


ASSOCIAÇÃO NEUROENDÓCRINA DA TIRZEPATIDA: IMPLICAÇÕES NA HOMEOSTASE ENERGÉTICA E REGULAÇÃO HIPOTALÂMICA**NEUROENDOCRINE ASSOCIATION OF TIRZEPATIDE: IMPLICATIONS FOR ENERGY HOMEOSTASIS AND HYPOTHALAMIC REGULATION** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.049-045>**Kevyn Ravagnani Duarte Silveira**

Médico pela Universidade de Buenos Aires – UBA

E-mail: KE.silveira13@gmail.com

Mariana de Araujo Bento Ribeiro

Médica, cursando Psiquiatria – Faculdade de Medicina Santo Amaro (UNISA)

E-mail: dramarianabribeiro@outlook.com

Lucas Manrique Rodrigues

Médico pela Universidade Federal de Goiás

E-mail: Lucas-manrique@hotmail.com

Daniela Rego Siqueira

Médica pela Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE

Carlinna Leslie Rocha Soria

Medicina pela UDABOL

E-mail: carlaserena@hotmail.com

RESUMO

A tirzepatida representa um avanço farmacológico relevante no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 devido à sua ação dual como agonista dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Além dos efeitos pancreáticos clássicos relacionados à secreção de insulina e redução glicêmica, evidências recentes demonstram importante atuação neuroendócrina central, especialmente sobre circuitos hipotalâmicos envolvidos na homeostase energética. Este artigo revisa os mecanismos neurobiológicos associados à tirzepatida, enfatizando sua interação com o eixo intestino-cérebro, modulação de neurônios orexigênicos e anorexigênicos, influência sobre vias dopaminérgicas hedônicas e impacto na regulação metabólica sistêmica. Discute-se ainda o papel do hipotálamo arqueado, núcleo paraventricular e tronco encefálico na mediação dos efeitos anorexígenos e metabólicos da droga. Embora os resultados clínicos demonstrem perdas ponderais superiores às observadas com agonistas isolados do GLP-1, persistem lacunas relacionadas aos mecanismos centrais exatos da coativação GIP/GLP-1. A compreensão aprofundada dessas vias poderá ampliar aplicações terapêuticas futuras em doenças metabólicas e neuroendócrinas.

Palavras-chave: Tirzepatida; GLP-1; GIP; Hipotálamo; Homeostase energética; Neuroendocrinologia; Obesidade.

ABSTRACT

Tirzepatide represents a significant pharmacological advance in the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus due to its dual action as an agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. In addition to the classic pancreatic effects related to insulin secretion and glycemic reduction, recent evidence demonstrates important central neuroendocrine activity, especially on hypothalamic circuits involved in energy homeostasis. This article reviews the neurobiological mechanisms associated with tirzepatide, emphasizing its interaction with the gut-brain axis, modulation of orexigenic and anorexigenic neurons, influence on hedonic dopaminergic pathways, and impact on systemic metabolic regulation. The role of the arcuate hypothalamus, paraventricular nucleus, and brainstem in mediating the anorexigenic and metabolic effects of the drug is also discussed. Although clinical results demonstrate greater weight loss than that observed with isolated GLP-1 agonists, gaps remain regarding the exact central mechanisms of GIP/GLP-1 coactivation. A deeper understanding of these pathways may broaden future therapeutic applications in metabolic and neuroendocrine diseases.

Keywords: Tirzepatide; GLP-1; GIP; Hypothalamus; Energy homeostasis; Neuroendocrinology; Obesity.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente reconhecida como uma doença crônica, complexa e multifatorial, caracterizada por importantes alterações neuroendócrinas, metabólicas e inflamatórias que comprometem os mecanismos fisiológicos de regulação do balanço energético. Sua fisiopatologia transcende o conceito simplificado de desequilíbrio entre ingestão e gasto calórico, envolvendo profunda disfunção dos sistemas centrais responsáveis pelo controle da fome, saciedade, termogênese e comportamento alimentar. Nesse contexto, o sistema nervoso central, especialmente o hipotálamo, exerce papel fundamental na integração de sinais periféricos hormonais, estímulos vagais aferentes e vias neuroquímicas associadas à homeostase energética.

O controle do metabolismo energético depende da interação dinâmica entre hormônios intestinais, adipocinas e neurotransmissores que atuam sobre circuitos hipotalâmicos específicos, incluindo os neurônios orexigênicos produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao Agouti (AgRP), bem como os neurônios anorexigênicos produtores de pró-opiomelanocortina (POMC). Alterações nesses sistemas favorecem resistência central à leptina e à insulina, hiperfagia compensatória e redução adaptativa do gasto energético, fenômenos frequentemente observados em indivíduos obesos.

Paralelamente, avanços recentes na compreensão do eixo intestino-cérebro impulsionaram o desenvolvimento de terapias incretínicas capazes de atuar simultaneamente em mecanismos metabólicos periféricos e centrais. Entre essas terapias, destaca-se a tirzepatida, primeiro agonista dual dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) aprovado para uso clínico. Estudos clínicos demonstraram que a tirzepatida promove redução ponderal expressiva, melhora significativa da resistência insulínica e controle glicêmico sustentado, apresentando resultados superiores aos observados com agonistas isolados do GLP-1.

Entretanto, os efeitos da tirzepatida parecem extrapolar substancialmente o pâncreas endócrino e os mecanismos glicometabólicos tradicionais. Evidências experimentais e clínicas recentes sugerem que parte relevante de sua eficácia decorre da modulação de circuitos neuroendócrinos centrais relacionados à saciedade, recompensa alimentar e adaptação metabólica. A ativação combinada dos receptores GIP e GLP-1 parece influenciar diretamente regiões hipotalâmicas, núcleos do tronco encefálico e vias dopaminérgicas mesolímbicas envolvidas no comportamento alimentar hedônico e compulsivo.

Além disso, a crescente compreensão da obesidade como enfermidade neuroregulatória tem ampliado o interesse científico sobre os efeitos centrais dos agonistas incretínicos. A hipótese de que tais fármacos possam atuar na redefinição do chamado “set point” hipotalâmico do peso corporal representa uma das perspectivas mais relevantes da endocrinologia metabólica contemporânea. Nesse cenário, compreender as interações neuroendócrinas associadas à tirzepatida torna-se essencial não apenas para elucidar seus mecanismos terapêuticos, mas também para ampliar o entendimento fisiopatológico da homeostase energética humana.

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo revisar os principais mecanismos neuroendócrinos associados à tirzepatida, enfatizando suas implicações na regulação hipotalâmica, no eixo intestino-cérebro e nos processos envolvidos no controle da homeostase energética

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, com o objetivo de analisar a associação neuroendócrina da tirzepatida e suas implicações na homeostase energética e na regulação hipotalâmica. A busca bibliográfica foi realizada em janeiro de 2026 nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, além de outras fontes científicas relacionadas ao tema, considerando publicações dos últimos 15 anos.

Foram utilizados, de forma isolada ou combinada, os seguintes descritores: tirzepatida, GLP-1, GIP, hipotálamo, homeostase energética, neuroendocrinologia e obesidade.

Incluíram-se artigos que apresentavam os descritores no título, nas palavras-chave ou no resumo, com relação direta ao tema proposto. Excluíram-se publicações duplicadas, estudos que não atenderam aos

critérios de inclusão, além de dissertações e teses.

Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para triagem dos estudos. Posteriormente, foram selecionados 10 artigos para leitura completa e análise detalhada. Os estudos incluídos foram organizados conforme características metodológicas, aspectos de amostragem, fundamentação teórica, ano de publicação e idioma.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 BASES NEUROENDÓCRINAS DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA

A homeostase energética é regulada predominantemente pelo hipotálamo, estrutura central responsável pela integração de sinais hormonais, neurais e metabólicos relacionados ao estado nutricional do organismo. Esse controle ocorre por meio da interação entre estímulos periféricos provenientes do trato gastrointestinal, tecido adiposo, pâncreas endócrino e sistema nervoso autônomo, permitindo a modulação da ingestão alimentar, do gasto energético e do metabolismo sistêmico.

Diversos hormônios participam desse processo regulatório, incluindo leptina, insulina, grelina, GLP-1 e GIP, que atuam sobre circuitos hipotalâmicos específicos capazes de desencadear respostas orexigênicas ou anorexigênicas. Além do controle homeostático da fome e saciedade, o hipotálamo também participa da regulação neuroendócrina do metabolismo glicídico, da termogênese, do eixo hipotálamo-hipófise e das adaptações metabólicas associadas ao jejum e à obesidade.

Entre os principais núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação energética destacam-se:

- Núcleo arqueado (ARC);
- Núcleo paraventricular (PVN);
- Núcleo ventromedial (VMH);
- Hipotálamo lateral (LH).

O núcleo arqueado exerce papel central nesse sistema regulatório, funcionando como principal centro integrador de sinais metabólicos periféricos devido à sua proximidade com regiões mais permeáveis da barreira hematoencefálica. Nesse núcleo localizam-se duas populações neuronais funcionalmente opostas e fundamentais para o controle do balanço energético: os neurônios orexigênicos, produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao Agouti (AgRP), responsáveis pela estimulação da fome e conservação energética; e os neurônios anorexigênicos, produtores de pró-opiomelanocortina (POMC) e CART, associados à promoção da saciedade e aumento do gasto energético.

A interação entre essas vias neuronais permite o ajuste contínuo do metabolismo energético conforme as necessidades fisiológicas do organismo. Alterações nesse sistema, especialmente resistência central à leptina e à insulina, estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento da obesidade, hiperfagia

crônica e disfunções metabólicas associadas.

3.1.1 Neurônios orexigênicos

Os neurônios orexigênicos localizados no núcleo arqueado do hipotálamo produzem principalmente o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao Agouti (AgRP), neuropeptídeos diretamente envolvidos na estimulação do comportamento alimentar e na manutenção do balanço energético positivo. Essas vias neuronais são ativadas sobretudo em situações de jejum, déficit calórico ou redução das reservas energéticas corporais.

O NPY é considerado um dos mais potentes estimuladores centrais da ingestão alimentar, promovendo aumento do apetite, preferência por alimentos hipercalóricos e redução do gasto energético. Paralelamente, o AgRP atua como antagonista dos receptores melanocortinérgicos, especialmente MC3R e MC4R, inibindo sinais anorexigênicos mediados pela pró-opiomelanocortina (POMC) e favorecendo a manutenção da fome.

A ativação desses neurônios desencadeia respostas fisiológicas voltadas à preservação energética, incluindo: estímulo da fome e da ingestão alimentar; aumento da motivação para busca de alimento; redução do gasto energético basal; diminuição da termogênese; estímulo ao armazenamento de gordura corporal.

Além disso, esses neurônios estabelecem conexões com outras regiões hipotalâmicas e áreas mesolímbicas relacionadas ao sistema de recompensa, influenciando não apenas a fome homeostática, mas também aspectos hedônicos e compulsivos do comportamento alimentar. Em indivíduos obesos, observa-se frequentemente hiperatividade dessas vias orexigênicas associada à resistência central à leptina e à insulina, contribuindo para hiperfagia persistente e dificuldade de manutenção da perda ponderal.

3.1.2 Neurônios anorexigênicos

Os neurônios anorexigênicos do núcleo arqueado do hipotálamo expressam predominantemente pró-opiomelanocortina (POMC) e o peptídeo CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript), desempenhando papel fundamental na regulação negativa da ingestão alimentar e no controle da homeostase energética.

Essas vias neuronais são estimuladas por sinais periféricos relacionados à suficiência energética, especialmente leptina, insulina e hormônios incretínicos, atuando como importantes mediadores centrais da saciedade.

A clivagem da POMC origina diversos peptídeos biologicamente ativos, incluindo o hormônio estimulador de melanócitos alfa (α -MSH), responsável pela ativação dos receptores melanocortinérgicos MC3R e MC4R em diferentes regiões hipotalâmicas. Essa ativação desencadeia respostas anorexigênicas associadas à redução da ingestão calórica e aumento do gasto energético. Paralelamente, o CART exerce

ação inibitória sobre circuitos orexigênicos, modulando o comportamento alimentar e contribuindo para o equilíbrio metabólico.

A ativação dessas vias promove múltiplos efeitos fisiológicos, entre os quais destacam-se: indução da saciedade, redução do apetite e da ingestão alimentar; aumento do gasto energético basal; estimulação da termogênese; modulação do metabolismo glicídico e lipídico.

Além da regulação homeostática da fome, os neurônios POMC/CART também participam da integração neuroendócrina entre o hipotálamo, tronco encefálico e sistema límbico, influenciando aspectos comportamentais e hedônicos relacionados à alimentação.

Na obesidade, observa-se frequentemente disfunção dessas vias anorexigênicas decorrente de resistência hipotalâmica aos sinais periféricos de saciedade, principalmente leptina e insulina. Esse fenômeno compromete a capacidade do sistema nervoso central em reconhecer adequadamente o estado de suficiência energética, favorecendo hiperfagia crônica, redução compensatória do gasto energético e manutenção do excesso de peso corporal. Além disso, processos inflamatórios hipotalâmicos, estresse oxidativo e alterações na sinalização neuroendócrina parecem contribuir para a perpetuação dessa disfunção metabólica.

3.2 FISIOLOGIA INCRETÍNICA E EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Os hormônios incretínicos constituem importantes mediadores da comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, desempenhando papel essencial na regulação da homeostase energética e do metabolismo glicídico. Sua secreção ocorre em resposta à ingestão alimentar, especialmente após consumo de carboidratos e lipídios, promovendo respostas neuroendócrinas integradas voltadas ao controle metabólico pós-prandial.

Entre os principais hormônios incretínicos destacam-se o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), secretado predominantemente pelas células L localizadas no íleo distal e cólon; o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), produzido pelas células K presentes principalmente no duodeno e jejuno proximal.

Inicialmente reconhecidos por seus efeitos pancreáticos, especialmente na potencialização da secreção de insulina dependente da glicose, os hormônios incretínicos passaram a ser compreendidos como componentes fundamentais do eixo intestino-cérebro. Esse sistema integra sinais neurais, hormonais e autonômicos responsáveis pelo controle da fome, saciedade, comportamento alimentar e gasto energético.

O GLP-1 exerce ampla atuação periférica e central por meio da ligação ao receptor GLP-1R, distribuído em diversas estruturas envolvidas na regulação metabólica.

Seus receptores encontram-se expressos em regiões estratégicas do sistema nervoso central, incluindo: hipotálamo; núcleo do trato solitário e outras regiões do tronco encefálico; fibras aferentes do nervo vago, áreas

mesolímbicas associadas ao sistema de recompensa alimentar.

A ativação do GLP-1R desencadeia respostas neuroendócrinas complexas relacionadas ao controle da ingestão alimentar e metabolismo energético. Entre seus principais efeitos fisiológicos destacam-se: lentificação do esvaziamento gástrico; aumento da sensação de plenitude pós-prandial; indução da saciedade; redução da ingestão calórica; modulação do comportamento alimentar hedônico; estímulo à secreção de insulina dependente da glicose; supressão da secreção de glucagon; melhora da sensibilidade insulínica e do metabolismo glicídico.

Além disso, evidências recentes sugerem que o GLP-1 também influencia circuitos dopaminérgicos relacionados à recompensa alimentar, contribuindo para redução do impulso alimentar compulsivo e do consumo de alimentos altamente palatáveis

O GIP foi historicamente considerado um hormônio predominantemente pancreático, associado principalmente à estimulação da secreção de insulina. Entretanto, estudos mais recentes demonstraram que o receptor do GIP (GIPR) apresenta distribuição significativa em estruturas do sistema nervoso central, especialmente no hipotálamo e no tronco encefálico.

A ativação do GIPR parece participar da modulação do metabolismo energético por mecanismos ainda não completamente elucidados, incluindo influência sobre: ingestão alimentar; regulação da saciedade; metabolismo lipídico; gasto energético; integração neuroendócrina do eixo intestino-cérebro.

Além disso, pesquisas experimentais indicam que a sinalização central do GIP pode interagir funcionalmente com as vias do GLP-1, potencializando efeitos anorexigênicos e metabólicos. Esse achado tornou-se particularmente relevante após o desenvolvimento de agonistas duais GIP/GLP-1, como a tirzepatida, cuja eficácia clínica sugere ação neuroendócrina mais ampla do que previamente reconhecida para os hormônios incretínicos isolados.

3.3 MECANISMO NEUROENDÓCRINO DA TIRZEPATIDA

A tirzepatida é um agonista dual dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1R) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIPR), representando uma nova classe farmacológica voltada ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Sua singularidade terapêutica decorre da atuação simultânea e sinérgica sobre ambos os sistemas incretínicos, promovendo efeitos metabólicos periféricos e centrais superiores aos observados com agonistas isolados do GLP-1.

Além da potencialização da secreção de insulina dependente da glicose e da redução da secreção de glucagon, a tirzepatida exerce importante ação neuroendócrina sobre estruturas centrais envolvidas na regulação da homeostase energética. Evidências recentes sugerem que sua eficácia clínica está diretamente relacionada à modulação de circuitos hipotalâmicos, troncoencefálicos e mesolímbicos responsáveis pelo controle da fome, saciedade, comportamento alimentar e gasto energético.

3.3.1 Modulação hipotalâmica

A ativação dos receptores incretínicos no sistema nervoso central desencadeia alterações funcionais em importantes vias neuronais hipotalâmicas associadas ao controle do balanço energético. A tirzepatida promove:

- inibição dos neurônios orexigênicos NPY/AgRP;
- ativação dos neurônios anorexigênicos POMC/CART;
- aumento da saciedade;
- redução da ingestão alimentar;
- diminuição da motivação alimentar hedônica;
- modulação do gasto energético e da termogênese.

Esses efeitos ocorrem principalmente no núcleo arqueado do hipotálamo, considerado um dos principais centros reguladores do metabolismo energético. A ativação da via melanocortinérgica secundária à estimulação dos neurônios POMC contribui para redução do apetite e maior controle do comportamento alimentar.

Estudos experimentais demonstram que a tirzepatida reduz significativamente a ingestão alimentar por ação central direta em regiões hipotalâmicas e do tronco encefálico, sugerindo participação ativa do eixo intestino-cérebro em seus efeitos terapêuticos. Além disso, há evidências de que a droga possa influenciar mecanismos adaptativos relacionados ao chamado “set point” hipotalâmico do peso corporal, hipótese ainda em investigação.

3.3.2 Ação no tronco encefálico

O tronco encefálico, especialmente o núcleo do trato solitário (NTS), desempenha papel fundamental na integração de sinais vagais aferentes provenientes do trato gastrointestinal. Essa estrutura participa da comunicação bidirecional entre intestino e sistema nervoso central, modulando respostas autonômicas e neuroendócrinas relacionadas à saciedade e ao metabolismo.

A tirzepatida intensifica a sinalização vagal aferente e promove ativação funcional do NTS, resultando em:

- ampliação da sensação de plenitude gástrica;
- lentificação do esvaziamento gástrico;
- redução da ingestão alimentar;
- diminuição do comportamento alimentar compulsivo;
- maior percepção central de saciedade pós-prandial.

Além disso, a modulação do tronco encefálico parece contribuir para redução do impulso alimentar reflexo e melhora do controle autonômico metabólico, reforçando a integração entre mecanismos periféricos e centrais na resposta terapêutica da tirzepatida.

3.3.3 Influência hedônica e circuitos de recompensa

Além da regulação homeostática clássica da fome e saciedade, a tirzepatida parece exercer influência significativa sobre circuitos dopaminérgicos mesolímbicos envolvidos no comportamento alimentar hedônico e na recompensa alimentar.

Estruturas como:

- área tegmentar ventral;
- núcleo accumbens;
- córtex pré-frontal;
- sistema límbico

Apresentam interação funcional com vias incretínicas centrais, sugerindo que a droga possa modular não apenas a necessidade energética fisiológica, mas também o desejo alimentar motivado por recompensa emocional e estímulos palatáveis.

Na prática clínica, pacientes frequentemente relatam:

- redução do chamado “food noise”;
- diminuição do desejo alimentar compulsivo;
- menor impulsividade alimentar;
- redução da busca por alimentos altamente palatáveis;
- maior controle do comportamento alimentar emocional.

Embora parte desses achados ainda derive de observações clínicas e relatos subjetivos, estudos de neuroimagem funcional demonstram alterações da atividade cerebral em áreas relacionadas à recompensa alimentar, prazer hedônico e tomada de decisão alimentar após uso de agonistas incretínicos. Tais evidências reforçam a hipótese de que a tirzepatida atua como moduladora neuroendócrina ampla, influenciando simultaneamente mecanismos homeostáticos e hedônicos do comportamento alimentar.

3.4 HOMEOSTASE ENERGÉTICA E GASTO METABÓLICO

A perda ponderal induzida pela tirzepatida não parece ocorrer apenas pela redução calórica.

Os mecanismos envolvidos incluem:

- melhora da sensibilidade insulínica,
- redução da lipotoxicidade,

- modulação autonômica,
- alteração da partição energética,
- possível redefinição do “set point” hipotalâmico de peso corporal.

Modelos animais sugerem que agonistas GIP/GLP-1 podem alterar adaptações metabólicas compensatórias normalmente observadas durante perda de peso.

4 CONCLUSÃO

A tirzepatida apresenta efeitos que vão além do controle glicêmico, atuando também em mecanismos neuroendócrinos relacionados à regulação da fome, saciedade e metabolismo energético. Sua ação sobre o eixo intestino-cérebro e sobre circuitos hipotalâmicos envolvidos no comportamento alimentar sugere importante participação na manutenção da homeostase energética.

A ativação simultânea dos receptores GLP-1 e GIP parece modular vias centrais responsáveis pelo controle da ingestão alimentar, do gasto energético e do metabolismo sistêmico, contribuindo para redução do peso corporal e melhora metabólica significativa.

Apesar dos resultados clínicos promissores, ainda existem limitações quanto à compreensão completa dos mecanismos neurobiológicos envolvidos, especialmente em relação aos efeitos centrais de longo prazo e à interação entre os sistemas incretínicos.

Nesse contexto, o aprofundamento dos estudos sobre a ação neuroendócrina da tirzepatida poderá ampliar não apenas as estratégias terapêuticas para obesidade e diabetes mellitus tipo 2, mas também o entendimento dos mecanismos neurofisiológicos relacionados à regulação energética humana.

REFERÊNCIAS

1. Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 2023.
2. Holst JJ. GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. *Nat Metab*. 2024.
3. Barrera JG et al. GLP-1 and energy balance: an integrated model of short-term and long-term control. *Nat Rev Endocrinol*. 2011.
4. Kabahizi A et al. Glucagon-like peptide-1 signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2021.
5. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *PMC Review*. 2024.
6. Regulation of energy metabolism through central GIPR signaling. *Peptides*. 2024.

7. Insights into the Mechanism of Action of Tirzepatide: A Narrative Review.
PMC. 2025.