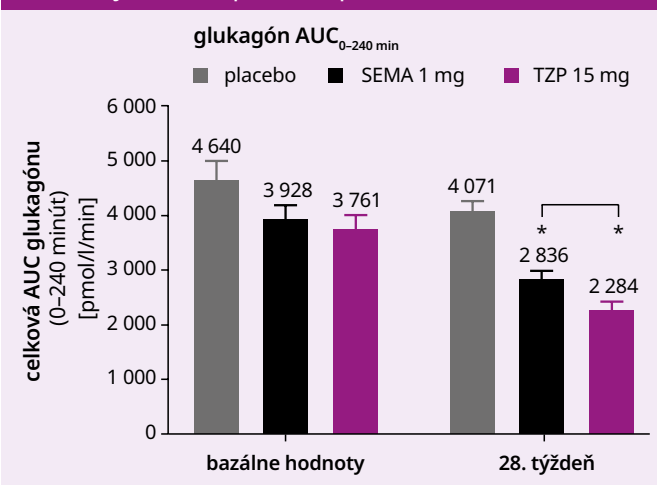
### Vplyv na lipidy

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

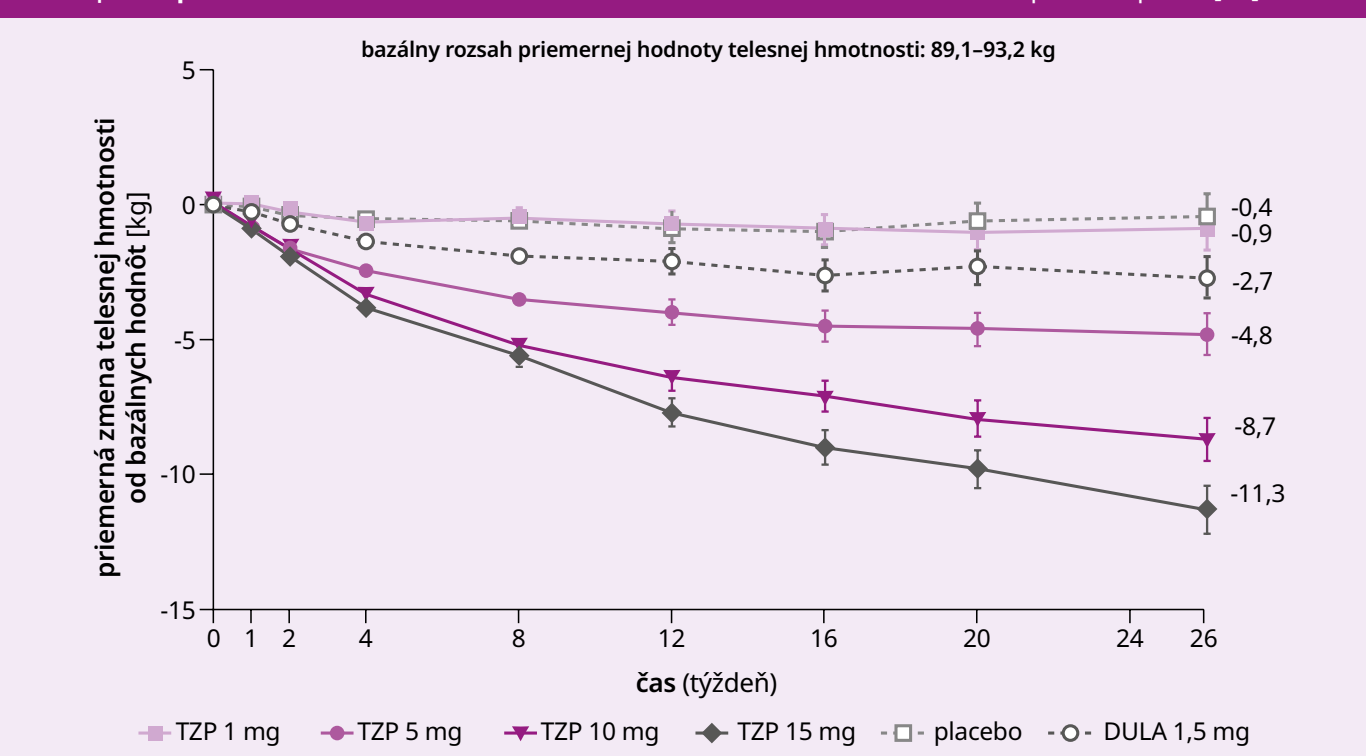
TZP spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čo môže spomaliť absorpciu glukózy po jedle a môže viesť k priaznivému účinku na postprandiálnu glykémiu. Plazmatické

**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]**

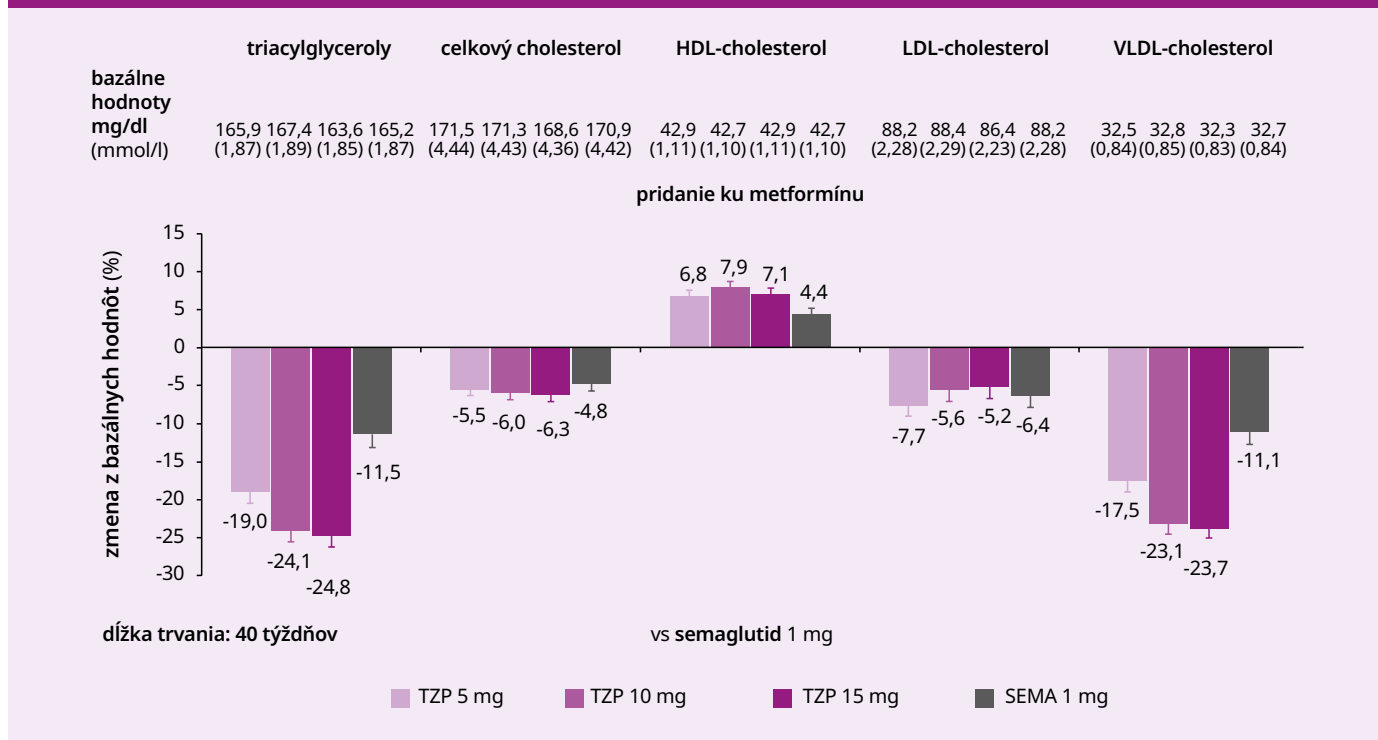


DULA – dulaglutid TZP – tirzepatid (štúdia s tolerančným testom po zmiešanom jedle)

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

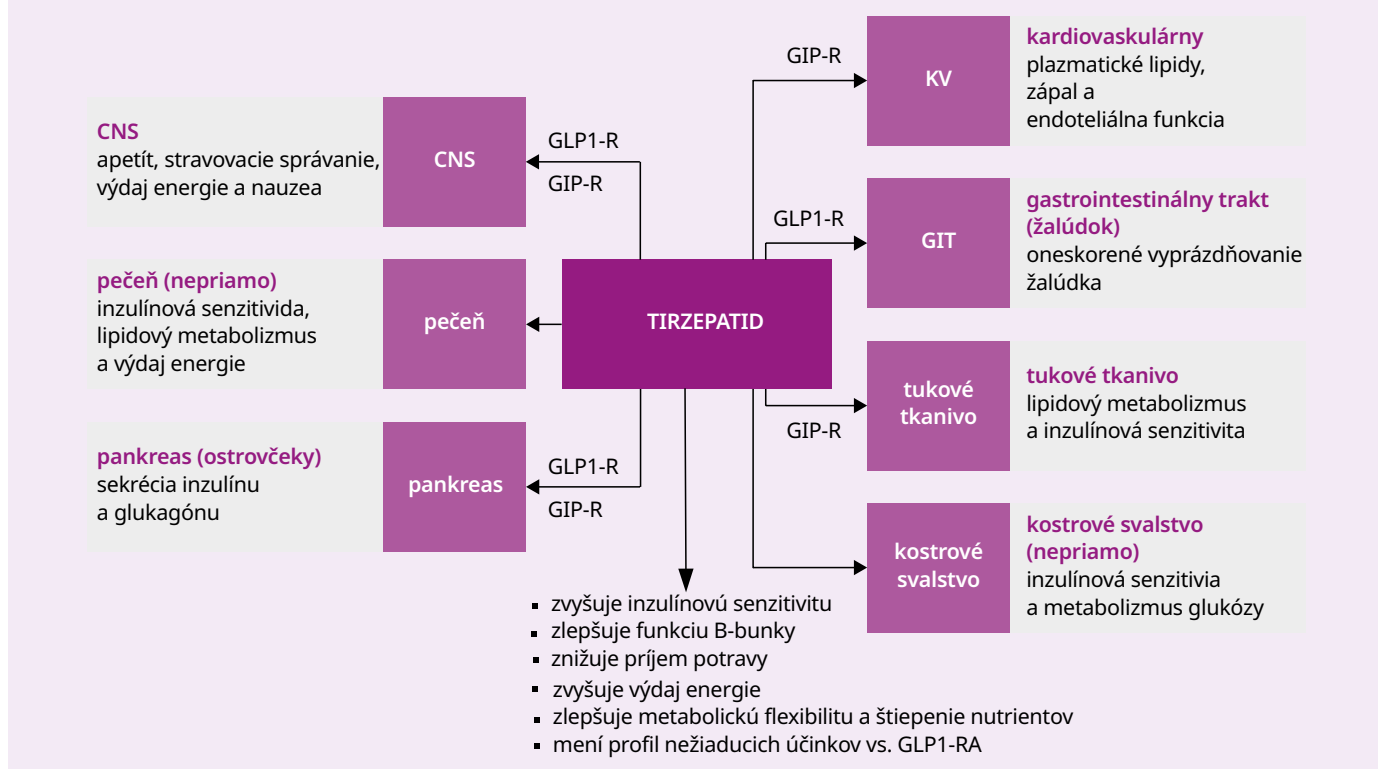
a príjmu potravy [15], dlhšie prežívanie B-buniek pankreasu a zvýšenú lipolýzu. TZP potlačuje kostnú reabsorpciu.

**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. Vedie 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<sub>1c</sub> 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

1. 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.
2. 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)>.
3. 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>>.
4. 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>>.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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)>.
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>>.
10. 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>>.
11. Nauck M, D'Alessio 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>>.
12. 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>
13. 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)>.
14. 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>>.
15. 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>>.
16. 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>>.