Bekannt geworden durch sein Programm Zapped (1996) tourte Michael Mittermeier durch Deutschland, Österreich und die Schweiz und nahm an diversen Comedy-Fernsehsendungen, aber auch bei Wetten, dass..? teil. Die bekanntesten Teile von Zapped sind Parodien auf Werbungen von Yogurette und AOK sowie auf die Sendung Aktenzeichen XY ungelöst und die US-Fernsehserie MacGyver. Letzterer wurde zum Running Gag. Auch in den aktuellen Programmen gibt es immer wieder Anspielungen auf MacGyver.

Mittermeiers weitere Bühnenshows hießen Wahnsinnlich (1990), Back to Life (2002), Paranoid (2004), Safari (2007), Achtung Baby (2010), Blackout (2013), Wild (2015), Lucky Punch (2018) und 13 (2022). Er machte den Begriff ´Arschgeweih´ populär und hatte Erfolg mit dem Musikprojekt Mittermeier vs. Guano Babes (die Guano Apes, die aus

Vertragsgründen nicht ihren normalen Bandnamen verwenden konnten) und der gemeinsamen Single Kumba Yo! Seit 1992 tritt Mittermeier regelmäßig auf der Bühne des Stand-up-Klubs Quatsch Comedy Club in Berlin auf, der ihm zusammen mit Thomas Hermanns und dem Darsteller der Figur Atze Schröder auch gehört.(8)

2001 traf Michael Mittermeier beim Konzert auf der Berliner Waldbühne erneut auf U2: Da wegen eines Unwetters der Soundcheck für die eigentliche Vorgruppe Söhne Mannheims nicht stattfinden konnte und somit deren Auftritt ausfallen musste, wurde kurzerhand der im Publikum befindliche Mittermeier als Aushilfssupport engagiert. Mittermeier führte spontan Auszüge seines aktuellen Programms Back to Life auf. 2004 und 2005 spielte Mittermeier auf Englisch in New Yorker Comedy-Clubs. Am 2. Juli 2005 moderierte Mittermeier zusammen mit Anne Will die Veranstaltung zum Live8-Konzert in Berlin. Ende 2006 beendete er sein Programm Paranoid, und ab April 2007 tourte er mit einem Stand-up-Programm Stand Up! - Freestyle-Comedy mit Michael Mittermeier durch Deutschland und Österreich. Am 7. Juli 2007 trat er in Hamburg bei Al Gores Live Earth auf.

Darüber hinaus schrieb Mittermeier zusammen mit Tito & Tarantula den Song Exorcize Your Funky Little Demon, der sich auf dem 2001 erschienenen Album Mittermeier & Friends befindet, neben Kollaborationen mit Badesalz, Sasha und The King.(4)

Sein Programm Safari hatte am 2. Oktober 2007 im ausverkauften Circus-Krone-Bau in München Premiere. Am 22. und 23. Oktober 2008 wurde die zu Safari gehörende DVD ebenfalls im Circus Krone aufgenommen. Während einer Vorstellung am 14. Oktober 2009 in München wurde die DVD mit dreifach Gold ausgezeichnet. In dem Disney-Film Hexe Lilli - Der Drache und das magische Buch von 2009 spricht Michael Mittermeier die Stimme des animierten Drachen Hektor.(9) In der Fortsetzungen Hexe Lilli - Die Reise nach Mandolan (2011) und Hexe Lilli rettet Weihnachten (2017) übernahm er wieder diese Sprechrolle. Anfang 2010 reiste Mittermeier nach Kapstadt in Südafrika und nahm dort als erster Comedian aus Deutschland am internationalen Comedy-Festival teil. Die Dokumentation Michael Mittermeier in Kapstadt, die während dieser Reise entstand, erschien am 11. Juni 2010. Außerdem besuchte er das dortige Sozialprojekt Vulamasango im Rahmen des RTL-Spendenmarathons.(10) Im Jahr 2011 trat er als einziger deutscher Künstler am Festival Just for laughs in Kanada auf.

Über die Geburt seiner Tochter und seine Erlebnisse als Vater verfasste Mittermeier das Buch Achtung Baby!, das am 22. Februar 2010 veröffentlicht wurde. Achtung Baby! war auch der Titel seines Bühnenprogramms, das am 18. Oktober 2010 im Circus Krone in München Premiere feierte. Im Oktober 2010 erschien der Film This Prison Where I Live, in dem dokumentiert wird, wie Mittermeier zusammen mit Rex Bloomstein nach Myanmar reist, um mit dem inhaftierten Comedian Zarganar über dessen Schicksal zu sprechen.(11) Ein Jahr später wurde Zarganar, nicht zuletzt auf Betreiben Mittermeiers, aus der Haft entlassen. 2011 und 2012 trat Mittermeier mit Xavier Naidoo, Rea Garvey und Sasha als deutsches Rat Pack auf.(12) 2012, 2014 und im Januar 2014 spielte er einzelne Shows in englischer Sprache in London.(13) Weitere Auftritte in englischer Sprache fanden in Südafrika und Russland statt. Im Herbst 2015 spielte er unter dem Titel ´Das Blackout´ auf einer kleinen US-Tournee in Washington DC, New York, Atlanta und Chicago mit Unterstützung des Goethe-Instituts.(14) Die englische Show ist eine angepasste Version seines letzten deutschen Programms, gemischt mit speziell für das US-Publikum geschriebenen Blöcken.(15)