

替尔泊肽在代谢疾病中的研究进展

孙 昊¹, 孙昕晔^{2*}

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院全科医学科, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月13日

摘 要

当前全球代谢性疾病发病率持续攀升, 传统降糖、调脂类药物多为单一靶点干预, 难以同步改善糖脂紊乱、体重异常等多重问题。替尔泊肽作为首个获批的GIP/GLP-1双受体激动剂, 依托胰高糖素样肽-1 (GLP-1)受体与葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体的协同激活效应, 在代谢性疾病治疗中展现出多方面作用。近年来多项临床研究结果显示, 其在2型糖尿病、肥胖症、代谢相关脂肪性肝病、阻塞性睡眠呼吸暂停等代谢相关疾病中, 可实现降糖、减重、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢以及抑制慢性炎症等多重效果。本文系统梳理替尔泊肽的作用机制与临床研究进展, 总结代谢疾病领域探索方向, 为临床合理应用提供参考。

关键词

替尔泊肽, 代谢性疾病, 研究进展, GIP/GLP-1双受体激动剂

Research Progress of Tirzepatide in Metabolic Diseases

Hao Sun¹, Xinyi Sun^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Family Medicine, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 13, 2026

Abstract

The global incidence of metabolic diseases continues to rise. Traditional antidiabetic and lipid-modulating drugs typically target a single pathway, making it difficult to simultaneously address multiple

*通讯作者。

文章引用: 孙昊, 孙昕晔. 替尔泊肽在代谢疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 935-942.

DOI: 10.12677/acm.2026.1672603

issues such as glucose-lipid disorders and abnormal body weight. Tirzepatide, the first approved dual GIP/GLP-1 receptor agonist, exerts broad therapeutic effects in metabolic diseases through the synergistic activation of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptors. Recent clinical studies have shown that tirzepatide can effectively lower blood glucose, promote weight loss, improve insulin resistance, regulate lipid metabolism, and suppress chronic inflammation in conditions including type 2 diabetes, obesity, metabolic-associated fatty liver disease, and obstructive sleep apnea. This article systematically reviews the mechanism of action and clinical research progress of tirzepatide, summarizes key directions in metabolic disease research, and provides insights for its rational clinical application.

Keywords

Tirzepatide, Metabolic Diseases, Research Progress, GIP/GLP-1 Dual Receptor Agonist

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢性疾病(Metabolic Diseases)是以糖脂代谢紊乱及持续低度炎症状态为核心特征的慢性疾病,已成为全球广泛流行的非传染性疾病。疾病谱涵盖 2 型糖尿病、超重与肥胖、代谢相关脂肪性肝病、血脂紊乱及相关心血管病变等。近年来,上述疾病患病率持续升高,影响公众健康,并给全球医疗卫生系统带来经济负担[1]。据国际糖尿病联盟统计,全球成年糖尿病患者已达 5.37 亿,若缺乏有效干预,预计 2030 年将增至 6.43 亿[2]。代谢性疾病之间存在密切病理生理关联,肥胖作为始动因素,可诱发胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、肝脏脂肪异位沉积及血管内皮损伤,最终导致心、脑、肾、肝等多器官功能障碍[3]。

传统代谢疾病药物干预多聚焦单一靶点,如二甲双胍、磺脲类、选择性 GLP-1 受体激动剂及他汀类药物。此类药物可控制单一代谢指标,但对于多重代谢紊乱的综合调控能力有限[4]。人体内天然存在的肠促胰素 GLP-1 与 GIP,在调节胰岛功能、维持能量稳态、调控食欲中枢及抑制炎症反应中存在协同效应,而既往单靶点药物无法充分发挥二者的联合调控价值[5]。

基于上述协同调控的理论基础,研究者尝试通过单一分子同时激活 GIP 和 GLP-1 受体,以弥补单靶点药物的功能短板。替尔泊肽正是在这一思路下经分子结构优化而开发的长效双受体激动剂,实现对 GIP/GLP-1 受体的长效双重激活,每周仅需一次给药[6]。自 2022 年获批以来,其适应症从 2 型糖尿病逐步拓展至肥胖、代谢相关脂肪性肝病等代谢疾病领域,已有多项国际多中心临床试验证实其疗效。2024 年 12 月, FDA 批准其用于治疗合并中重度阻塞性睡眠呼吸暂停的肥胖成人,成为该适应症的首个获批药物[7]。目前,替尔泊肽除在糖尿病领域持续研究外,在心血管疾病、肾病等领域仍在不断探索,本文结合最新临床研究成果展开综述。

2. 替尔泊肽的分子作用机制

替尔泊肽是一种人工合成的长效多肽类药物,能够同时激活人体内两种重要肠促胰素受体——GLP-1 受体与 GIP 受体。想要了解其作用需先明确两种天然激素的生理功能。

2.1. GLP-1 的生理作用

GLP-1 是由小肠远端 L 细胞分泌, GLP-1 受体广泛分布于胰腺 β 细胞、胃肠道、中枢神经系统、心

脏、血管内皮及肾脏等多个组织器官, GLP-1 与受体结合后主要激活 cAMP/PKA 信号通路, 进而调节胰岛素分泌、细胞存活及能量代谢相关基因表达。其降糖作用与血糖水平密切相关, 仅在血糖升高时释放, 以葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放, 从而平稳降低血糖且低血糖风险较低。此外, GLP-1 还可通过中枢神经系统直接抑制肝脏葡萄糖输出, 这一作用独立于胰岛素和胰高血糖素的变化。GLP-1 能够穿越血脑屏障, 作用于下丘脑摄食中枢从而抑制食欲、增强饱腹感, 同时延缓胃排空、促进脂肪分解、减少体内脂肪堆积, 进一步达到减重的效果。从长期效应看, GLP-1 可保护胰腺 β 细胞并延缓胰岛功能的衰退, 还可通过抑制血管炎症、改善内皮功能发挥心血管保护作用[8]。

2.2. GIP 的生理作用

GIP 由十二指肠和空肠上段的 K 细胞分泌, 对血糖具备双向调节作用: 在血糖升高时促进胰岛素分泌, 但在低血糖状态下反而刺激胰高血糖素释放, 防止血糖过低, 维持血糖的动态稳定[5][9]。在脂代谢调节层面: GIP 受体在全身脂肪中广泛分布, GIP 能够有效地将膳食脂肪导向脂肪组织进行储存[10]。GIP 对脂肪分解具有双重调节作用: 在空腹/低胰岛素状态下, GIP 直接刺激脂肪分解, 释放游离脂肪酸(FFA)和甘油。在餐后/高胰岛素状态下, GIP 可使 FFA 释放减少 25%、促进脂质再脂化, 同时脂解产生的甘油水平升高 22%, 两者净效应倾向于脂质储存[11][12]。GIP 同样能促进 β 细胞存活与增殖, 增强胰岛素分泌能力[9], 并能抑制胃酸分泌、维持肠道黏膜完整性[5]。

2.3. 双受体协同作用机制

双靶点协同作用表现为: 血糖调控方面, GLP-1 以葡萄糖依赖性降糖, GIP 增强胰岛素分泌并降低低血糖发生风险 [6]; 体重与脂代谢调节方面, GLP-1 抑制食欲、促进脂肪分解, GIP 调节脂肪分布、减少异位沉积, 临床减重幅度可达 20%以上[11]; 胰岛保护方面, 双受体协同促进 β 细胞增殖、抑制凋亡, 延缓糖尿病的进展[9]。从分子结构看, 替尔泊肽通过将 GIP 序列中的特定氨基酸替换为 GLP-1 类似物的结构单元, 实现了对两种受体的均衡高亲和力和激活, 其体外 cAMP 募集效能接近天然激素水平, 这为其每周一次给药的长效特性提供了结构基础[8]。

3. 替尔泊肽在代谢疾病中的临床研究进展

3.1. 2 型糖尿病及特殊人群应用

替尔泊肽在 2 型糖尿病治疗中表现出良好的降糖效果与安全性。SURPASS 系列 III 期临床试验结果证实, 无论单独使用替尔泊肽还是与其他降糖药物联用, 均可使糖化血红蛋白(HbA1c)下降 2.07%~2.4%, 降糖效果优于司美格鲁肽、磺脲类药物及基础胰岛素, 同时可降低患者体重[6][7]。这种强效降糖作用不仅体现在 HbA1c 的绝对值下降上, 还反映在血糖变异度的改善和全天血糖曲线的平滑化, 后者对于延缓血管并发症的发生具有独立于 HbA1c 的临床意义。针对东亚人群及中国患者中开展的 SURPASS 系列亚组分析与 SURPASS-CN-INS 研究, 均验证了该药物在亚裔人群中具备良好的疗效与安全性[13][14]。

SURPASS-2 研究事后分析显示, 应用替尔泊肽 15 mg 治疗 52 周后, 27.1% 的患者达到 HbA1c < 5.7% 的临床缓解标准。这一比例的达成提示部分 2 型糖尿病患者在接受替尔泊肽治疗后有可能实现接近正常血糖的代谢状态, 尽管“缓解”的持久性仍需长期随访确认[6]。安全性方面, 替尔泊肽低血糖发生率较低, 单药或联合二甲双胍时约为 0.6%; 与磺脲类或胰岛素联用时, 适当减少联用药物剂量可有效降低低血糖风险[6]。

在特殊人群应用方面, 现有数据为临床实践提供了重要参考。老年患者使用替尔泊肽时, 胃肠道不良反应(恶心、呕吐、腹泻等)发生率略高于年轻人群, 但多数为轻至中度且可耐受。通过采用“低剂量起

始、缓慢剂量滴定”的策略,可有效提高耐受性。在肾功能不全患者中,药代动力学研究显示,轻中度肾功能不全($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)的患者无需调整剂量,可安全使用;但重度肾功能不全($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)及终末期肾病患者的用药数据尚不充分,需谨慎使用并密切监测。

3.2. 肥胖与代谢综合征

SURMOUNT-1 研究纳入 2539 例肥胖受试者,72 周治疗后,替尔泊肽 15 mg 组平均减重 22.8%,90.6% 的患者减重幅度 $\geq 15\%$,效果显著优于司美格鲁肽[15]。从减重过程的特征来看,应用替尔泊肽后的体重下降在前 24 周最为迅速,随后进入平台维持期,这种模式与 GLP-1 和 GIP 双受体协同调控食欲中枢及外周能量代谢的机制相吻合。SURMOUNT-2 研究显示,替尔泊肽可同步改善血压、血脂及血糖等多项代谢指标,15 mg 剂量组代谢综合征缓解率可达 72%。对于合并 2 型糖尿病的肥胖患者,15 mg 剂量组治疗 72 周可使 HbA1c 下降约 1.8%,体重下降约 15.7% [16]。中国 SURMOUNT-CN 研究显示,52 周治疗后受试者平均减重 13.6%~17.5%,腰围减少(10 mg 组减少 11.4 cm,15 mg 组减少 14.5 cm),内脏脂肪面积下降,代谢紊乱得到改善[17]。针对早发性肥胖人群的亚组分析显示,25 岁前发病者基线 BMI 更高、腹型肥胖更明显,替尔泊肽治疗后减重幅度、腰围改善及甘油三酯下降程度与晚发性肥胖人群相近[18]。尽管早发性肥胖患者的胃肠道不良事件发生率略高,但因不良事件停药的比例与晚发性患者无显著差异,提示该人群同样可安全获益[18]。

3.3. 血脂异常

替尔泊肽可调节血脂谱,降低甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇,并减少致动脉粥样硬化的小而密低密度脂蛋白胆固醇。SURMOUNT-1 的动态血压监测子研究显示,在肥胖患者中,替尔泊肽 15 mg 治疗 36 周后,收缩压平均降低 8.0 mmHg,并可改善多项心血管风险生物标志物。同时,还可使总胆固醇降低 8.4%、甘油三酯降低 21%、低密度脂蛋白胆固醇降低 12.4%、极低密度脂蛋白胆固醇降低 19.8%、高密度脂蛋白胆固醇升高 7.5%。这也充分体现了替尔泊肽的降脂效果[15]。

3.4. 替尔泊肽的心肾保护作用

在肾脏保护方面,SURPASS-4 事后分析结果显示,替尔泊肽可降低尿白蛋白/肌酐比值(UACR),并延缓估算肾小球滤过率(eGFR)的下降速度。值得注意的是,UACR 的下降幅度在治疗早期(12~24 周)即已显现,且独立于血糖和血压的改善,提示该药物可能直接作用于肾脏的 GLP-1 和 GIP 受体发挥抗炎及抗纤维化效应[19]。SURPASS-CVOT 探索性分析提示,相较于度拉糖肽,替尔泊肽可使复合肾脏终点事件(包括 eGFR 持续下降 $\geq 40\%$ 、终末期肾病或肾性死亡)风险降低约 21% [20]。

在心血管结局方面,SURPASS-CVOT 研究纳入 13,299 例合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者,头对头比较替尔泊肽与度拉糖肽。结果显示替尔泊肽达到心血管非劣效终点,主要不良心血管事件(MACE)风险较度拉糖肽降低约 6% ($\text{HR} = 0.94$)。上述结果提示其存在潜在心血管保护趋势,但长期临床获益仍需更长时间的随访研究验证[20]。

3.5. 代谢相关脂肪性肝病

代谢相关脂肪性肝病(MASLD,原非酒精性脂肪性肝病)长期缺乏获批的治疗药物。替尔泊肽 II 期临床试验结果显示,经替尔泊肽治疗后可降低肝脏脂肪含量,改善 ALT、AST 等肝功能指标,并提高代谢相关脂肪性肝炎(MASH)缓解率,同时延缓肝纤维化进展。对合并肥胖或 2 型糖尿病的患者治疗获益更为突出。其作用机制包括改善全身胰岛素抵抗、抑制肝脏脂质合成、减轻肝脏炎症并阻断纤维化

进程[21]。

3.6. 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)

替尔泊肽可通过减少上气道周围脂肪沉积、增强气道肌肉张力、减轻局部炎症,从而改善肥胖合并中重度 OSA 患者的呼吸功能。SURMOUNT-OSAIII 期研究显示,治疗 52 周后,在不合并气道正压通气治疗的试验中,替尔泊肽组呼吸暂停低通气指数(AHI)较基线平均下降 27.5 次/小时(95%CI, 21.2~29.3),降幅约为 49.3%。在同时接受正压通气治疗的试验中,AHI 下降幅度更为明显。此外,OSA 患者日间嗜睡评分和生活质量问卷评分的改善也达到了具有临床意义的阈值。现有研究进一步系统总结了替尔泊肽改善 OSA 的多重机制,包括减轻上气道脂肪沉积、改善气道神经肌肉功能及降低全身炎症反应,并强调了其作为肥胖相关 OSA 综合管理策略的潜在价值[22] [23]。该适应症已于 2024 年 12 月获得 FDA 批准[7],目前国内需要开展本土人群相关研究,明确适宜用药剂量与长期疗效,推动该药物在国内临床的规范化应用。

4. 临床应用的现实挑战

尽管替尔泊肽在多项临床试验中表现出卓越的疗效,但在临床广泛应用中仍面临一系列现实挑战,需要临床医生和患者共同应对。

4.1. 不良反应及管理策略

胃肠道不良反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘等)是最常见的不良事件,主要发生在剂量递增期和初始治疗阶段。在 SURMOUNT-1 研究中,胃肠道不良事件发生率约为 60%~70%,但多数为轻至中度,因不良事件导致的停药率约为 6%~8% [15]。管理策略包括:(1) 采用“起始低、滴定慢”原则,从 2.5 mg 起始,每 4 周增加 2.5 mg;(2) 指导患者随餐或餐后给药,避免高脂饮食;(3) 对恶心明显者可短期使用止吐药(如甲氧氯普胺);(4) 确保充分饮水以预防脱水。严重胃肠道反应(如顽固性呕吐、剧烈腹痛)需警惕胰腺炎可能,应立即停药并评估。

4.2. 长期安全性争议

尽管目前已获批使用,但替尔泊肽的某些长期安全性信号仍存在争议。一是甲状腺 C 细胞肿瘤风险:在临床前啮齿类动物模型中观察到剂量依赖性的甲状腺 C 细胞肿瘤,但在人类中是否具有临床相关性尚不明确。现有指南仍建议避免用于有甲状腺髓样癌个人或家族史的患者[7]。二是急性胰腺炎风险:临床试验中报告了少数急性胰腺炎病例,尽管与对照组无显著差异,但临床仍需警惕。三是胆囊相关事件(胆石症、胆囊炎)发生率略升高,可能与快速减重相关。四是关于心血管获益的确定性: SURPASS-CVOT 研究虽显示非劣效及潜在优效趋势,但随访时间相对较短,需要更长期的研究确证其对硬终点(心血管死亡、心肌梗死、卒中)的获益[20]。

4.3. 停药后体重反弹与长期维持

与所有抗肥胖药物类似,停用替尔泊肽后体重反弹是必然面临的挑战。临床观察提示,停药后一年内患者可恢复减重总量的 50%以上,伴随血压、血糖等代谢指标的重新恶化。反弹机制包括食欲抑制的解除、胃肠道适应性的恢复以及能量补偿性储存增强。应对策略包括:(1) 强调生活方式干预(饮食 + 运动)作为基础治疗贯穿始终;(2) 探索长期维持剂量或减量给药方案;(3) 对部分患者可考虑“药物假期”或转换为其他作用机制的药物联合治疗。体重管理的慢病化理念要求将替尔泊肽视为长期治疗工具而非短期解决方案。

5. 替尔泊肽在代谢性疾病中的研究新方向

5.1. 糖尿病方向

在个体化用药方面, 替尔泊肽疗效存在个体差异。病程较短(≤ 6 年)、空腹 C 肽水平较高(≥ 1.0 ng/mL)、合并肥胖及胰岛素抵抗的患者获益更明显; 病程长、胰岛功能差或体型偏瘦者疗效相对有限[7]。这种差异主要源于患者残余 β 细胞功能储备的不同: 替尔泊肽的促胰岛素分泌作用依赖于可被激活的 β 细胞, 当病程延长导致 β 细胞不可逆减少时, 即使双受体协同刺激也难以充分起效。因此早期识别适宜人群并尽早干预是优化治疗获益的关键策略[7]。当前研究正结合基因组学、代谢组学及临床表型构建疗效预测模型, 以实现分型治疗[4] [7]。

5.2. 肥胖与代谢综合征方向

现阶段针对替尔泊肽在肥胖领域的研究重点, 已从单纯观察短期减重效果, 逐步转向探究停药后体重反弹机制、内脏脂肪特异性调控、中枢食欲调节通路等方向。同时, 真实世界用药依从性、长期体重维持方案、不良反应长期管理均是肥胖慢病化管理中需要重点探索的内容[15] [16]。

5.3. 代谢相关脂肪性肝病方向

未来研究重点围绕替尔泊肽对肝纤维化逆转的剂量-效应关系及分子机制, 基于 SYNERGY-NASH 试验的 II 期结果进一步开展长期安全性及有效性研究, 评估药物对肝硬化失代偿、肝细胞癌等肝脏终点事件的影响, 并优化获益人群的筛选策略[21]。

5.4. 心血管疾病方向

替尔泊肽在射血分数保留心力衰竭(HFpEF)合并肥胖患者中展现出潜在价值。SUMMIT 临床试验证实, 替尔泊肽可通过减轻容量负荷、抑制全身炎症来降低患者心血管死亡及心衰再住院风险[24] [25]。SURPASS-CVOT 研究提示替尔泊肽较度拉糖肽有一定心血管保护趋势; 真实世界研究显示其可降低肥胖糖尿病合并缺血性心脏病患者的心血管事件风险。后续可围绕缺血性心脏病、高血压等疾病展开相关研究, 进一步明确替尔泊肽的心肾保护价值[20] [26]。

6. 总结

替尔泊肽作为首个获批的 GIP/GLP-1 双受体激动剂, 通过协同作用机制, 在 2 型糖尿病、肥胖、代谢相关脂肪性肝病、阻塞性睡眠呼吸暂停等代谢疾病中展现出降糖、减重、改善胰岛素抵抗、调节血脂、抑制慢性炎症等效果, 并对血压、血脂及靶器官(心、肾、肝)保护方面展现出良好应用潜力。目前已有多个适应症获得国际药监机构批准。该药物现仍存在超长期真实世界安全数据不足、特殊人群大样本用药证据欠缺以及国内真实世界研究开展较少等问题。未来应聚焦个体化治疗策略、联合用药方案、新适应症拓展以及真实世界证据积累, 进一步推动替尔泊肽在代谢疾病综合管理中的规范化应用。

参考文献

- [1] Ong, K.L., Stafford, L.K., McLaughlin, S.A., Boyko, E.J., Vollset, S.E., Smith, A.E., *et al.* (2023) Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **402**, 203-234. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01301-6)
- [2] Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation.
- [3] Smyth, S. and Heron, A. (2006) Diabetes and Obesity: The Twin Epidemics. *Nature Medicine*, **12**, 75-80. <https://doi.org/10.1038/nm0106-75>
- [4] ElSayed, N.A., Aleppo, G., Bannuru, R.R., Bruemmer, D., Collins, B.S., Ekhlaspour, L., *et al.* (2023) 9. Pharmacologic

- Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes*—2024. *Diabetes Care*, **47**, S158-S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-s009>
- [5] Nauck, M.A. and Meier, J.J. (2019) GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather than Monozygotic Twins within the Incretin Family. *Diabetes*, **68**, 897-900. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0005>
 - [6] Frías, J.P., Davies, M.J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F.C., Fernández Landó, L., Bergman, B.K., *et al.* (2021) Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **385**, 503-515. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519>
 - [7] Rosenstock, J., Wysham, C., Frías, J.P., Kaneko, S., Lee, C.J., Fernández Landó, L., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of a Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-1): A Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 143-155. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01324-6)
 - [8] Coskun, T., Sloop, K.W., Loghin, C., Alsina-Fernandez, J., Urva, S., Bokvist, K.B., *et al.* (2018) 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 Metabolism*, **18**, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009>
 - [9] Vogt, É.L. and Kowaltowski, A.J. (2026) GLP-1, Pancreatic β -Cells, and Insulin Secretion: What We Know and Where We Need to Go. *Diabetes*, **75**, 403-413. <https://doi.org/10.2337/db25-0695>
 - [10] Widenmaier, S.B., Kim, S.J., Yang, G.K., De Los Reyes, T., Nian, C., Asadi, A., *et al.* (2010) A GIP Receptor agonist Exhibits β -Cell Anti-Apoptotic Actions in Rat Models of Diabetes Resulting in Improved β -Cell Function and Glycemic Control. *PLOS ONE*, **5**, e9590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009590>
 - [11] Asmar, M., Simonsen, L., Madsbad, S., Stallknecht, B., Holst, J.J. and Bülow, J. (2010) Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide May Enhance Fatty Acid Re-Esterification in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in Lean Humans. *Diabetes*, **59**, 2160-2163. <https://doi.org/10.2337/db10-0098>
 - [12] Getty-Kaushik, L., Song, D.H., Boylan, M.O., Corkey, B.E. and Wolfe, M.M. (2006) Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Modulates Adipocyte Lipolysis and Reesterification. *Obesity*, **14**, 1124-1131. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.129>
 - [13] Guo, L., Dong, X., Ma, J., Liu, M., Lu, Y., Wang, H., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Tirzepatide Added to Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in China (SURPASS-CN-INS): A Double-Blind, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **13**, 1015-1029. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(25\)00248-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(25)00248-7)
 - [14] Kiyosue, A., Dunn, J.P., Cui, X., Hickey, A., Hirase, T., Imaoka, T., *et al.* (2023) Safety and Efficacy Analyses across Age and Body Mass Index Subgroups in East Asian Participants with Type 2 Diabetes in the Phase 3 Tirzepatide Studies (SURPASS Programme). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **25**, 1056-1067. <https://doi.org/10.1111/dom.14952>
 - [15] Jastreboff, A.M., Aronne, L.J., Ahmad, N.N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., *et al.* (2022) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*, **387**, 205-216. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038>
 - [16] Garvey, W.T., Frias, J.P., Jastreboff, A.M., le Roux, C.W., Sattar, N., Aizenberg, D., Mao, H., Zhang, S., Ahmad, N.N., Bunck, M.C., Benabbad, I. and Zhang, X.M. (2023) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity in People with Type 2 Diabetes (SURMOUNT-2): A Double-Blind, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 613-626.
 - [17] Zhao, L., Cheng, Z., Lu, Y., Liu, M., Chen, H., Zhang, M., *et al.* (2024) Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults with Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **332**, 551-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.9217>
 - [18] Gourgari, E., Srivastava, G., Kelly, A.S., Mojdami, D., Cao, D., Murphy, M.A., *et al.* (2025) Early-Onset Obesity and Tirzepatide Treatment: A Post Hoc Analysis of the surmount Clinical Trials. *Obesity*, **33**, 1668-1679. <https://doi.org/10.1002/oby.24348>
 - [19] Del Prato, S., Kahn, S.E., Pavo, I., Weerakkody, G.J., Yang, Z., Doupis, J., Aizenberg, D., Wynne, A.G., *et al.* (2021) Tirzepatide versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes and Increased Cardio-Vascular Risk (SURPASS-4): A Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 1811-1824.
 - [20] Nicholls, S.J., Pavo, I., Bhatt, D.L., Buse, J.B., Del Prato, S., Kahn, S.E., *et al.* (2025) Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **393**, 2409-2420. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2505928>
 - [21] Loomba, R., Hartman, M.L., Lawitz, E.J., Vuppalandhi, R., Boursier, J., Bugianesi, E., *et al.* (2024) Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **391**, 299-310. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2401943>
 - [22] Malhotra, A., Grunstein, R.R., Fietze, I., Weaver, T.E., Redline, S., Azarbarzin, A., *et al.* (2024) Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1193-1205. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2404881>

-
- [23] Noreña, J.A., Akcan, T. and Desai, D. (2026) Beyond Weight Loss: Tirzepatide as a Dual GIP/GLP-1 Receptor agonist for Obstructive Sleep Apnea. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **33**, 108-114. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000949>
- [24] Packer, M., Zile, M.R., Kramer, C.M., Baum, S.J., Litwin, S.E., Menon, V., *et al.* (2025) Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **392**, 427-437. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2410027>
- [25] Borlaug, B.A., Zile, M.R., Kramer, C.M., Baum, S.J., Hurt, K., Litwin, S.E., *et al.* (2025) Effects of Tirzepatide on Circulatory Overload and End-Organ Damage in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity: A Secondary Analysis of the SUMMIT Trial. *Nature Medicine*, **31**, 544-551. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03374-z>
- [26] Dani, S.S., Makwana, B., Khadke, S., Kumar, A., Jhund, P., Nasir, K., *et al.* (2025) An Observational Study of Cardiovascular Outcomes of Tirzepatide vs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *JACC: Advances*, **4**, Article 101740. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101740>