

STACHYRA, Bartłomiej, WOLANIN, Marta, STAWIKOWSKI, Cezary, ZIELONKA, Bartłomiej, OSIŃSKA, Aleksandra, WOLANIN, Izabela, MADEJ, Karolina, DENGLER, Barbara, KOWALCZYK, Ilona & KRAWIEC, Paulina. Tirzepatide - a novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist used in pharmacotherapy of obesity: A literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;18(1):23-33. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.18.01.003>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43077>
<https://zenodo.org/record/7793353>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 13.03.2023. Revised: 14.03.2023. Accepted: 02.04.2023. Published: 02.04.2023.

Tirzepatide - a novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist used in pharmacotherapy of obesity: A literature review

Tirzepatyd – nowoczesny, podwójny agonista receptora GLP-1 i GIP stosowany w farmakoterapii otyłości: Przegląd literatury

Bartłomiej Stachyra¹, Marta Wolanin², Cezary Stawikowski³, Bartłomiej Zielonka⁴, Aleksandra Osińska⁵, Izabela Wolanin⁶, Karolina Madej⁷, Barbara Dengler⁸, Ilona Kowalczyk⁹, Paulina Krawiec¹⁰.

¹Bartłomiej Stachyra

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>

bartlomiej.stachyra@gmail.com

²Marta Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>

marta.wolanin03@gmail.com

³Cezary Stawikowski

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>

cezary.stawikowski@gmail.com

⁴Bartłomiej Zielonka

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>

bvrtlomiej.zi@gmail.com

⁵Aleksandra Osińska

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>

aleksandraosinska23@gmail.com

⁶Izabela Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>

izabela-wolanin@wp.pl

⁷Karolina Madej

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>

karolinamadej01@gmail.com

⁸Barbara Dengler

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>
barbaradengler@poczta.fm

⁹Ilona Kowalczyk
Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski CMKP in Warsaw
<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>
ilonaxkowalczyk@gmail.com

¹⁰Paulina Krawiec
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>
paulina.krawiec96@gmail.com

Abstract

Background: Obesity is a chronic disease, which along with its complications, poses a huge threat to both our health as individuals and our healthcare as a community.

Objective: The aim of this work is to review efficacy and safety of Tirzepatide, a novel dual GIP/GLP-1 receptor agonist in the treatment of obesity

Method: A literature review was conducted on databases such as PubMed and Google Scholar using terms “obesity”, “obesity treatment”, “glucagon-like peptide 1”, “Glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, “Tirzepatide” as keywords. The review was performed in accordance with the PRISMA guidelines.

Results: Administration of tirzepatide once weekly provides a substantial and sustained reduction in bodyweight with little side effects.

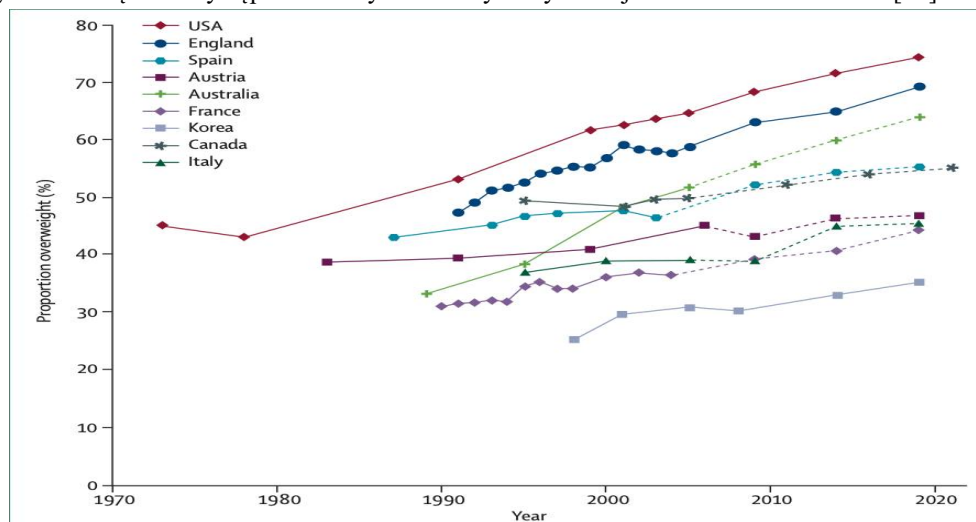
Conclusions: Clinical trials showed both high efficacy and safety of Tirzepatide in management of obesity. Due to its novel, broadened mechanism of action it seems to be the most effective drug for reducing bodyweight available on the market. Tirzepatide could be our answer to tackling the problem of world-wide obesity epidemic.

Keywords: tirzepatide, obesity, obesity treatment, anti-obesity drug, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1

1. Wstęp

Otyłość jest przewlekłą chorobą o złożonej etiologii, która jest definiowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, stanowiące zagrożenie dla zdrowia [1]. Nie jest to jedynie problem kosmetyczny, lecz również zdrowotny, zwiększający ryzyko wielu innych chorób takich jak choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, udar, choroba tłuszczaczeniowa wątroby, obturacyjny bezdech senny, choroba zwyrodnieniowa stawów czy otępienie[2][3][4][5][6]. Tym samym prowadzi do obniżenia zarówno długości jak i jakości życia, z uwagi na niską samoocenę, okresy depresji[7], poczucie izolacji społecznej oraz zwiększoną liczbę hospitalizacji. Według raportu Global Burden of Disease Group z 2017 roku podwyższone wartości BMI były związane z 4 milionami zgonów w 2015 roku, z których dwie-trzecie były wynikiem choroby wieńcowej[8]. Ponadto według tego samego raportu od 1980 roku częstość występowania otyłości uległa podwojeniu w ponad 70 krajach i wciąż rośnie w pozostałych krajach [8]. Według World Health Organization (2016) obecnie na świecie ponad 2 miliardy ludzi ma nadwagę, z których około 650 milionów zmagają się z otyłością[9]. World Obesity Federation przewiduje, że w 2030 roku miliard ludzi będzie żyło z otyłością[10]. W niniejszym opracowaniu uwaga została poświęcona Tirzepatydowi - agonistce receptorów GLP-1 oraz GIP, który został dopuszczony do użytku w Stanach Zjednoczonych w maju 2022 roku i wedle obecnej wiedzy wydaje się być najskuteczniejszym lekiem stosowanym w leczeniu otyłości.

Wykres 1. Częstość występowania otyłości w wybranych krajach w latach 1970-2020 [11].



2. Rozpoznawanie otyłości

World Health Organisation definiuje otyłość jako wskaźnik BMI (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) powyżej 30 kg/m², jednak wskaźnik ten może być nieodpowiedni dla niektórych osób[12]. Najdokładniejsze pomiary ilości tkanki tłuszczowej otrzymujemy poprzez wykorzystanie tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego (MRI), czy rentgenowskiej absorpcjometrii podwójnej energii (DXA), jednak są to metody bardzo niepraktyczne do regularnego stosowania[13]. Wykorzystanie wskaźnika BMI, mimo niektórych ograniczeń[12], jest najpraktyczniejszym i najczęściej stosowanym sposobem oceny ilości tkanki tłuszczowej w organizmie[14].

Tabela 1. Klasyfikacja nadwagi oraz otyłości z zastosowaniem wskaźnika BMI, obwodu talii oraz związane ryzyko rozwoju chorób (w porównaniu do prawidłowej masy ciała oraz obwodu talii) [15].

	BMI (kg/m ²)	Obesity Class	Disease Risk* (Relative to Normal Weight and Waist Circumference)	
			Men ≤40 inches (≤ 102 cm) Women ≤ 35 inches (≤ 88 cm)	> 40 in (> 102 cm) > 35 in (> 88 cm)
Underweight	< 18.5		-	-
Normal†	18.5–24.9		-	-
Overweight	25.0–29.9		Increased	High
Obesity	30.0–34.9	I	High	Very High
	35.0–39.9	II	Very High	Very High
Extreme Obesity	≥ 40	III	Extremely High	Extremely High

3. Leczenie otyłości

3.1 Metody leczenia otyłości

Dwa główne czynniki prowadzące do redukcji masy ciała to zmiana nawyków żywieniowych oraz zwiększona aktywność fizyczna. Wyróżniamy również dwa dodatkowe, zarezerwowane dla pacjentów wymagających dodatkowych interwencji promujących utratę tkanki tłuszczowej - leczenie farmakologiczne oraz operacje bariatryczne. Przestrzeganie diety z ujemnym bilansem kalorycznym oraz ćwiczenia fizyczne mające na celu pogłębienie deficytu kalorycznego powodują redukcję masy ciała, jednak u wielu pacjentów są one niewystarczające jako działania długofalowe, z uwagi na trudności związane z przestrzeganiem zaleceń po osiągnięciu pożądanej masy ciała. Po roku od ukończenia protokołu ukierunkowanego na utratę tkanki tłuszczowej dochodzi do ponownego wzrostu wagi nawet o 2/3 utraconej masy ciała, a po 5 latach do przybrania ponad 95% utraconej wagi[16]. Dla pacjentów, którym nie udało się uzyskać istotnego klinicznie spadku masy ciała, definiowanego jako ≥ 5% początkowej wagi po 6 miesiącach od zmiany stylu życia[17], profesjonalne grupy ekspertów takie jak The Obesity Society, The Endocrine Society, czy American Association of Clinical Endocrinologists rekomendują leczenie farmakologiczne dla osób z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² dla osób z chorobami współistniejącymi.

3.2 Najważniejsze aspekty leczenia farmakologicznego otyłości

- Leczenie przewlekłe- Otyłość jest chorobą przewlekłą, więc podobnie jak w innych chorobach przewlekłych leczenie farmakologiczne w razie potrzeby powinno być stosowane do końca życia, jako składowa kompleksowego podejścia, które uwzględnia również odpowiedni plan żywieniowy, aktywność fizyczną oraz zmiany behawioralne. Odstawienie leków stosowanych w leczeniu otyłości często prowadzi do ponownego wzrostu masy ciała[18]. Leczenie stosowane przewlekłe powinno charakteryzować się wysokim profilem bezpieczeństwa i niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

- Leczenie przyczynowe - Obecne leczenie farmakologiczne wpływa na szlaki patofizjologiczne regulując neurohormonalne dysregulacje prowadzące do wzrostu masy ciała i utrudniające osiągnięcie długotrwałej utraty masy ciała. Zmiany hormonalne będące odpowiedzią na utratę masy ciała, takie jak obniżenie stężenia zmniejszającego łaknienie hormonu leptyny oraz wzrost stężenia zwiększającego apetyt hormonu greliny tworzą środowisko promujące powrót do wcześniejszej, wyższej masy ciała[19]. Dodatkowe adaptacje organizmu do deficytu kalorycznego prowadzą do zmniejszenia wydatkowania energii co utrudnia utrzymanie docelowej masy ciała[20].
- Leczenie wpływające na choroby współistniejące - Wyróżniamy cele pierwszo-, drugo- oraz trzeciorzędowe leczenia otyłości, czyli zapobieganie wystąpienia lub progresji otyłości oraz chorób współistniejących[21]. Wykazano zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, czy ryzyka wystąpienia cukrzycy dzięki stosowaniu leczenia farmakologicznego otyłości[22].

3.3 Grupy leków stosowane w leczeniu otyłości

Obecnie coraz więcej leków zostaje zarejestrowanych w leczeniu otyłości. Wg FDA w leczeniu krótkotrwałym (zwykle 3 miesiące) zatwierdzone zostały sympatykomimetyki -Phentermine (Adipex, Lomaira) oraz Diethylpropion. W leczeniu długotrwałym zarejestrowane zostały między innymi : Orlistat (Alli, Xenical) - inhibitor lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym, zmniejszający wchłanianie tłuszczu nawet do 30% [23], Phentermine-topiramate (Qsymia) - połączenie sympatykomimetyku oraz inhibitora anhidrazy węglanowej - zmniejsza apetyt [24], Bupropion-naltrexone (Contrave) - połączenie inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy i serotoniny oraz antagonisty receptora opioidowego mu - zmniejsza apetyt [25], Setmelanotide (Imcivree) - agonista receptora melanokortyny [26], agonści receptora GLP-1 - Liraglutide 3.0mg (Saxenda) i Semaglutide 2.4 mg (Wegovy) oraz podwójny agonista receptora GLP-1 oraz GIP - tirzepatyd (Mounjaro).

Tabela 2. Leki stosowane w leczeniu otyłości dopuszczone do użytku przez FDA do 2021 roku. [27]

Name (Trade Names)	Year Approved	Mechanism of Action / Clinical Effect
<i>Approved for short-term use*</i>		
Phentermine (Adipex, Lomaira) (39)	1959	Sympathomimetic / Suppresses appetite
Diethylpropion (40)	197 1979	Sympathomimetic / Suppresses appetite
<i>Approved for long-term use</i>		
Orlistat (Alli, Xenical) (41)	1999	Intestinal lipase inhibitor / Reduces fat absorption by up to 30%
Phentermine-topiramate (Qsymia) (26)	2012	Combination sympathomimetic and carbonic anhydrase inhibitor / Decreases appetite and binge eating behaviors
Bupropion-naltrexone (Contrave) (42)	2014	Combination of a dopamine and norepinephrine re-uptake inhibitor and mu-opioid receptor antagonist / Decreases appetite and cravings
Liraglutide 3.0mg (Saxenda) (28)	2014	GLP-1 receptor agonist / Decreases appetite, increases fullness, increases satiety
Gelesis100 (Plenity) (43)	2019	Superabsorbent hydrogel particles of a cellulose-citric acid matrix / Increases fullness. Considered a medical device but functions as a medication.
Setmelanotide (Imcivree)	2020	Melanocortin-4-receptor agonist / Decreases appetite
Semaglutide 2.4 mg (Wegovy)	2021	GLP-1 receptor agonist / Decreases appetite, increases fullness, increases satiety

3.4 Regulacja masy ciała

Masa ciała (dokładniej ilość tkanki tłuszczowej organizmu) jest parametrem regulowanym przez szereg fizjologicznych procesów. Zmiany w ilości tkanki tłuszczowej zależą od bilansu kalorycznego - różnicy pomiędzy ilością kalorii dostarczanych do organizmu, a ilością kalorii wydatkowanych przez organizm. Najważniejszym czynnikiem regulującym zachowania sprzyjające wydatkowaniu energii oraz hamujące przyjmowanie energii jest centralny układ nerwowy. Odbywa się to dzięki integracji licznych sygnałów dochodzących z przewodu pokarmowego, informujących o stanie narządów zaangażowanych w trawienie, wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz magazynowanie składników odżywczych. Po przyjęciu substancji odżywczych wzrasta osoczowy poziom wielu peptydów wydzielanych przez jelita. Funkcją tych substancji jest między innymi wpływ na krótkoterminową sytość poprzez regulację wielkości oraz częstości przyjmowania posiłków. Przykładami takich peptydów są GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1) oraz GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy)[28].

3.5 Mechanizm działania GLP-1 oraz GIP

Glukagonopodobny peptyd 1 jest wydzielany przez komórki enteroendokryjne jelit w odpowiedzi na wzrost poziomu glukozy we krwi spowodowany trawieniem pokarmu. Powoduje wzrost wydzielania insuliny oraz hamowanie wydzielania glukagonu, dodatkowo hamując opróżnianie żołądka, co powoduje zwiększenie uczucia sytości. Jest to działanie, które promuje zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów, hamując wzrost masy ciała[29]. Dodatkowo wykazano zmniejszenie uczucia nagrody po przyjęciu pokarmu. Jest to bardzo ważne odkrycie, jako że pokazuje szerszy wpływ GLP-1 na przyjmowanie pokarmu, wykraczający poza potrzeby metaboliczne. Wskazuje na aktywność GLP-1 w obszarach związanych z układem nagrody takich jak brzuszna część nakrywki oraz jądro półleżące. Brzuszna część nakrywki oraz jej dopaminergiczne projekcje do jądra półleżącego koordynują zachowania promujące pozyskanie naturalnych wzmocnień, takich jak zdobywanie pokarmu, czy współżycie seksualne[30]. Zależne od dawki działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego, ograniczają jednak skuteczność analogów GLP-1. Odpowiedzią na ten problem jest wprowadzenie sekwencji aminokwasów umożliwiającej działanie na receptor GLP-1 do sekwencji aminokwasowej glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP). GIP poprawia metabolizm lipidów oraz glukozy. Połączenie tych dwóch peptydów prowadzi do znaczącej utraty masy ciała, lepszej kontroli glikemii oraz obniżenia stężenia lipidów we krwi[31].

4. Tirzepatyd

4.1 Budowa

Tirzepatyd to syntetyczny peptyd, składający się z 39 aminokwasów, który wykazuje działanie zarówno na receptor GLP-1 jak i na receptor GIP[32]. Jego budowa opierająca się głównie na sekwencji aminokwasów glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego wzbogacona została o grupę funkcyjną wydłużającą czas działania, co pozwala na podskórne podawanie leku raz na tydzień.

4.2 Mechanizm działania

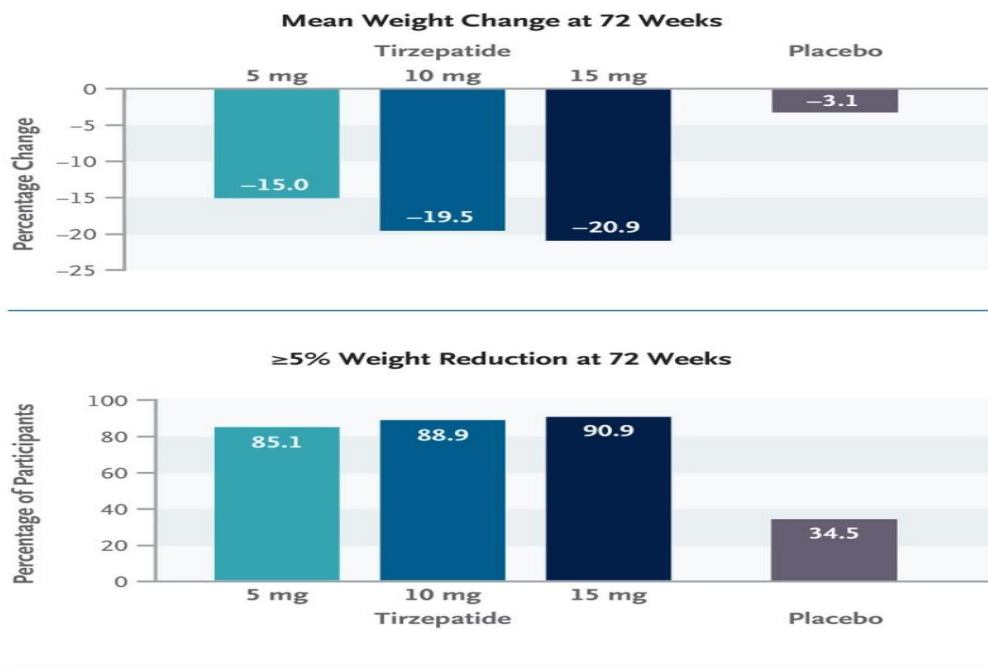
Dane przedkliniczne pokazują, że tirzepatyd wykazuje powinowactwo do receptora dla GIP porównywalne do natywnego GIP, natomiast do receptora dla GLP-1 około 5 razy mniejsze od natywnego GLP-1[32]. Działanie zarówno na receptor dla GLP-1 jak i dla GIP pozwala na skuteczniejszą redukcję masy ciała niż aktywacja wyłącznie receptora dla GLP-1[32].

4.3 Skuteczność tirzepatytu w redukcji masy ciała

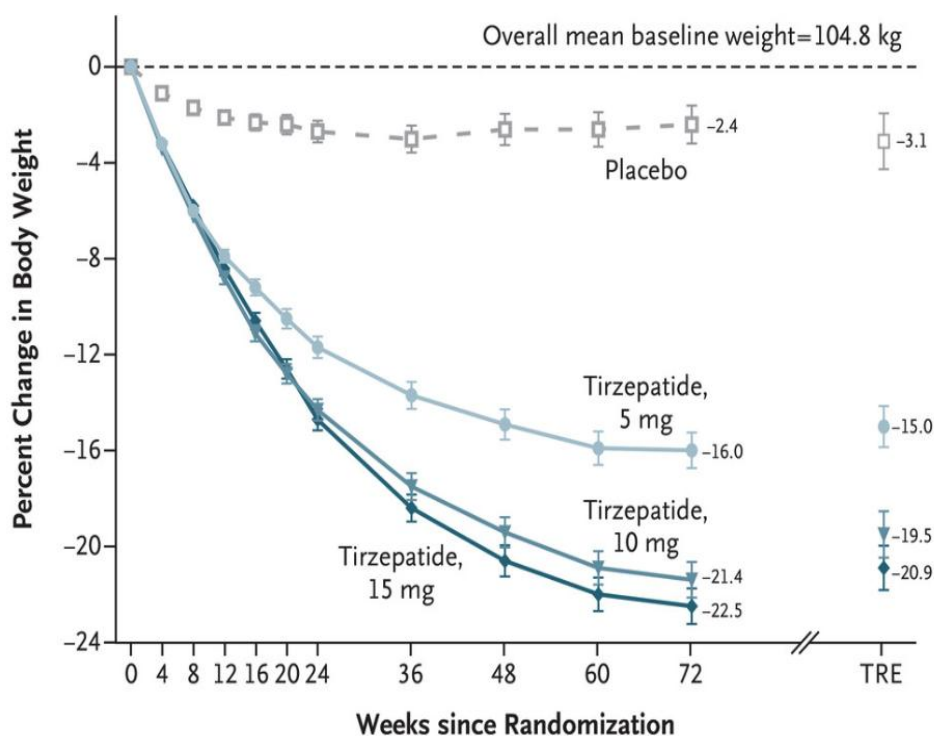
W badaniu SURMOUNT-1 starano się potwierdzić skuteczność tirzepatytu w redukcji masy ciała. Było to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy z kontrolą placebo, przeprowadzone w 119 ośrodkach zlokalizowanych w 9 krajach. Udział w nim wzięło 2539 dorosłych osób ze wskaźnikiem BMI ≥ 30 , lub ≥ 27 z przynajmniej jednym powikłaniem związanym z wysoką masą ciała, z wyjątkiem cukrzycy. Osoby badanie zostały przypisane w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup, które otrzymywały podskórnie raz w tygodniu tirzepatyd (5 mg, 10 mg lub 15 mg) lub placebo przez 72 tygodnie, włączając 20 tygodniowy okres stopniowego zwiększania dawki leku. Punktem końcowym badania była procentowa zmiana masy ciała względem masy początkowej oraz redukcja masy ciała o przynajmniej 5%. Zmniejszenie masy ciała o przynajmniej 5% jest uważana za minimum powodujące klinicznie istotną poprawę zdrowia metabolicznego[33]. Główne kryteria wykluczające udział w badaniu to cukrzyca, zmiana masy ciała o przynajmniej 5 kg w przeciągu 90 dni przed przystąpieniem do badania, planowane lub przebyte operacje bariatryczne oraz leczenie farmakologiczne lekami promującymi utratę masy ciała w przeciągu 90 dni przed przystąpieniem do badania. Średnia masa ciała na początku badania wynosiła 104,8 kg, średnie BMI 38, 94,5% osób biorących udział w badaniu miało BMI

wynoszące przynajmniej 30. Średnia procentowa zmiana masy ciała w tygodniu 72 wynosiła -15% (95% CI, -15,9 do -14,2) dla 5 mg tirzepatytu tygodniowo, -19,5% (95 %CI, -20,4 do -18,5) dla 10 mg tirzepatytu, -20,9%(95% CI, -21,8 do -19,9) dla 15 mg tirzepatytu oraz -3,1%(95% CI, -4,3 do -1,9) dla grupy otrzymującej placebo (P<0.001). W grupie otrzymującej 5 mg tirzepatytu tygodniowo 85% osób zmniejszyło masę ciała o przynajmniej 5%. Dla grup otrzymujących 10 mg oraz 15 mg tirzepatytu ilość osób z redukcją masy ciała o przynajmniej 5% wynosiła odpowiednio 89% oraz 91%, a w grupie placebo 35%. W grupach otrzymujących 10 mg oraz 15 mg 57% osób zmniejszyło masę ciała o przynajmniej 20%. Dodatkowym zaobserwowanym efektem stosowania tirzepatytu była poprawa wyników badań laboratoryjnych w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego[34].

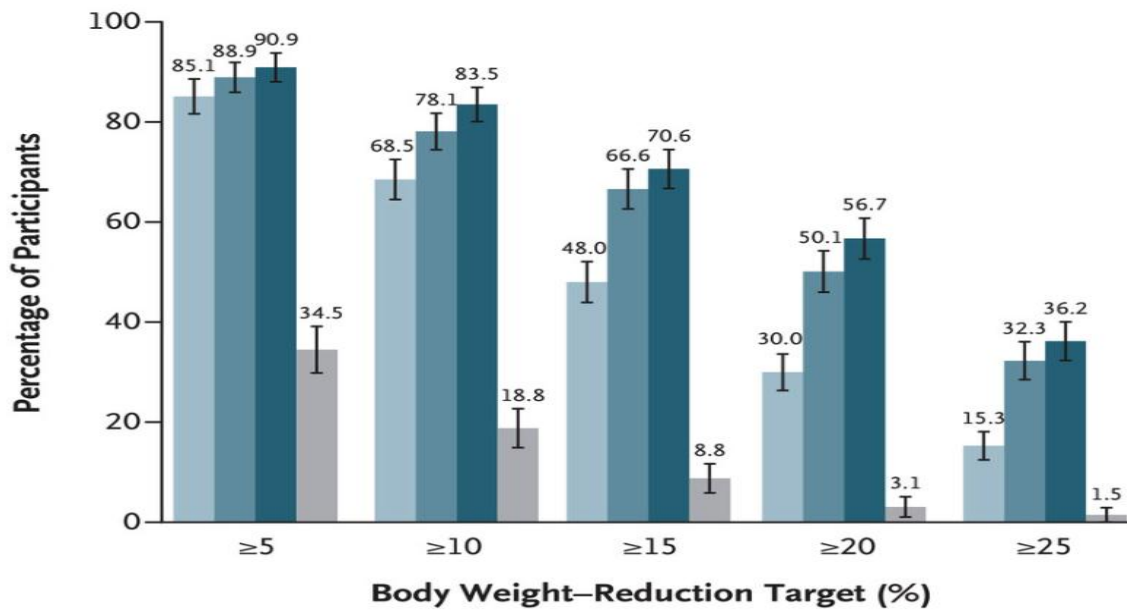
Wykres 2. Skuteczność tirzepatytu w redukcji masy ciała w badaniu SURMOUNT-1[34].



Wykres 3. Tygodniowa zmiana masy ciała wyrażona w procentach[34].

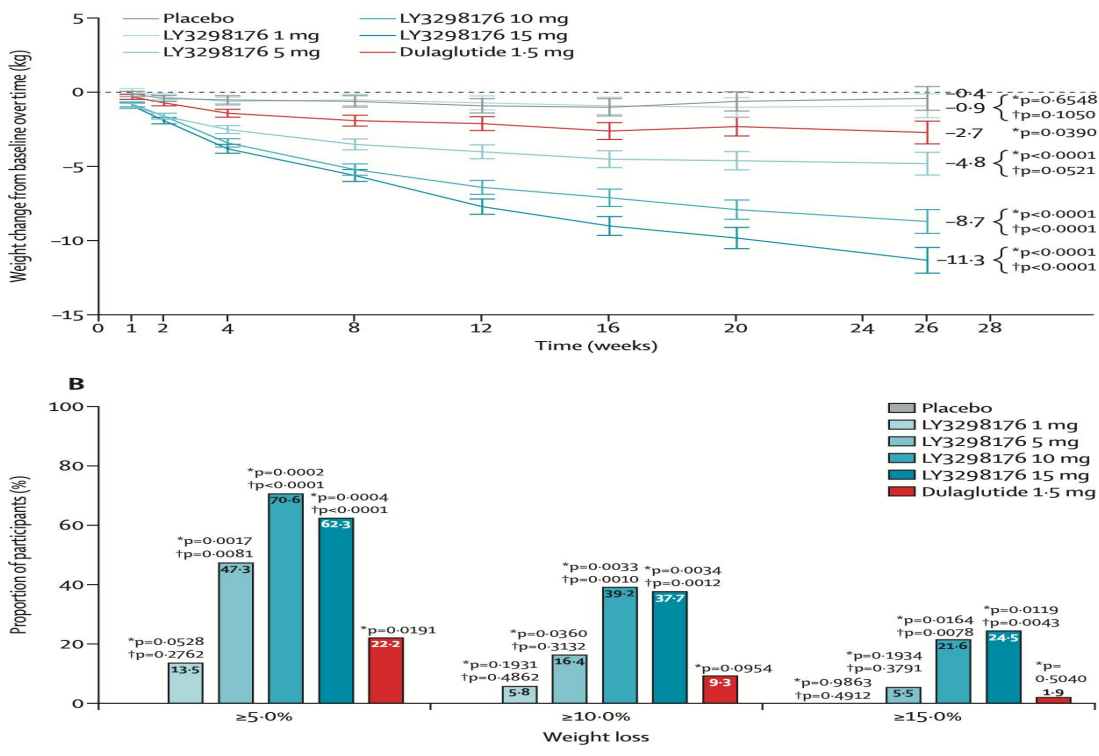


Wykres 4. Osoby badane, które osiągnęły cel redukcji masy ciała[34].



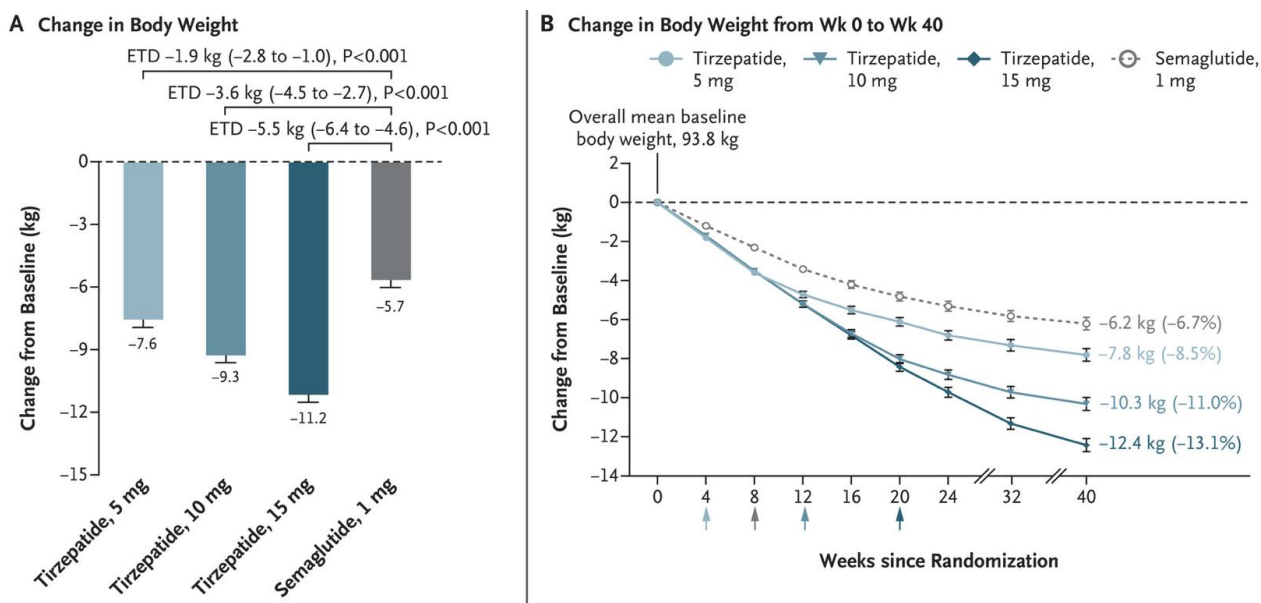
W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównywano skuteczność cotygodniowego, podskórnego podawania tirzepatytu (LY3298176), dulaglutytu lub placebo przez 26 tygodni. Jednym z końcowych punktów badania była redukcja masy ciała. Do badania zakwalifikowano osoby w wieku 18-75 lat z cukrzycą typu 2, kontrolowaną nieoptymalnie przez dietę oraz ćwiczenia fizyczne. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu miały wskaźnik BMI między 23 a 50 kg/m². Osoby badane zostały przydzielone w stosunku 1:1:1:1:1 do sześciu grup otrzymujących cotygodniowo, podskórnie tirzepatyd (1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg), dulaglutyd (1.5 mg) lub placebo. Osoby przypisane do grupy 10 mg przyjmowały 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, następnie 10 mg przez pozostały okres badania, osoby przypisane do grupy 15 mg przyjmowały 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, 10 mg przez kolejne 4 tygodnie, następnie 15 mg przez pozostały okres badania. Leczenie tirzepatydem spowodowało istotną klinicznie, zależną od dawki redukcję masy ciała (spadek masy ciała od 4.8 kg do 11.3 kg dla grup przyjmujących dawki 5 mg, 10 mg lub 15 mg) w porównaniu z selektywnym analogiem GLP-1 dulaglutydem (redukcja masy ciała wynosiła 2.7 kg) oraz placebo (redukcja masy ciała wynosiła 0.4 kg)[35].

Wykres 5. Skuteczność w redukcji masy ciała po 26 tygodniowej terapii tirzepatydem w porównaniu z dulaglutydem oraz placebo [35].



W kolejnym badaniu, trwającym 40 tygodni, udział wzięło 1879 pacjentów, którzy zostali przypisani w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup otrzymujących tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg, 15 mg lub semaglutyd w dawce 1 mg. Jednym z końcowych punktów badania była redukcja masy ciała. W 40 tygodniu spadek masy ciała w grupach stosujących tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 15 mg wynosił odpowiednio 7.6 kg, 9.3 kg oraz 11.2 kg, w grupie stosującej semaglutyd 5.7 kg. Przynajmniej 5% spadek masy ciała został osiągnięty u 65-80% pacjentów przyjmujących tirzepatyd oraz u 54% pacjentów przyjmujących semaglutyd. Tirzepatyd we wszystkich dawkach okazał się lekiem skuteczniejszym w redukcji masy ciała niż semaglutyd [36].

Wykres 6. Porównanie skuteczności tirzepatydu oraz semaglutydu w redukcji masy ciała[36].



4.4 Działania niepożądane tirzepatydu

Profil bezpieczeństwa tirzepatydu jest podobny do innych leków z grupy inkretyn stosowanych w terapii otyłości[37][38][39][40]. Do głównych działań niepożądanych terapii tirzepatydem zaliczamy objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności (12-18% vs 6% w grupie placebo), wymioty (2-8% vs 2% w grupie placebo), spadek apetytu oraz biegunka (12-14% vs 8% w grupie placebo)[41]. Częstość występowania działań niepożądanych jest zależna od dawki (23.1% dla dawki 1 mg, 32.7% dla dawki 5 mg, 51% dla dawki 10 mg, 66% dla dawki 15 mg), większość objawów ma nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i jest przejściowa[35].

Tabela 3. Działania niepożądane tirzepatydu [41].

	Tirzepatide 5 mg (n=121)	Tirzepatide 10 mg (n=121)	Tirzepatide 15 mg (n=121)	Placebo (n=115)	Total (n=478)
Participants with ≥1 treatment-emergent adverse event	83 (69%)	81 (67%)	77 (64%)	76 (66%)	317 (66%)
Serious adverse events	5 (4%)	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)	11 (2%)
Deaths*	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)
Adverse event leading to study drug discontinuation	4 (3%)	6 (5%)	8 (7%)	3 (3%)	21 (4%)
Gastrointestinal disorder (system order class)	3 (2%)	6 (5%)	8 (7%)	1 (1%)	18 (4%)
Gastrointestinal disorder (preferred term)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	0	5 (1%)
Diarrhoea	0	2 (2%)	2 (2%)	0	4 (1%)
Nausea	0	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	4 (1%)
Abdominal discomfort	0	0	2 (2%)	0	2 (<1%)
Dyspepsia	1 (1%)	0	1 (1%)	0	2 (<1%)
Colitis ischaemic	1 (1%)	0	0	0	1 (<1%)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥5% of participants in any treatment group (preferred term)					
Nausea	14 (12%; 31)	16 (13%; 82)	22 (18%; 50)	7 (6%; 8)	59 (12%; 171)
Diarrhoea	14 (12%; 21)	17 (14%; 19)	14 (12%; 20)	9 (8%; 15)	54 (11%; 75)
Hyperglycaemia	4 (3%)	5 (4%)	3 (2%)	31 (27%)	43 (9%)
Nasopharyngitis	7 (6%)	8 (7%)	8 (7%)	10 (9%)	33 (7%)
Dyspepsia	11 (9%)	8 (7%)	7 (6%)	4 (3%)	30 (6%)
Decreased appetite	5 (4%)	8 (7%)	10 (8%)	1 (1%)	24 (5%)
Headache	5 (4%)	4 (3%)	5 (4%)	9 (8%)	23 (5%)
Constipation	7 (6%)	6 (5%)	8 (7%)	1 (1%)	22 (5%)
Vomiting	4 (3%; 6)	3 (2%; 3)	7 (6%; 9)	2 (2%; 3)	16 (3%; 21)
Influenza	7 (6%)	3 (2%)	0	2 (2%)	12 (3%)
Gastritis	6 (5%)	0	3 (2%)	0	9 (2%)
All gastrointestinal adverse events	46 (38%)	50 (41%)	50 (41%)	22 (19%)	168 (35%)
Other adverse events					
Hypoglycaemia (blood glucose <70 mg/dL)	7 (6%; 16)	8 (7%; 19)	8 (7%; 19)	1 (1%; 6)	24 (5%; 60)
Hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL)	0	0	0	1 (1%; 3)	1 (<1%; 3)
Severe hypoglycaemia	0	0	0	0	0
Injection site reactions	4 (3%; 6)	4 (3%; 31)	3 (2%; 15)	0	11 (2%; 52)
Adjudicated pancreatitis†	0	0	0	0	0
Pancreatic cancer†	1 (1%)	0	0	0	1 (<1%)
Cholelithiasis†	1 (1%)	0	0	0	1 (<1%)
Hypersensitivity‡	3 (2%; 3)	2 (2%; 2)	1 (1%; 1)	1 (1%; 1)	7 (1%; 7)

Data are n (%), or n (%; number of episodes). Patients could be counted in more than one category. Number of episodes were reported if available. n—all randomly assigned participants who took at least one dose of study drug (modified intention-to-treat population). *Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events. †Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred term. ‡Includes immediate (≤24 h after study drug administration) and non-immediate (>24 h after study drug administration) hypersensitivity events. One immediate event was reported in the tirzepatide 15 mg group.

5. Wnioski

W krajach rozwiniętych i rozwijających się otyłość występuje coraz częściej, osiągając skalę epidemii. Do tej pory głównym sposobem zapobiegania oraz zwalczania otyłości była modyfikacja stylu życia, jednak jak pokazują badania naukowe jest to postępowanie posiadające wiele ograniczeń. Dzięki odkryciom ostatnich lat farmakoterapia odgrywa coraz ważniejszą rolę w uzyskiwaniu istotnej klinicznie redukcji masy ciała, zapobieganiu oraz hamowaniu rozwoju groźnych powikłań tej choroby. Doniesienia naukowe ostatnich lat umożliwiają spojrzenie na otyłość podobnie jak na inne choroby przewlekłe oraz uznanie farmakoterapii nowymi lekami o wysokim profilu bezpieczeństwa, takimi jak tirzepatyd za podstawę całościowego leczenia otyłości.

Piśmiennictwo

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
2. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100655. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100655. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32843206.
3. Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, Ångquist L, Grarup N, Sørensen TIA, Tjønneland A, Overvad K, Pedersen O, Hansen T, Kilpeläinen TO. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 2020 Jul;63(7):1324-1332. doi: 10.1007/s00125-020-05140-5. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32291466.
4. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 May;21(5):555-559. doi: 10.1111/jch.13518. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30907058; PMCID: PMC8030569.
5. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30502373.
6. Selman A, Burns S, Reddy AP, Culbertson J, Reddy PH. The Role of Obesity and Diabetes in Dementia. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 17;23(16):9267. doi: 10.3390/ijms23169267. PMID: 36012526; PMCID: PMC9408882.
7. Grzegorz Andrzej Buzuk, *Badanie związku nadwagi i otyłości z obrazem klinicznym wybranych rodzajów depresji.*. Poznań: Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, 2014.
8. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfa Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhabahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.
9. Strona internetowa World Health Organisation <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (dostęp 09.02.2023).
10. Strona internetowa World Obesity Federation <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022> (dostęp 09.02.2023).
11. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):815-25. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60814-3. Erratum in: *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1778. PMID: 21872750.
12. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (dostęp 11.02.2023).

13. Michał Wąsowski, Magdalena Walicka, Ewa Marcinowska-Suchowierska, *Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza*, „Postępy Nauk Medycznych”, XXVI (4), 2013.
14. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. 2018 Apr 12. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Hofland J, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): [MDText.com](http://mdtext.com/), Inc.; 2000–. PMID: 25905390.
15. 1998 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 6 Suppl 2:51S-209S
16. Foster G. The behavioral approach to treating obesity. *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):625-7. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.003. PMID: 16504623.
17. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40. PMID: 24222017; PMCID: PMC5819889.
18. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, Kushner RF, Daniels SR, Wadden TA, Tsai AG, Hu FB, Jakicic JM, Ryan DH, Wolfe BM, Inge TH. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018 Apr 1;39(2):79-132. doi: 10.1210/er.2017-00253. PMID: 29518206; PMCID: PMC5888222.
19. Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(5):565-70. doi: 10.1172/JCI17953. PMID: 12618507; PMCID: PMC151906.
20. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597-604. doi: 10.1056/NEJMoal1105816. PMID: 22029981.
21. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL. Epub 2016 May 24. PMID: 27219496.
22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
23. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*. 2000 Feb;9(2):160-7. doi: 10.1001/archfami.9.2.160. PMID: 10693734.
24. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60205-5. Epub 2011 Apr 8. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 30;377(9776):1494. PMID: 21481449.
25. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):595-605. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4. Epub 2010 Jul 29. Erratum in: *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):594. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1392. PMID: 20673995
26. Pressley H, Cornelio CK, Adams EN. Setmelanotide: A Novel Targeted Treatment for Monogenic Obesity. *J Pharm Technol*. 2022 Dec;38(6):368-373. doi: 10.1177/87551225221116010. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36311304; PMCID: PMC9608104.
27. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 2021 Aug 2. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Hofland J, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): [MDText.com](http://mdtext.com/), Inc.; 2000–. PMID: 25905267.
28. Kim KS, Seeley RJ, Sandoval DA. Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Apr;19(4):185-196. doi: 10.1038/nrn.2018.8. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29467468; PMCID: PMC9190118.

29. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641. ****
30. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci.* 2013 Oct 14;7:181. doi: 10.3389/fnins.2013.00181. PMID: 24133407; PMCID: PMC3796262.
31. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Jun;31(6):410-421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32396843.
32. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. 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 Dec;18:3-14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30473097; PMCID: PMC6308032.
33. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep.* 2017 Jun;6(2):187-194. doi: 10.1007/s13679-017-0262-y. PMID: 28455679; PMCID: PMC5497590.
34. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
35. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. 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 Nov 17;392(10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293770.
36. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; 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. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
37. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krepf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
38. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
39. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.
40. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
41. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. 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. PMID: 34186022.