

# A duális antidiabetikus hatású kombináció, a tirzepatid

Gerő László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

## Kulcsszavak

- antidiabetikus és testsúlycsökkentő hatások
- tirzepatid

## Key words

- antidiabetic and body weight reducing effects
- tirzepatide

## Összefoglalás

Napjainkban a GLP-1-receptoragonisták a legnépszerűbb antidiabetikus gyógyszerek. A közelmúltban a GLP-1-RA-t a GIP-pel kombinálták, és a tirzepatidnak nevezett gyógyszer meglepő eredményeket produkált: szignifikánsan jobban csökkentette a vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-szintet, mint a szemaglutid, a degludek és a glargin (100 NE/ml) inzulin, emellett úgy tűnik, csökkenti az inzulinrezisztenciát is. Nem diabéteszes, elhízott betegekben olyan mértékű testsúlycsökkenést okozott, amit eddig csak bariátriai műtétekkel lehetett elérni. A kardiovaszkuláris, renális és nem alkoholos májbetegségben észlelt védőhatások vizsgálata folyamatban van, az eredmények 2023–24-re várhatók.

## The dual antidiabetic combination, tirzepatide

Nowadays, one of the most popular antidiabetic drugs are the GLP-1 receptor agonists. Recently, a combination of GLP-1 RA and GIP has been developed, and the drug called tirzepatide produced surprising results: it decreased the blood glucose and HbA<sub>1c</sub>-levels significantly more than either the semaglutide, the degludek or glargine (100 IU/ml) insulin, while it also seems to reduce insulin resistance. In non-diabetic obese patients it caused such a degree of body weight decrease which has only been achieved by bariatric surgery before. Further results on the cardiovascular, renal and non-alcoholic fatty liver parameters are in progress and will be available in 2023–24.

A GIP, a GLP-1 és GLP-2 hormonok a bélben termelődnek: a duodenumban és a jejunum elején képződik a GIP (glükózdependens inzulinotróp polipeptid), a terminális ileumban és a colon kezdetén a glukagonszerű peptid-1 és -2.

A GIP a duodenum ún. K-sejtjeiben képződik, aktivitása elsősorban az inzulinszekréció fokozására és a vércukorszint csökkentésére irányul. A bélbe jutó szénhidrátok és hosszú láncú zsírsavak hatására nő a GIP szintje, és ennek következtében növekszik az inzulin elválasztása, a vércukorszint pedig csökken – ezek a hatások lényegében azonosak a GLP-1 hormon hatásaival. Ugyanakkor a GIP egyéb aktivitásai, mint a glukagon szint növelése, az étvágy fokozása és az elhízás elősegítése ellentétesek a GLP-1 hatásával.<sup>1,2</sup>

A GLP-1 és GLP-2 hormonok az ún. L-sejtekben termelődnek. A GLP-1 fő hatása szintén az inzulinszekréció növelése és a vércukorszint csökkentése. Ezenkívül a GLP-1 – részben hypophysealis hatás révén – csökkenti az étvágyat és a testsúlyt. Gátolja a gyomor motilitását is, így az elfogyasztott étel később jut a vékonybélbe, és a GLP-1 ezzel is csökkenti a prandiális vércukorszint emelkedését is. Akárcsak a GIP, a GLP-1 is fokozza az inzulinelválasztást – a csoport innen kapta a nevét is, amely az „INsulin seCRETagogue proteIN”: incretin összevonásából származik.

A GLP-1-ből a múlt század végén kezdtek először gyógyszert készíteni. Az első készítmények rövid hatású vegyületek voltak, ezeket a készítményeket tehát naponta kellett alkalmazni. Amikor a gyógyszerek kardiovaszkuláris (CV) hatásait vizsgálták, kiderült, hogy azok nem rendelkeznek szignifikáns védőhatással.

A későbbiekben állították elő a hosszú hatású készítményeket. Jelenleg a dulaglutid, exenatid, liraglutid, szemaglutid nevű gyógyszerek vannak Európában

forgalomban (az albiglutidot a gyártó cég visszavonta). Ezeket a gyógyszereket hetente egyszer adjuk szubkután injekcióban. A szemaglutidból kifejlesztettek naponta orálisan adható készítményt is. A különböző CV vizsgálatokban ezek a szerek statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentették a CV szövődmények kialakulását. Ma a GLP-1-származékok az SGLT-2-gátlókkal együtt a két leggyakrabban alkalmazott orális antidiabetikus gyógyszer csoportot jelentik.

A GLP-2 a GLP-1-gyel együtt képződik az L-sejtekben. A vércukorszintet nem csökkenti, az egyetlen elismert aktivitása a vékonybél mucosasejtjeinek fokozott képzésére irányul. Emiatt korábban az FDA elfogadta a belőle előállított gyógyszert veleszületett „rövid bél” szindrómában, illetve a bél jelentős csökkentésével járó műtéti beavatkozás után a bél pótlásának elősegítésére.<sup>3</sup>

Már évekkel ezelőtt kiderült, hogy a GLP-2 mérsékeli az osteoporosist (illetve az éjszakai csontreszorpciót), de ilyen típusú gyógyszert csak a legutóbbi időben kezdtek fejleszteni.<sup>4,5</sup>

A bélben termelődő egyéb gasztrointesztinális hormonokkal, pl. a ghrelinekkel, oxintomodulinnal, YY peptiddel ebben a közleményben nem foglalkozunk.

## I HOSSZÚ HATÁSÚ GLP-1-KÉSZÍTMÉNYEK

A 2010-es években kezdtek előállítani olyan GLP-1 hormonokat, amelyek hosszú hatásúak voltak, általában elég volt belőlük hetente egyszer egy szubkután injekció is. Képviselőik számos tekintetben felülmúlták a rövid hatású készítményeket, és szignifikáns CV védőhatásuk is

1. táblázat. Az elhúzódó hatású, sc. injekcióban adandó gasztrointesztinális hormonok Európában

Hormon neve	Kezdő adagja	Fenntartó adagja	CV védő hatása; HR (95%-os CI)
Exenatid ER	2,00 mg	2 mg	nem bizonyított
Albiglutid*	15,00 mg	30 (50?) mg	igen, Harmony; HR 0,78 (0,69–0,95)
Liraglutid	0,60 mg	1,2, majd 1,8 mg	igen, LEADER; HR 0,78 (0,66–0,93)
Dulaglutid	0,75 mg	1,5 mg	igen, REWIND; HR 0,90 (0,89–0,98)
Szemaglutid	0,25 mg	0,25, 0,50, majd 1,0 mg	igen, SUSTAIN-6; HR 0,74 (0,58–0,95)

\* a gyártó cég kivonta a forgalomból

igazolható volt pl. placebokészítményekkel szemben.<sup>6,7,8,9</sup> Az 1. táblázatban a hosszú hatású GLP-1-készítményeket soroltuk fel, beleértve CV protektív hatásukat is.

## I A GIP ÉS A GLP-1 KÖZÖS VEGYÜLETE, A TIRZEPATID

Körülbelül 3–4 éve merült fel először az a gondolat, hogy az említett gasztrointesztinális vegyületekből meg kellene próbálni kémiaileg „közös” vegyületet készíteni. Így először a GIP-ből és a GLP-1-ből készítettek egy kémiai „trükket” közös gyógyszert, amely a tirzepatid nevet kapta.<sup>10,11</sup> A gyógyszerrel végzett vizsgálatok elsősorban a szer antidiabetikus hatására, valamint a betegek súlyára, azaz a gyógyszer testsúlyt befolyásoló hatására vonatkoztak.

## I A SURPASS VIZSGÁLATOK

A duális hatású szernek először tehát a szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatását elemezték a SURPASS vizsgálatokban. A tanulmányokban a betegek általában heti 5 mg, 10 mg és 15 mg tirzepatidot kaptak, a gyógyszer hatását heti 1 mg szemaglutid, vagy degludek, vagy glargin inzulin, illetve placebo hatékonyságával vetették össze. Ha a betegek inzulinkezelésben is részesültek, a kezelést úgy állították be, hogy az éhomi vércukorszint  $\leq 5,6$  mmol/l legyen. Összehasonlították a HbA<sub>1c</sub>-szint változását a kiindulási értékkel, és vizsgálták a testsúly változását is. Egyúttal regisztrálták a hipoglikémia és az egyéb, főleg gasztrointesztinális mellékhatások gyakoriságát is.

A SURPASS-1 tanulmányban az életmódváltozásra (diéta+testmozgás) kellően nem reagáló betegek összesen háromszor 121 esetben kaptak 5, 10, illetve 15 mg tirzepatidot és 115 beteg részesült placebokezelésben. A HbA<sub>1c</sub>-szint csökkenése a 40 hetes kezelés során 1,87%, 1,89% és 2,07% volt a tirzepatidterápia mellett, és 0,04%-os növekedést találtak a placeboterápia esetén ( $p < 0,001$  mind a három esetben a placebokezeléssel szemben).

Kifejezett hipoglikémia (vércukor  $< 3,0$  mmol/l) gyakorlatilag nem fordult elő. Enyhe, átmeneti hányingert, hányást és hasmenést a betegek néhány százalékában észleltek. A testsúly 7,0–9,5 kg-mal csökkent a tirzepatidkezelés mellett.<sup>12</sup>

A SURPASS-2 egy hármas fázisú vizsgálat volt, amelyben a heti 5, 10 és 15 mg tirzepatid hatását vetették össze heti 1 mg szemaglutid hatékonyságával. A vizsgálatban 1879 T2DM-es beteg vett részt, akik a négy kezelési lehetőség valamelyikét kapták összesen 40 héten át. A betegek átlagos életkora 56,6 év, testsúlyuk 93,7 kg, kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintjük 8,28%, volt.

A negyvenedik hét végére a három tirzepatiddal kezelt csoportban a HbA<sub>1c</sub> szintje 2,01, 2,24 és 2,30%-kal csökkent, a szemaglutidkezelés mellett a csökkenés 1,86% volt. A különbségek így a szemaglutiddal elért értékkel szemben:  $-0,15$ , 95%-os CI:  $-0,28 \dots -0,03$ ,  $p=0,02$ ;  $-0,39$ , 95%-os CI:  $-0,51 \dots -0,26$ ,  $p < 0,001$  és  $-0,45$ , 95%-os CI:  $-0,57 \dots -0,32$ ,  $p < 0,001$  voltak. A testsúly csökkenése ( $-1,9$  kg,  $-3,6$  kg és  $-5,5$  kg) szintén szignifikánsan nagyobb mértékű volt a tirzepatidkezelés mellett ( $p < 0,001$ ). A tirzepatid tehát mind a HbA<sub>1c</sub>-szintet, mind az elhízást szignifikánsan csökkentette a szemaglutid hatásához képest.

A kifejezett hipoglikémia (vércukorszint  $< 3,0$  mmol/l) gyakorisága 0,6%, 0,2% és 1,7% volt a tirzepatid- és 0,4% a szemaglutidkezelés mellett. A tirzepatiddal kezelt csoportban a súlyos gasztrointesztinális mellékhatások 5–7% között fordultak elő, a szemaglutidkezelés mellett súlyos mellékhatások a betegek 3%-ában jelentek meg.<sup>13</sup>

A SURPASS-3 egy 52 hetes, randomizált, multicentrikus nyílt vizsgálat volt, amelyben összesen 1437 T2DM-es betegnek adták az 5, 10, illetve 15 mg tirzepatidot, vagy a negyedik csoportban a degludek inzulint. Ezenkívül a betegek metformint, illetve egy kisebb csoport még SGLT-2-gátlót is kapott. A kezelést alacsony tirzepatiddózissal (2,5 mg hetente egyszer, szubkután injekcióban) kezdték, és négyhetente emelték az adagot egészen heti 5, 10, illetve 15 mg-ig. A kiinduló HbA<sub>1c</sub>-szint 7,0–10,5% (átlag 8,17%), a testsúly 94,3 kg, a testtömegindex  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> volt.

A testsúly az 52. hétre már a legkisebb heti gyógyszeradag (5 mg) mellett is 8,1%-kal csökkent, és a magasabb gyógyszeradagok mellett ez a redukció tovább erősödött 11,4, illetve 13,9%-ra az 52. hét végére. A degludekkezelés mellett a testsúly 2,7%-kal emelkedett. Más képpen kifejezve a tirzepatidterápia mellett a betegek súlya 7,5–12,9 kg-mal csökkent, a degludekterápia mellett 2,3 kg-mal nőtt ( $p < 0,0001$  mindhárom esetben).

A HbA<sub>1c</sub>-szint a tirzepatidkezelés mellett 1,93–2,20–2,37%-kal csökkent, a degludekkezelés mellett

2. táblázat. A tirzepatid- és a placebokezelés hatása glargin 100 NE/ml inzulinnal kezelt T2DM-es betegeken; eredmények a 40. héten a SURPASS-5 vizsgálatból

Kezelés	n	HbA <sub>1c</sub> -csökkenés	Különbségek a placebóval szemben	HbA <sub>1c</sub> <7,0%	HbA <sub>1c</sub> <5,7%	Testsúly-csökkenés (kg)	Különbségek a placebóval szemben (kg)	Hipoglikémia	Napi inzulin-igény
5 mg tirzepatid	116	2,11%	-1,24 (-1,48...-1,01)*	93,0%	26,1%	-5,40	-7,1 (-8,7...-5,4)*	15,5%	37,6 NE
10 mg tirzepatid	119	2,40%	-1,53 (-1,80...-1,27)*	97,4%	47,8%	-7,50	-9,1 (-10,7...-7,5)*	19,3%	35,7 NE
15 mg tirzepatid	120	2,34%	-1,47 (-1,75...-1,20)*	94,0%	62,4%	-8,80	-10,5 (-12,1...-8,8)*	14,2%	29,4 NE
Placebo	120	0,86%	-	33,9%	2,5%	+1,16	-	12,5%	58,8 NE

\* p<0,001

a csökkenés 1,34% volt (p<0,001). A tirzepatid tehát mind a HbA<sub>1c</sub>-szint, mind a testsúly csökkentése szempontjából szignifikánsan felülmúlta a degludekkezélést.

A legmagasabb gyógyszeradag mellett a 7,0% alatti HbA<sub>1c</sub>-szintet a tirzepatiddal kezelt betegek 92,6%-ában, a degludekkel kezelték 61%-ában érték el (p<0,0001). Az 5,7% alatti szint, ami az American Diabetes Association (ADA) definíciója szerint normális érték, a tirzepatidkezelés mellett a betegek 48,8%-ában fordult elő.<sup>14</sup>

A SURPASS-4 vizsgálatban 14 ország 187 diabéteszcenrumából 2000 beteg vett részt, a T2DM mellett a betegek kifejezett CV kockázattal rendelkeztek.<sup>15</sup> A betegek három csoportja (csoportonként 328–338 beteg) kapott tirzepatidot (heti 5, 10, illetve 15 mg mennyiségben), a negyedik csoport (1000 beteg) glargin (100 NE/ml) kezelésben részesült. A kezelés 52. hetében a kiindulási HbA<sub>1c</sub> 2,43%-kal csökkent a heti 10 mg, és 2,58%-kal a heti 15 mg tirzepatidkezelés mellett, a glarginkezelés során a HbA<sub>1c</sub>-szint csökkenése 1,44% volt. A gasztrointesztinális mellékhatások gyakrabban fordultak elő a tirzepatidkezelés mellett, a hipoglikémia viszont a glargin inzulin adása során volt gyakoribb: 19% vs. 6–9%. A tirzepatidterápia tehát jelentősebb HbA<sub>1c</sub>-szint-csökkenést ért el kevesebb hipoglikémiával.

Mivel a betegek CV szempontból is jelentős kockázattal rendelkeztek, a kezelést folytatják a 104. hétig, a CV halálozás, miokardiális infarktusz, stroke stb. gyakoriságának megállapítása, a tirzepatid és a glargin inzulin hatásának ilyen irányú összevetése céljából. Ez a publikáció 2024-re várható.

A SURPASS-5 tanulmányban a részt vevő betegeket négy csoportra osztották, az egyes csoportokba 116–120 beteg került. A betegek minden csoportban glargin (100 NE/ml) inzulint kaptak, és emellett az első három csoportban heti 5, 10, illetve 15 mg tirzepatid-, a negyedik csoportban placebokezelés folyt összesen 40 héten át. A vizsgálatot 450 beteg fejezte be. A HbA<sub>1c</sub> szintje a 10 és a 15 mg tirzepatiddal kezelt csoportban 2,34–2,40%-kal, a placebóval kezelt csoportban 0,86%-kal csökkent. Az eredményeket a 2. táblázatban tüntettük fel. A tirzepatiddal kezelt csoport minden értéke szignifikánsan csökkent a placebóval elért értékhez képest (p<0,001). A betegek testsúlya 5,4–7,5–8,8 kg-mal csökkent, a placebokezelés mellett 1,6 kg-mal nőtt.

Megjegyezzük még, hogy a tirzepatiddal kezelt csoportokban a betegek 97,4%-a érte el a 40. hétre a HbA<sub>1c</sub> <7,0% szintet, és a napi 15 mg tirzepatidterápia során a betegek 62,4%-ában a HbA<sub>1c</sub> kisebb/egyenlő volt, mint 5,7% (ami normális érték). Mindezzel együtt a napi inzulinigény a tirzepatiddal kezelt betegekben 37,6 NE, 35,7 NE és 29,4 NE, ugyanez a placebót kapó csoportban napi 58,8 NE volt. A szerzők ezt a jelenséget a gyógyszer inzulinrezisztenciát csökkentő hatásával magyarázzák.<sup>16</sup>

## I A SURMOUNT-1 TANULMÁNY

A fentiekben a tirzepatid vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-szintet csökkentő hatását tekintettük át T2DM-es betegekben. Bár

3. táblázat. A nem diabéteszes betegek saját testsúlyának százalékos csökkenése tirzepatid vs. placebokezelés hatására a SURMOUNT-1 vizsgálatban

Kezelés	n	Testsúlycsökkenés			Csípőkírfogat csökkenése (cm)
		5% felett	20% felett	25% felett	
5 mg/hét tirzepatid	630	85,1%	30,0%	15,3%	14,0 (14,9–13,1)
10 mg/hét tirzepatid	636	88,9%	50,1%	32,3%	17,7 (18,7–17,8)
15 mg/hét tirzepatid	630	90,9%	56,7%	36,2%	14,5 (15,9–13,0)
Placebo	643	34,5%	3,1%	1,5%	–

a testsúly csökkenése is jelentős volt, a szakemberek megvizsgálták azt is, hogy nem diabéteszes, de jelentős elhízással és legalább még egy, az elhízással kapcsolatos CV kockázati tényezővel rendelkező betegeken milyen súlycsökkenés érhető el a heti 5, 10, illetve 15 mg tirzepatid adásával 72 hét alatt.

A vizsgálatba összesen 2539 beteget vontak be, az egyes csoportokban 630–643 beteg szerepelt. A betegek hetente egyszer tirzepatidot, vagy a negyedik csoportban placebokezelést kaptak. A testsúly vagy egyéb fontos paraméter változását a 3. táblázatban tüntettük fel.

A betegek kiindulási súlya átlagosan 104 kg, a BMI 38 kg/m<sup>2</sup> volt. A 72 hetes kúra végére a betegek több mint 96%-a 5% felett veszített saját súlyából, de a többség ennél lényegesen többet fogyott: így a tirzepatiddal kezelt betegek 55–63%-a saját súlyának több mint 20%-át és a betegek 35–40%-a súlyának több mint 25%-át adta le a 72 hét alatt.

Nem csak a testsúly, hanem néhány fontos egyéb CV kockázati faktor szintje is redukálódott a 72 hetes kezelés során, így a szisztolés és a diasztolés vérnyomás, az össz- és az LDL-koleszterin, a triglicerid szintje stb. is csökkent.<sup>17</sup> Azt azonban, hogy csökkenésüknek valóban lesznek-e klinikai következményei, csak a 2023–2024-es publikációkban látjuk majd. Az FDA már 2022 májusában befogadta a tirzepatidot mint antidiabetikumot.

## ■ AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A tirzepatid egy új, duális hatású GIP+GLP-1-receptoragonista vegyület. A jelen vizsgálatok alapján a gyógyszer antidiabetikus hatása lényegesen erősebb, mint bármelyik korábbi, „csak” GLP-1-receptoragonista

készítményé. A HbA<sub>1c</sub>-szint csökkentése felülmúlta mind a szemaglutid, mind a degludek és a glargin inzulin hasonló hatását.

Egyúttal a HbA<sub>1c</sub>-szint nagyobb mértékű csökkentése és az igényelt kisebb napi inzulinadag (29,4–37,6 NE/nap vs. 58,8 NE/nap) felvetette azt a lehetőséget is, hogy a tirzepatid csökkenti az inzulinrezisztenciát. Bár ez logikus és kézenfekvő magyarázat lenne, biztosan csak akkor fogadhatjuk el, ha a betegek saját inzulinszintjét is mérve kizárjuk azt a lehetőséget, hogy a tirzepatid olyan mértékben növeli a saját inzulinelválasztást, hogy még kisebb napi exogén inzulinadag mellett is erősebb az antidiabetikus (HbA<sub>1c</sub>-szintet csökkentő) hatás.

Hasonlóan jó eredménnyel zárult a SURMOUNT-1 vizsgálat is. Ebben a tanulmányban diabéteszes betegek nem vettek részt, a jelentősen elhízott betegeknek (BMI kb. 38 kg/m<sup>2</sup>) még (legalább) egy, az elhízással összefüggő eltérésük volt. A 72 hetes tanulmány során a betegek 55–63%-ának súlya több mint 20%-kal, a betegek 35–40%-ának testsúlya pedig több mint 25%-kal csökkent.

Ezt azért is kell hangsúlyoznunk, mert az eredeti testsúlyt 20%-kal meghaladó csökkenést eddig csak sebészi eszközökkel, ún. bariátriai beavatkozással (pl. gyomorszűkítés, Roux-en-Y anastomosis stb.) lehetett elérni – aminek természetesen vannak hátrányos következményei is. Most lehetőség nyílik a nagymértékű súlycsökkenés gyógyszeres kiváltására is. A közlemény azonban arra is felhívja a figyelmet, hogy az ilyen mértékű súlycsökkentéshez a gyógyszert szünet nélkül, folyamatosan szedni kell.

A további vizsgálatok nyilván kiterjednek majd a CV protektív és az egyéb, inzulinrezisztenciával járó hatásokra (pl. zsírmáj, hyperlipidaemia), a veseszövődmények

kialakulására stb.<sup>18</sup> Az első közlemények már hazánkban is megjelentek.<sup>19,20</sup>

Nem szabad megfélekednünk arról, hogy a nagy dózissal (10 és 15 mg hetente) történő kezelés mellett elég sok volt a gasztrointesztinális mellékhatás, ezek a betegek

részben kiestek a tanulmányokból. A további előnyös CV hatások, de a mellékhatások is, részletes statisztikai adatokkal együtt 2023–2024-re lesznek elérhetőek. A gyógyszer a tervek szerint jövőre kerül Európába, így hazai tapasztalatok is leghamarabb a jövő évben várhatók.

## IRODALOMJEGYZÉK

- Gerő L: Inkretinek: a felfedezéstől a gyógyszerig. *Magy Belorv Arch* 2007; 60: 99-107.
- Jermendy Gy, Winkler G: Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. *Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest*, 2009.
- Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al.: Glucagon-like peptide-2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001; 120: 806-815. doi:10.1053/gast.2001.22555
- Schiellerup SP, Skov-Jeppesen K, Rosenkilde MM, et al.: Gut hormones and their effect on bone metabolism. Potential drug therapies in future osteoporosis treatment. *Front Endocrinol* 2021; 10: 75. doi:10.3389/fendo.2019.00075
- Gabe MBN, Skov-Jeppesen K, Gasbjerg LS, et al.: GIP and GLP-2 together improve bone turnover in humans supporting GIPR-GLP-2R co-agonists as future osteoporosis treatment. *Pharmacol Res* 2022; 176: 106058. doi:10.1016/j.phrs.2022.106058
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603287
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2019; 394: 121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Coskun T, Sloop K, Loghin C, et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molecular Metab* 2018; 18: 3-14. doi:10.1016/j.molmet.2018.09.009
- Gerő L: Inkretinek és „twincretin”-ek: a gasztrointesztinális hormonok (GIP, GLP-1, GLP-2) kombinációjának hatásai. *Metabolizmus* 2022; 20: 201-206.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, 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; 398(10295): 143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.: Tirzepatide vs. semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al.: Once-weekly tirzepatide vs. 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; 398(10300): 583-598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al.: Tirzepatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313): 1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
- Dahl D, Onishi Y, Norwood P, 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; 327(6): 534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN and the SURMOUNT investigators: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
- Pirro V, Roth KD, Lin Y, 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; 2: 363-378. doi:10.1210/clinem/dgab722
- Winkler G, Kis JT, Schandl L: Kettős inkretinterápia – új lehetőség a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében. *LAM* 2022; 32: 247-253.
- Gerő L: Tirzepatide reduced significantly the body weight in obese patients. *Curr Res Diabetes Obes J* 2022; 16/1: 555930.