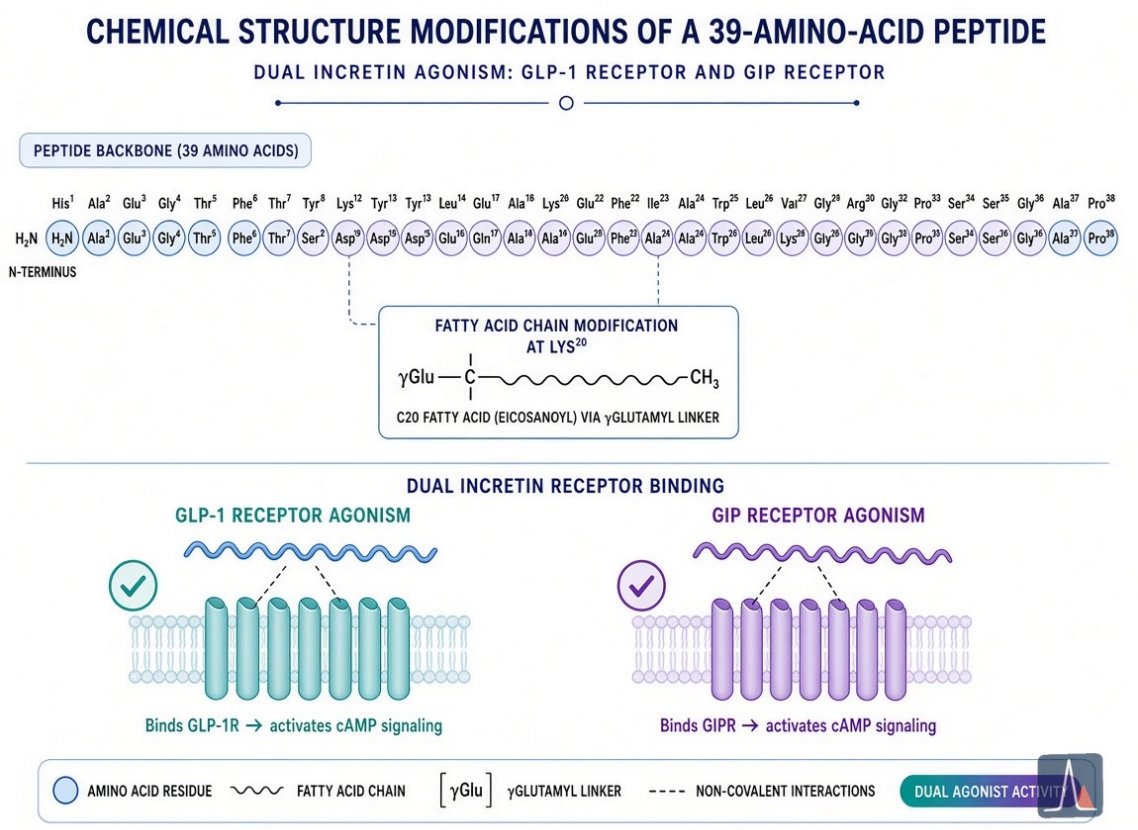
Veröffentlichte Berichte zu Tirzepatide

26. Oktober 2026

Indexierte präklinische und klinische Arbeiten beschreiben tirzepatide als dualen GIP-/GLP-1-Rezeptoragonisten, der im Hinblick auf glykämische und gewichtsbezogene Endpunkte untersucht wurde. Berichte dokumentieren erhebliche Senkungen des HbA1c (bis zu 2.6%) und des Körpergewichts (15-21% in zentralen

Indexierte präklinische und klinische Arbeiten beschreiben tirzepatide (LY3298176) als unimolekularen dualen Agonisten der Rezeptoren für das glucoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) und das glucagonähnliche Peptid-1 (GLP-1). Es wird vor allem im Hinblick auf die glykämische Kontrolle, Gewichtsreduktion, Insulinsensitivität sowie kardiometabolische und organprotektive Endpunkte in Modellen von Typ-2-Diabetes und Adipositas untersucht. Diese Nachweise sind von der bereits zusammengefassten Literatur zu Einzelinkretinen (z. B. semaglutide, liraglutide, dulaglutide), GHRH-Analoga (tesamorelin) und mitochondrialen Peptiden (MOTS-c, SS-31) zu unterscheiden.

Tirzepatide ist ausschließlich für die Laborforschung bestimmt. Die Berichterstattung über diese veröffentlichten Studien am Menschen stellt keine Anleitung dar, das Forschungsmaterial auf diese Weise zu verabreichen.



Schematische Darstellung der molekularen Merkmale von tirzepatide, die eine duale Rezeptoragonie ermöglichen.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Chemische Identität und Katalogkontext

tirzepatide ist ein synthetisches lineares Peptid aus 39 Aminosäuren auf Basis der GIP-Sequenz. Wichtige Modifikationen umfassen Substitutionen mit α-Aminoisobuttersäure (Aib) an den Positionen 2 und 13 zur DPP-4-Resistenz, eine über eine γ-Glutaminsäure und zwei Linker-Einheiten aus 8-Amino-3,6-dioxaoctansäure (OEG) an Lysin 20 geknüpfte C20-Fettdisäure zur Förderung der Albuminbindung und einer einmal wöchentlichen Pharmakokinetik (Halbwertszeit ~5 Tage) sowie eine C-terminale Amidierung. Das Molekulargewicht beträgt etwa 4813 Da.

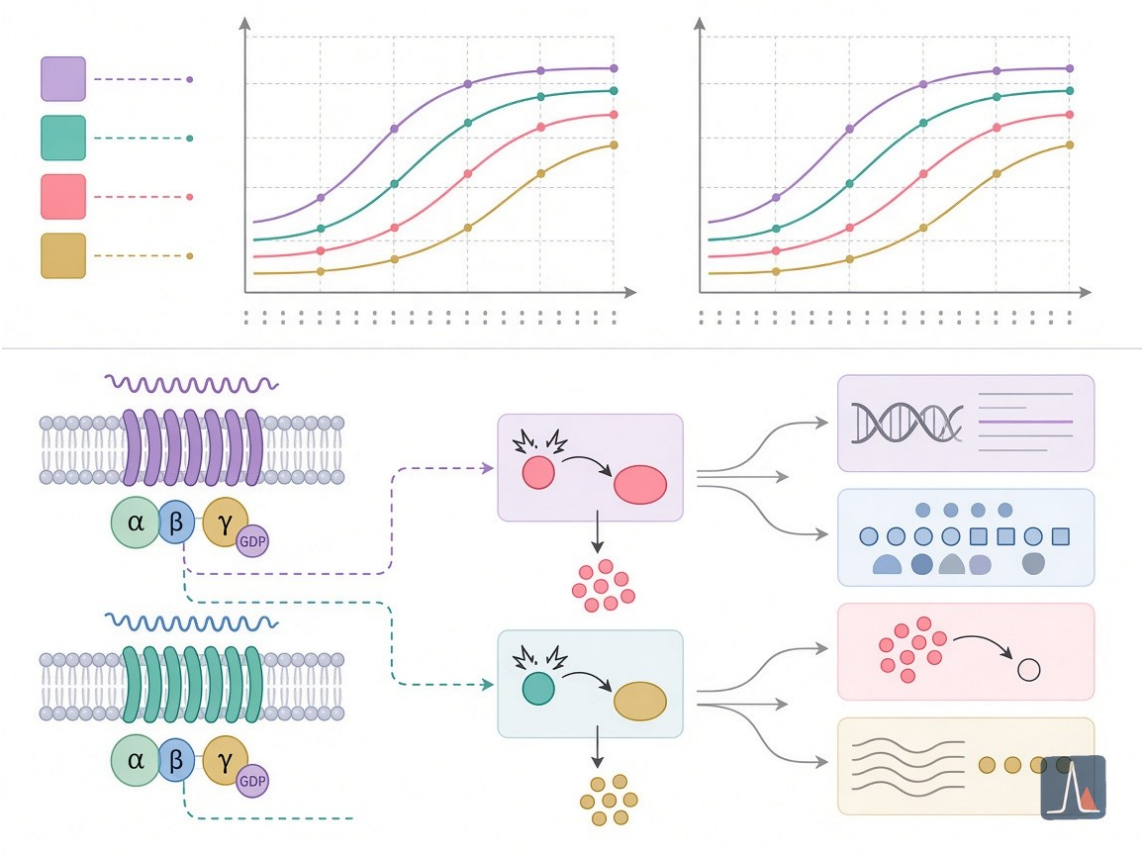
In-vitro- und Strukturstudien belegen es als unausgewogenen Agonisten mit nahezu nativer Potenz am GIPR, jedoch mit etwa 5-fach verringerter Affinität/Potenz am GLP-1R, verbunden mit biased Signaling an letzterem (bevorzugte cAMP-Bildung gegenüber der Rekrutierung von β-Arrestin und verringerte Rezeptorinternalisierung). Im Kontext des Rierink-Katalogs wird Tirzepatide als Forschungsverbindung für die Laboruntersuchung der dualen Inkretinrezeptor-Pharmakologie und der metabolischen Signalübertragung angeboten. Es unterscheidet sich von katalogisierten Einzel-Inkretin-, Triple-Agonisten-, GHRH-Analogon- oder mitochondrial abgeleiteten Peptiden.

Grundlegende Entdeckung und In-vitro-Studien zur Pharmakologie dualer Rezeptoren (in_vitro und Methodenarbeiten, 2018–2022)

The foundational discovery paper (Coskun et al., 2018) described engineering of GLP-1 activity into the GIP sequence to create LY3298176. Subsequent detailed pharmacological characterization (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532) in HEK293 cells stably expressing human receptors demonstrated that tirzepatide has binding affinity and cAMP potency at the GIPR comparable to native GIP(1-42), but approximately five-fold weaker affinity and biased agonism at the GLP-1R. Bias favored Gs-cAMP signaling over β-arrestin-1 recruitment and produced less receptor internalization than native GLP-1. Occupancy modeling suggested clinical doses engage GIPR to a substantially greater degree than GLP-1R.

Kryo-EM- und Molekulardynamikstudien (Zhao et al., Nat Commun, 2022; verwandte PNAS-2022-Arbeiten) erläuterten die strukturelle Grundlage: Die Lipidmodifikation und spezifische Sequenzelemente (einschließlich N-terminalem Tyrosin) ermöglichen rezeptorspezifische Wechselwirkungen und konformationelle Flexibilität, die das unausgewogene und biased Profil untermauern. Insel- und zellbasierte Methodenarbeiten bestätigten eine verstärkte glukoseabhängige Insulinsekretion über beide Rezeptoren sowie eine Modulation nachgeschalteter Stoffwechselwege. Diese In-vitro-Befunde lieferten die mechanistische Begründung für die Weiterverfolgung des Moleküls in Modellen metabolischer Erkrankungen. Zu den Limitationen dieser Studien zählt die Abhängigkeit von rekombinanten Überexpressionssystemen, die native Rezeptordichte, Trafficking oder Heterodimerisierung in humanem Gewebe möglicherweise nicht vollständig abbilden.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



Schema grundlegender In-vitro-Studien zur Pharmakologie dualer Rezeptoren.

Präklinische Tiermodelle zu Adipositas, Insulinsensitivität und Organschutz (Tierarbeiten, 2018–2026)

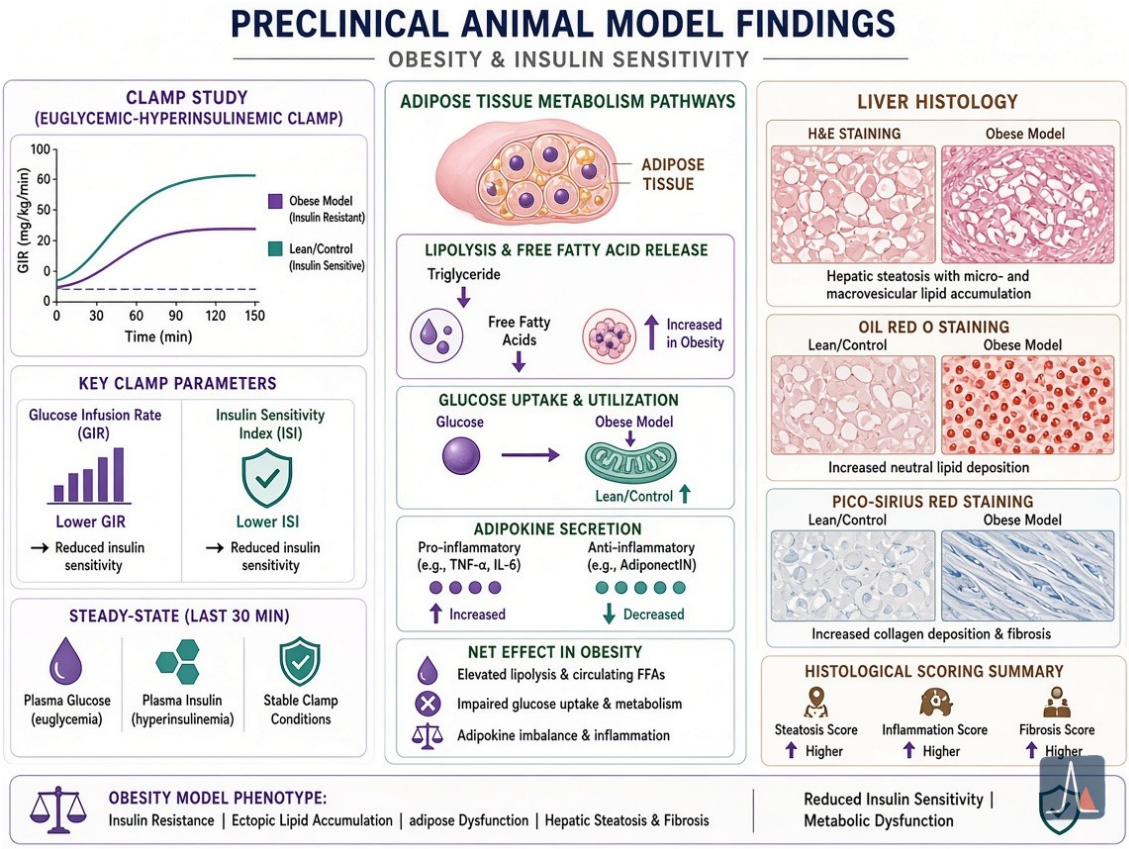
In diet-induced obese (DIO) mice, tirzepatide produced greater reductions in body weight, food intake, and fat mass than selective GLP-1R agonists at matched weight loss. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstrated improved systemic insulin sensitivity, with a weight-independent component mediated by GIPR agonism. This involved enhanced glucose disposal in white adipose tissue and upregulation of genes involved in glucose, lipid, and branched-chain amino acid catabolism in brown adipose tissue. GIPR knockout or selective antagonist studies confirmed the contribution of GIPR signaling.

Bei Leptinrezeptor-defizienten db/db-Mäusen verbesserte tirzepatide die Genexpression der β-Zellen, die Dichte der Insulingranula und die glukosestimulierte Insulinsekretion und reduzierte hepatische Steatose und Entzündung in Head-to-Head-Vergleichen in stärkerem Maße als semaglutide (Iwamoto et al., 2024). Weitere präklinische Berichte dokumentierten günstige Effekte auf den Energieverbrauch, die Polarisierung von Makrophagen im Fettgewebe, die Umkehr einer Dysfunktion des braunen Fettgewebes in östrogen-defizienten adipösen diabetischen Modellen, Verringerungen des Leberfetts in MASH-ähnlichen Modellen sowie Signale einer Kardioprotektion und Neuroprotektion. Vorteile wurden sowohl auf gewichtsabhängigen als auch auf direkt rezeptorvermittelten Signalwegen beobachtet.

Obwohl sie für metabolische Endpunkte durchgängig günstig ausfielen, weisen diese

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Tierstudien Limitationen auf, darunter die Übertragung von der Nager- auf die humane Physiologie (Unterschiede in der GIPR-Expression und der Inkretinbiologie), kurze Studiendauern im Verhältnis zu chronischer humaner Erkrankung sowie der überwiegende Einsatz junger männlicher Tiere. Nullergebnisse oder kontextbegrenzte Ergebnisse in einigen Modellen verdeutlichten, dass die maximale Wirksamkeit beide Rezeptoren erfordert und durch Rezeptordesensibilisierung oder genetischen Knockout abgeschwächt wird.



Schema der wichtigsten präklinischen Befunde in adipösen Tiermodellen.

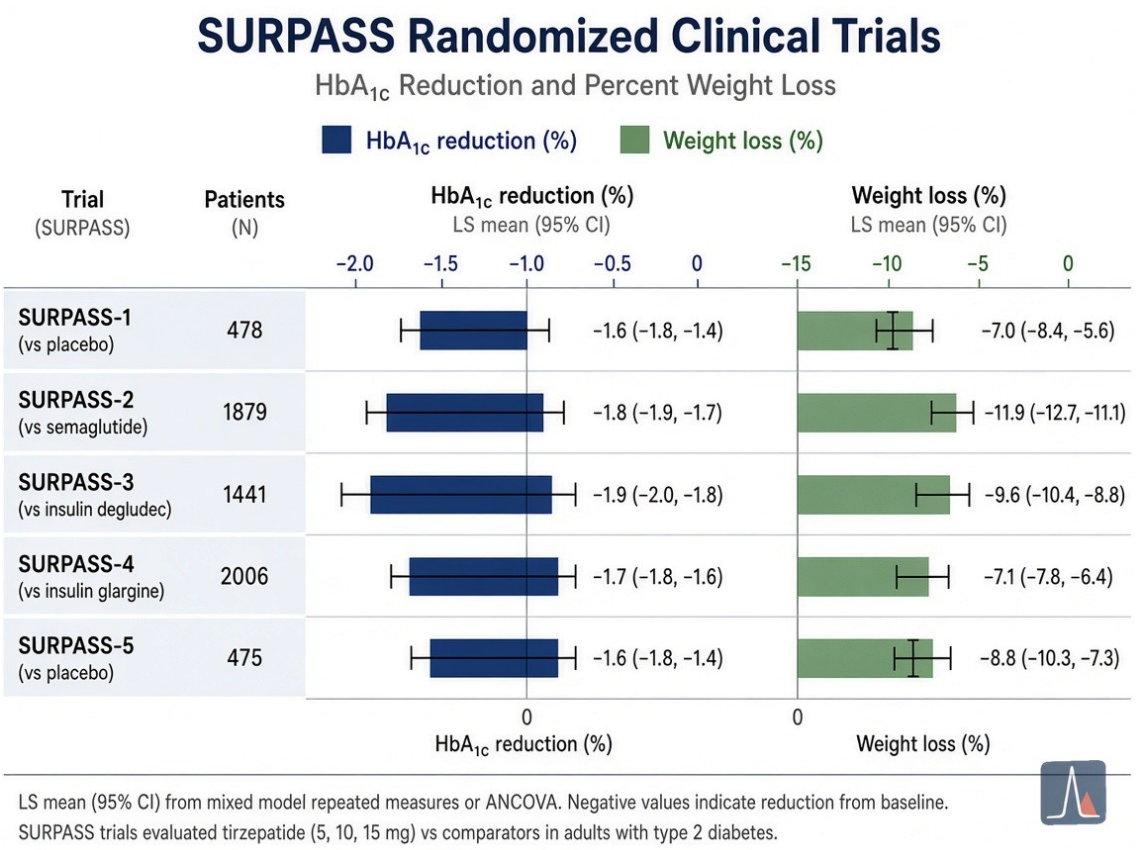
Pivotale randomisierte klinische Studien bei Typ-2-Diabetes (SURPASS-Programm, klinische Studien, 2021–2025)

Das Phase-3-Programm SURPASS bewertete tirzepatide (5, 10 und 15 mg einmal wöchentlich) über das gesamte Spektrum des Typ-2-Diabetes. In SURPASS-1 (medikamentennaive Patienten) führte 15 mg zu mittleren HbA1c-Senkungen von ~2.1% und einer Gewichtsabnahme von ~9.5 kg gegenüber geringen Veränderungen unter Placebo nach 40 Wochen. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) zeigte Überlegenheit gegenüber semaglutide 1 mg: HbA1c-Senkungen von bis zu 2.3% gegenüber 1.86% und eine größere Gewichtsabnahme (~12.4 kg vs. ~6.2 kg). Nachfolgende Studien zeigten Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit gegenüber Basalinsulinen (degludec, glargine) sowie einen Zusatznutzen bei Kombination mit Insulin, wobei hohe Anteile ein HbA1c <7% (häufig >80%) oder sogar <5.7% erreichten. Verbesserungen zeigten sich bei der Nüchternglucose, der postprandialen Kontrolle, den Lipiden, dem Blutdruck und dem Leberfettgehalt (MRT-Substudien).

SURPASS-CVOT (veröffentlicht 2025, >13,000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko)

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

erreichte die Nichtunterlegenheit gegenüber dulaglutide 1.5 mg hinsichtlich 3-Punkt-MACE (MACE; HR 0.92), erzielte jedoch keine statistische Überlegenheit beim primären Endpunkt. Explorative Analysen deuteten auf Vorteile bei breiteren kardiorenalen Kompositendpunkten, Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz und der Gesamtmortalität hin. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) waren dosisabhängig, traten vor allem während der Aufdosierung auf und führten in mehreren Studien zu höheren Abbruchraten (typischerweise 5–10%) als bei den Vergleichstherapien. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Allgemeinen vergleichbar oder geringer; über die Erwartungen der Wirkstoffklasse hinaus wurde keine erhöhte Pankreatitis oder schwere Hypoglykämie beobachtet.



Schematische Übersicht der Ergebnisse der klinischen SURPASS-Studien.

SURMOUNT-Programm, Head-to-Head-Vergleiche und breitere kardiometabolische Studien (klinische Studien und Metaanalyse-Publikationen, 2022–2026)

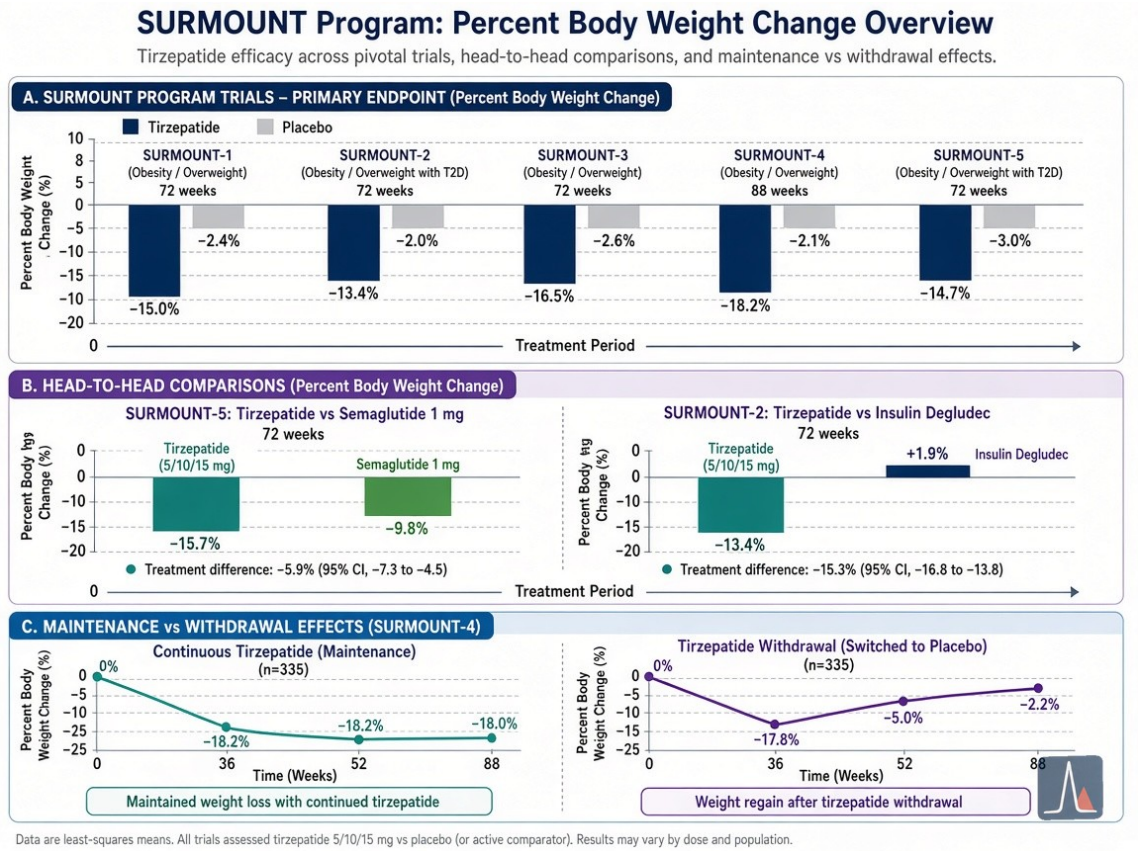
Das SURMOUNT-Programm konzentrierte sich auf Adipositas mit oder ohne Typ-2-Diabetes. SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) berichtete einen mittleren Gewichtsverlust von 15–20,9 % nach 72 Wochen mit 5–15 mg gegenüber 3,1 % unter Placebo bei nichtdiabetischen Erwachsenen mit Adipositas; über 50 % der Teilnehmenden unter 15 mg erreichten einen Verlust von 20%. Die Verlängerung über 176 Wochen (veröffentlicht 2025) zeigte einen anhaltenden Verlust (~19,7 % bei 15 mg) und eine Reduktion der Progression zum Typ-2-Diabetes um ~93 % bei Personen mit Prädiabetes (HR 0,07). SURMOUNT-2 bestätigte eine

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

robuste Wirksamkeit bei Teilnehmenden mit Adipositas und Typ-2-Diabetes (~14–15 % Gewichtsverlust).

SURMOUNT-3 untersuchte tirzepatide nach intensiver Lebensstilintervention; SURMOUNT-4 und verwandte Erhaltungsstudien zeigten, dass eine fortgesetzte Therapie einer erheblichen Wiederzunahme vorbeugt, während der Wechsel zu Placebo innerhalb eines Jahres zu einer Gewichtswiederzunahme von ~14 % führte. SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), die erste direkte Head-to-Head-Adipositasstudie gegenüber semaglutide (maximal tolerierte Dosen), zeigte nach 72 Wochen einen Gewichtsverlust von 20,2 % gegenüber 13,7 %. Weitere Studien berichteten klinisch bedeutsame Verbesserungen bei obstruktiver Schlafapnoe (SURMOUNT-OSA: erhebliche AHI-Reduktion), Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (SUMMIT: reduzierte HF-Ereignisse, verbesserte KCCQ-Scores und ~15 % Gewichtsverlust) sowie bei Knieschmerzen infolge Osteoarthritis. Gepoolte Analysen und Metaanalysen bestätigten konsistente kardiometabolische Nutzen (Lipide, BP, Entzündungsmarker, Surrogate der Nierenfunktion wie eine UACR-Reduktion), die nur teilweise durch den Gewichtsverlust vermittelt wurden.

Zu den ungünstigen Befunden zählten höhere Raten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche (häufig 6–15 % bei höheren Dosen). Der Verlust an Magermasse machte in Körperzusammensetzungs-Substudien 25–40 % des gesamten Gewichtsverlusts aus und veranlasste Forderungen nach Krafttraining und Proteinzufuhr. Die Gewichtswiederzunahme nach dem Absetzen unterstrich den chronischen Charakter der Therapie.



Schematische Darstellung des SURMOUNT-Programms und kardiometabolischer

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

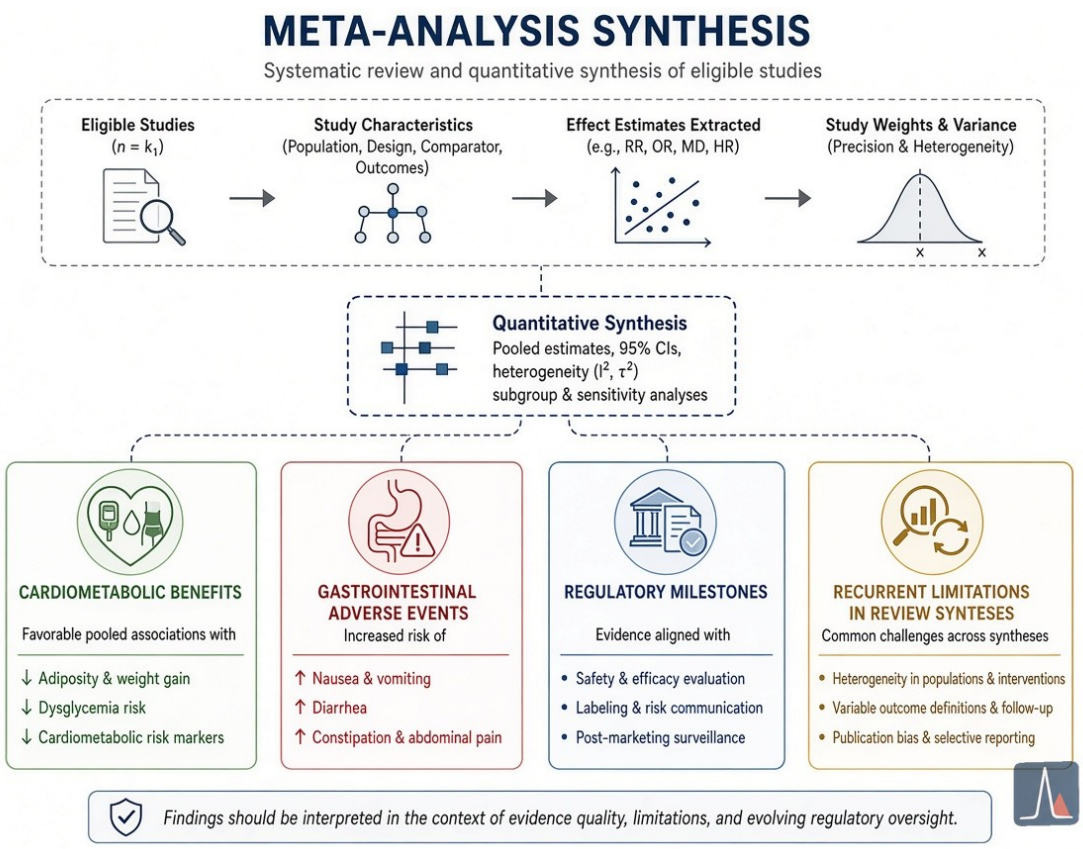
Studienergebnisse.

Aktuelle Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, regulatorischer Kontext und wiederkehrende Limitationen (Übersichts- und Metaanalysearbeiten, 2022–2026)

Systematische Übersichtsarbeiten und Netzwerk-Metaanalysen aus den Jahren 2024–2026 stufen tirzepatide durchgängig als höchstrangig unter den verfügbaren Inkretin-Therapien für den Gewichtsverlust (placebosubtrahiert ~15–22 % bei 15 mg) und die glykämische Kontrolle ein, mit günstigen Effekten auf Blutdruck, Lipide, Leberfett und patientenberichtete Endpunkte. Einige Analysen berichten Trends zu niedrigeren MACE, weniger Herzinsuffizienz-Ereignissen und einer geringeren Progression von Nierenerkrankungen, obwohl eine primäre CVOT-Überlegenheit nicht immer erreicht wurde. Zu den regulatorischen Meilensteinen zählen die FDA-Zulassung von Mounjaro für Typ-2-Diabetes (2022), Zepbound für das chronische Gewichtsmanagement (2023), die Erweiterung für obstruktive Schlafapnoe (2024) und die Kennzeichnung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (2026). Ähnliche Zulassungen erfolgten in Europa und anderen Rechtsräumen.

Wiederkehrende Limitationen, die in Übersichtsarbeiten hervorgehoben werden, umfassen eine dosisabhängige gastrointestinale Verträglichkeit (Übelkeit ~20–30 %, Erbrechen, Diarrhö), die zu höheren Abbruchraten als unter Placebo oder einigen aktiven Vergleichspräparaten führt; geringe Anstiege der Ruheherzfrequenz; gallenblasenbezogene Ereignisse; ein theoretisches Risiko für Pankreatitis oder medulläres Schilddrüsenkarzinom (Klasseneffekt, bei Nagetieren beobachtet); den Anteil des Verlusts an Magermasse sowie die Notwendigkeit einer langfristigen, potenziell lebenslangen Behandlung zur Aufrechterhaltung der Nutzen. Viele zulassungsrelevante Studien waren industriegesponsert, schlossen ausgewählte Populationen mit vergleichsweise hoher Adhärenz ein und wiesen eine begrenzte Nachbeobachtung über 1–3 Jahre hinaus für harte Endpunkte in allen Subgruppen auf. Datenlücken bestehen weiterhin hinsichtlich der sehr langfristigen Sicherheit (>3–5 Jahre), der Persistenz unter Alltagsbedingungen, diverser ethnischer und sozioökonomischer Gruppen, direkter Vergleiche mit neuen dreifachen Agonisten (z. B. retatrutide) sowie Minderungsstrategien bei Sarkopenie. Nullbefunde oder nicht schlüssige Befunde treten bei bestimmten seltenen Ereignissen aufgrund unzureichender Power auf.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



Schema, das aktuelle Reviews, Metaanalysen und Limitationen zusammenfasst.

Evidenzkontext und wiederkehrende Limitationen

Die veröffentlichte Literatur (Hunderte von Publikationen bis 2026) stützt belastbar die überlegene kurz- bis mittelfristige Wirksamkeit von tirzepatide auf das Körpergewicht, HbA1c und mehrere kardiometabolische Surrogatparameter im Vergleich zu GLP-1-Rezeptoragonisten der ersten Generation und Insulinen. Präklinische mechanistische Arbeiten heben komplementäre Beiträge des GIPR-Agonismus zur Insulinsensitivierung, zum Energieverbrauch und zum Organschutz hervor, die teilweise gewichtsunabhängig erscheinen. Die klinische Translation zeigt Praxisrelevanz für Typ-2-Diabetes, Adipositas, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, obstruktive Schlafapnoe und Diabetesprävention.

Der Nutzen setzt jedoch eine fortgesetzte Therapie voraus; ein Absetzen führt zu einer erheblichen Wiederzunahme des Körpergewichts und zur Umkehr der metabolischen Verbesserungen. Die Verträglichkeit (vor allem gastrointestinal) bleibt für einen Teil der Patientinnen und Patienten das wesentliche Hindernis für die Therapiefortführung. Langfristige Daten zu harten Endpunkten reifen weiter; in der Primäranalyse der größten CVOT ist eine Nichtunterlegenheit und keine klare Überlegenheit belegt. Fragen bestehen fort hinsichtlich einer optimalen Erhaltung der fettfreien Masse, sehr langfristiger Sicherheitssignale, der Kosteneffektivität und der Positionierung gegenüber Molekülen der nächsten Generation. Die Evidenz ist am stärksten für die zugelassenen Indikationen in regulierten pharmazeutischen Programmen; die Unterlagen belegen keine Anwendung von research-vial beim Menschen. Künftige unabhängige Studien und eine längere Nachbeobachtung werden das

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Nutzen-Risiko-Profil weiter präzisieren.

Quellen

• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020. doi:10.1172/jci.insight.140532
• Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/JCI146353
• Frias JP et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021.
• Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025.
• Mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen aus den Jahren 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open und weitere), die die Programme SURPASS/SURMOUNT, SURPASS-CVOT, SUMMIT und SURMOUNT-OSA zusammenfassen.
• Strukturelle und weitere präklinische Arbeiten (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024 sowie verwandte Berichte aus 2025–2026).

Alle zitierten Arbeiten sind Primärliteratur aus PubMed-indexierten Fachzeitschriften. Ungünstige, Null- und nicht schlüssige Ergebnisse sind, soweit berichtet, eingeschlossen.

Quellen

• Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist, 2020. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
• GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice, 2021. https://doi.org/10.1172/JCI146353
• Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519
• Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
• Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis, 2026. https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-372161

Alle erörterten Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder zu veterinärmedizinischen Zwecken. Nicht dazu bestimmt, Krankheiten zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder ihnen vorzubeugen.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.