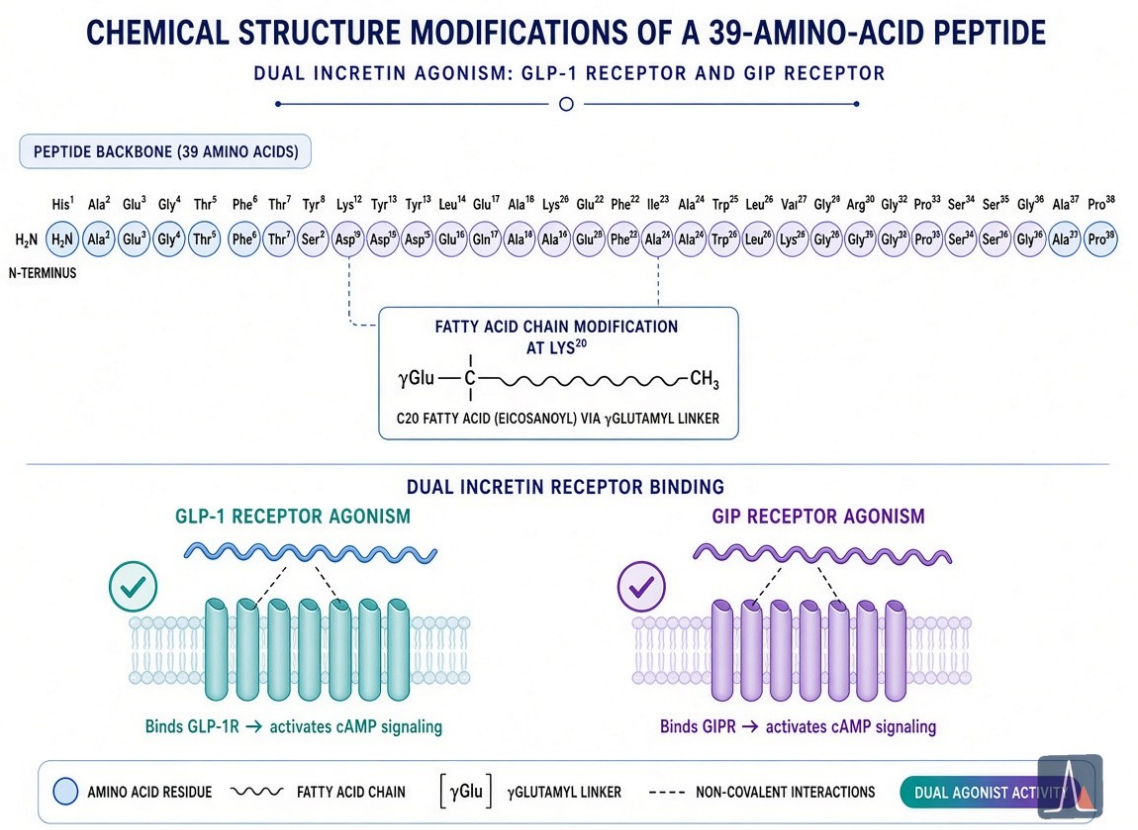
Rapporti pubblicati su Tirzepatide

26 ottobre 2026

Gli articoli preclinici e clinici indicizzati descrivono tirzepatide come un agonista duale dei recettori GIP/GLP-1 studiato per endpoint glicemici e correlati al peso. I rapporti documentano riduzioni sostanziali dell'HbA1c (fino al 2,6%) e del peso corporeo (15-21% nei principali

Gli articoli preclinici e clinici indicizzati descrivono tirzepatide (LY3298176) come un agonista duale unimolecolare dei recettori del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1). È studiato principalmente per il controllo glicemico, la perdita di peso, la sensibilità insulinica e gli esiti cardiometabolici e di protezione d'organo in modelli di diabete di tipo 2 e di obesità. Questi documenti si distinguono dalla letteratura già sintetizzata relativa agli incretino-mimetici singoli (ad es. semaglutide, liraglutide, dulaglutide), agli analoghi del GHRH (tesamorelin) e ai peptidi mitocondriali (MOTS-c, SS-31).

Tirzepatide è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio. Il resoconto di queste sperimentazioni umane pubblicate non costituisce una guida per somministrare il materiale di ricerca in tale modo.



Rappresentazione schematica delle caratteristiche molecolari di tirzepatide che consentono l'agonismo duale dei recettori.

Identità chimica e contesto di catalogo

Tirzepatide è un peptide lineare sintetico di 39 aminoacidi basato sulla sequenza del GIP. Le

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

modifiche principali comprendono sostituzioni con acido α-amminoisobutirrico (Aib) nelle posizioni 2 e 13 per la resistenza alla DPP-4, una porzione di diacido grasso C20 legata tramite un acido γ-glutammico e due unità linker di acido 8-ammino-3,6-diossaoctanoico (OEG) alla lisina 20 per favorire il legame all'albumina e una farmacocinetica settimanale (emivita ~5 giorni), e l'ammidazione C-terminale. Il peso molecolare è di circa 4813 Da.

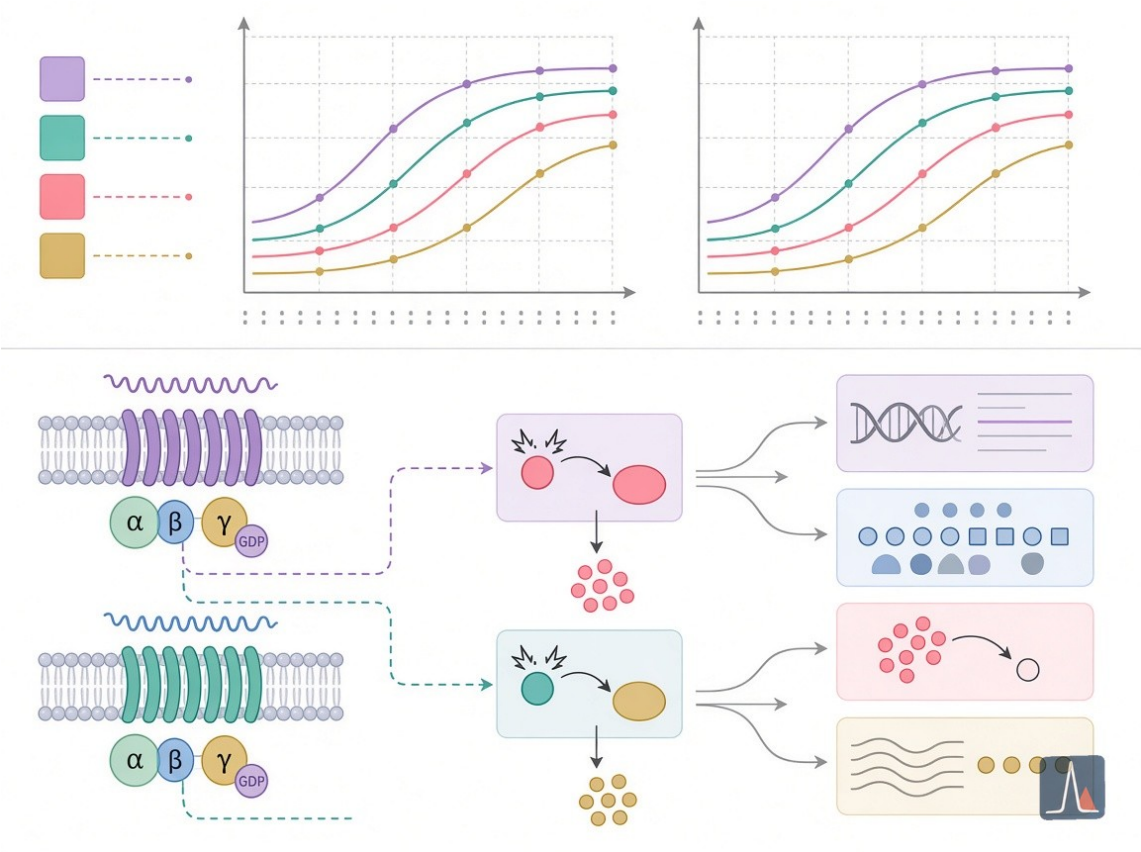
Gli studi in vitro e strutturali lo definiscono come agonista sbilanciato, con potenza pressoché nativa sul GIPR ma affinità/potenza ridotta di ~5 volte sul GLP-1R, associata a segnalazione biased su quest'ultimo (generazione preferenziale di cAMP rispetto al reclutamento della β-arrestina e ridotta internalizzazione del recettore). Nel contesto del catalogo Rierink, Tirzepatide è offerto come composto di ricerca per l'indagine di laboratorio sulla farmacologia dei recettori dual-incretinici e sulla segnalazione metabolica. È distinto dai peptidi catalogati a singola incretina, triplo agonista, analoghi del GHRH o di derivazione mitocondriale.

Scoperta fondativa e studi di farmacologia in vitro sui recettori duali (articoli in_vitro e di metodo, 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.

Studi di criomicroscopia elettronica e di dinamica molecolare (Zhao et al., Nat Commun, 2022; articoli correlati su PNAS 2022) hanno chiarito le basi strutturali: la modificazione lipidica e specifici elementi di sequenza (inclusa la tirosina N-terminale) consentono interazioni recettore-specifiche e flessibilità conformazionale che sostengono il profilo sbilanciato e biased. Articoli metodologici su isole e sistemi cellulari hanno confermato una secrezione insulinica glucosio-dipendente potenziata tramite entrambi i recettori e la modulazione di vie metaboliche a valle. Questi risultati in vitro hanno fornito il razionale meccanicistico per perseguire la molecola in modelli di malattia metabolica. I limiti di questi studi includono il ricorso a sistemi di sovraespressione ricombinante che potrebbero non riprodurre pienamente la densità recettoriale nativa, il trafficking o l'eterodimerizzazione nei tessuti umani.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



Schema degli studi fondativi di farmacologia in vitro sui recettori duali.

Modelli animali preclinici di obesità, sensibilità all’insulina e protezione d’organo (articoli su animali, 2018–2026)

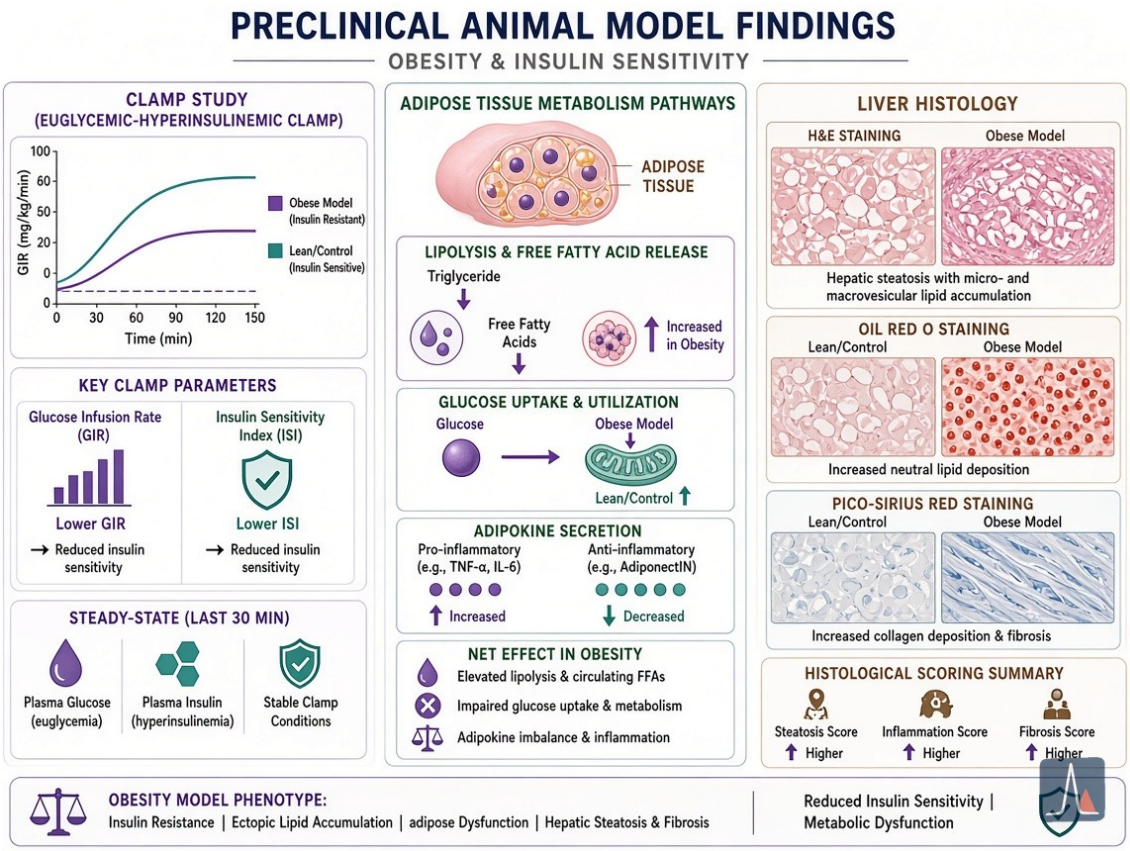
In diet-induced obese (DIO) mice, tirzepatide produced greater reductions in body weight, food intake, and fat mass than selective GLP-1R agonists at matched weight loss. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstrated improved systemic 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.

In topi db/db con deficit del recettore della leptina, tirzepatide ha migliorato l’espressione genica delle cellule β, la densità dei granuli di insulina, la secrezione insulinica stimolata dal glucosio e ha ridotto la steatosi epatica e l’infiammazione in misura maggiore rispetto a semaglutide in confronti diretti (Iwamoto et al., 2024). Ulteriori rapporti preclinici hanno documentato effetti favorevoli sul dispendio energetico, sulla polarizzazione dei macrofagi del tessuto adiposo, sull’inversione della disfunzione del tessuto adiposo bruno in modelli obesi diabetici con deficit estrogenico, riduzioni del grasso epatico in modelli simil-MASH e segnali di cardioprotezione e neuroprotezione. I benefici sono stati osservati sia su vie dipendenti dal peso sia su vie mediate direttamente dai recettori.

Pur risultando costantemente favorevoli per gli esiti metabolici, questi studi su animali

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

presentano limiti, tra cui la traslazione dalla fisiologia del roditore a quella umana (differenze nell'espressione del GIPR e nella biologia delle incretine), durate brevi rispetto alla malattia umana cronica e uso predominante di animali giovani di sesso maschile. Risultati nulli o limitati al contesto in alcuni modelli hanno evidenziato che l'efficacia massima richiede entrambi i recettori ed è attenuata dalla desensibilizzazione recettoriale o dal knockout genetico.



Schema dei principali risultati preclinici nei modelli animali obesi.

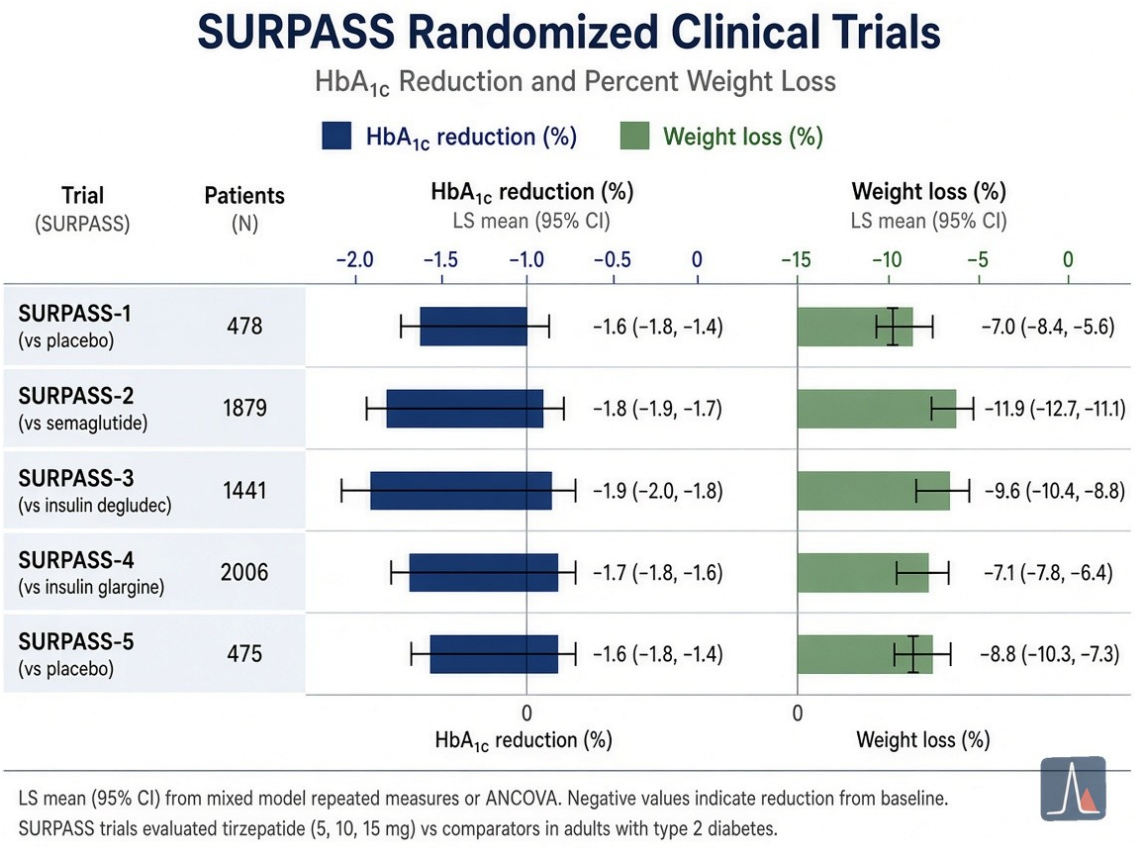
Studi clinici randomizzati pivotali nel diabete di tipo 2 (programma SURPASS, studi clinici, 2021–2025)

Il programma di fase 3 SURPASS ha valutato tirzepatide (5, 10 e 15 mg una volta alla settimana) nell'intero spettro del diabete di tipo 2. In SURPASS-1 (pazienti drug-naïve), 15 mg ha prodotto riduzioni medie dell'HbA1c di ~2,1% e una perdita di peso di ~9,5 kg rispetto a variazioni modeste con placebo a 40 settimane. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) ha dimostrato superiorità rispetto a semaglutide 1 mg: riduzioni dell'HbA1c fino a 2,3% contro 1,86% e una maggiore perdita di peso (~12,4 kg vs ~6,2 kg). Studi successivi hanno mostrato superiorità o non inferiorità rispetto alle insuline basali (degludec, glargine) e un beneficio in aggiunta in associazione con insulina, con elevate percentuali di raggiungimento di HbA1c <7% (spesso >80%) o persino <5,7%. Sono stati osservati miglioramenti nella glicemia a digiuno, nel controllo postprandiale, nei lipidi, nella pressione arteriosa e nel contenuto di grasso epatico (sottostudi MRI).

SURPASS-CVOT (pubblicato nel 2025, >13.000 pazienti ad alto rischio CV) ha soddisfatto la non inferiorità rispetto a dulaglutide 1,5 mg per gli eventi cardiovascolari avversi maggiori a 3 punti

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

(MACE; HR 0,92), ma non ha raggiunto la superiorità statistica sull'endpoint primario. Le analisi esplorative hanno suggerito benefici su compositi cardiorenali più ampi, sui ricoveri per scompenso cardiaco e sulla mortalità per tutte le cause. Gli eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) erano dose-dipendenti, si sono verificati principalmente durante l'escalation e hanno comportato tassi di interruzione più elevati (in genere 5–10%) rispetto ai comparatori in diversi studi. Gli eventi avversi gravi sono stati in genere simili o inferiori; non è stato osservato un eccesso di pancreatite o di ipoglicemia grave oltre le attese di classe.



Panoramica schematica degli esiti degli studi clinici SURPASS.

Programma SURMOUNT, Head-to-Head e studi cardiometabolici più ampi (studi clinici e articoli di meta-analisi, 2022–2026)

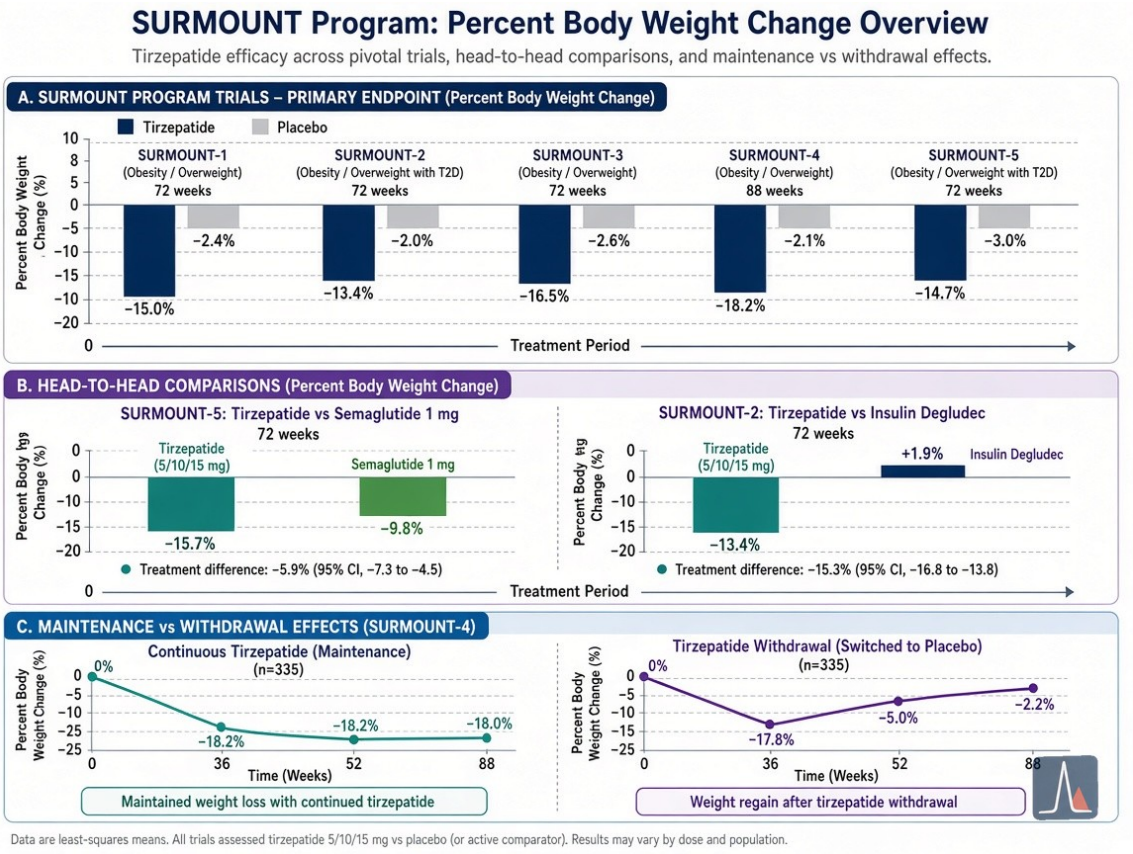
Il programma SURMOUNT si è concentrato sull'obesità con o senza diabete di tipo 2. SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) ha riportato una perdita di peso media del 15–20,9% a 72 settimane con 5–15 mg rispetto al 3,1% con placebo in adulti non diabetici con obesità; oltre il 50% dei partecipanti trattati con 15 mg ha conseguito una perdita 20%.L'estensione di 176 settimane (pubblicata nel 2025) ha mostrato una perdita duratura (~19,7% con 15 mg) e una riduzione di circa il 93% della progressione al diabete di tipo 2 nei soggetti con prediabete (HR 0,07). SURMOUNT-2 ha confermato un'efficacia robusta nei partecipanti con obesità e diabete di tipo 2 (perdita di peso ~14–15%).

SURMOUNT-3 ha valutato tirzepatide dopo un intervento intensivo sullo stile di vita; SURMOUNT-4 e i relativi studi di mantenimento hanno dimostrato che la prosecuzione della terapia previene un recupero ponderale sostanziale, mentre il passaggio al placebo ha

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

determinato un recupero ponderale di circa il 14% nell'arco di un anno. SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), il primo studio sull'obesità in confronto diretto testa a testa versus semaglutide (dosi massime tollerate), ha mostrato una perdita di peso del 20,2% rispetto al 13,7% a 72 settimane. Ulteriori studi hanno riportato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'apnea ostruttiva del sonno (SURMOUNT-OSA: riduzione sostanziale dell'AHI), nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (SUMMIT: riduzione degli eventi di HF, miglioramento dei punteggi KCCQ e perdita di peso di circa il 15%) e nel dolore da osteoartrosi del ginocchio. Le analisi aggregate e le meta-analisi hanno confermato benefici cardiometabolici coerenti (lipidi, BP, marcatori di infiammazione, surrogati della funzione renale quali la riduzione dell'UACR) solo in parte mediati dalla perdita di peso.

I risultati sfavorevoli comprendevano tassi più elevati di eventi avversi gastrointestinali e di interruzione del trattamento (spesso 6–15% alle dosi più elevate). La perdita di massa magra costituiva il 25–40% della perdita di peso totale negli studi ancillari sulla composizione corporea, inducendo a sollecitare esercizio di resistenza e apporto proteico. Il recupero ponderale dopo l'interruzione ha evidenziato la natura cronica della terapia.



Schema del programma SURMOUNT e dei risultati degli studi cardiometabolici.

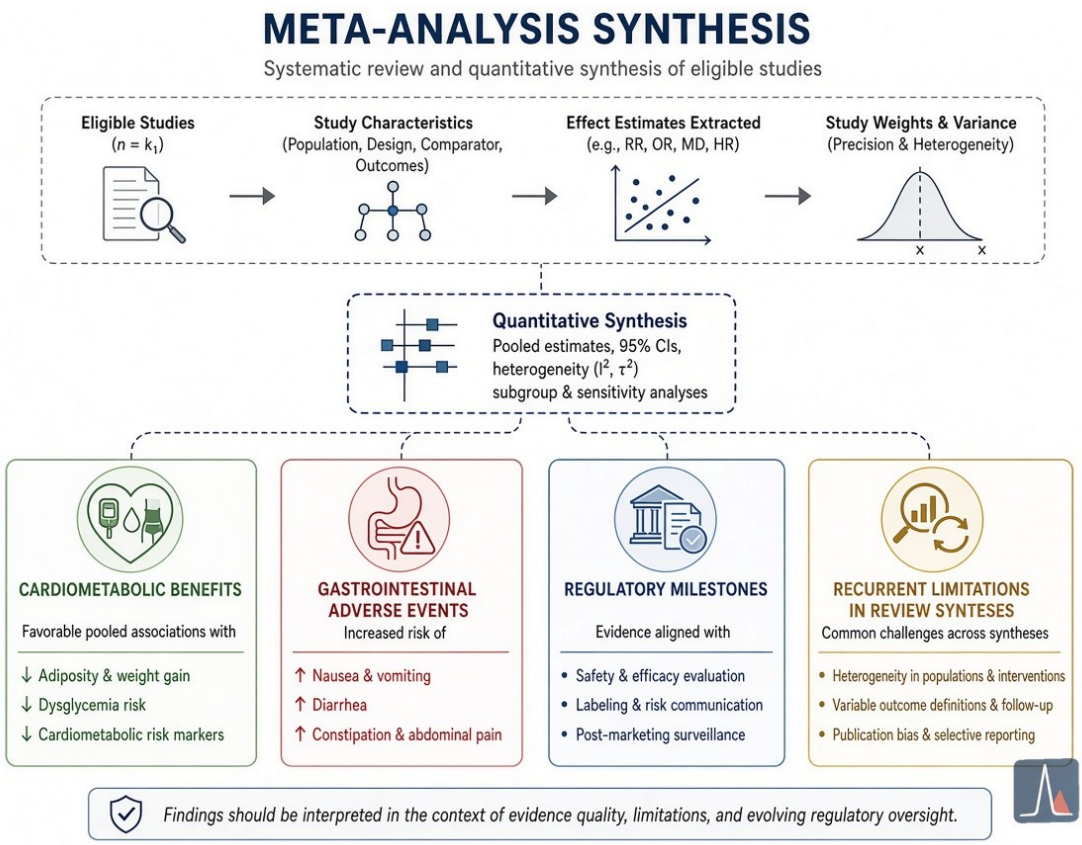
Revisioni recenti, meta-analisi, contesto regolatorio e limitazioni ricorrenti (articoli di revisione e di meta-analisi, 2022–2026)

Le revisioni sistematiche e le network meta-analisi pubblicate nel 2024–2026 collocano costantemente tirzepatide al primo posto tra le terapie incretiniche disponibili per la perdita di peso (~15–22% al netto del placebo con 15 mg) e il controllo glicemico, con effetti favorevoli sulla

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

pressione arteriosa, sui lipidi, sul grasso epatico e sugli esiti riferiti dai pazienti. Alcune analisi riportano tendenze verso una riduzione di MACE, degli eventi di scompenso cardiaco e della progressione della malattia renale, sebbene la superiorità negli endpoint primari dei CVOT non sia stata sempre raggiunta. Le tappe regolatorie includono l'approvazione FDA di Mounjaro per il diabete di tipo 2 (2022), di Zepbound per la gestione cronica del peso (2023), l'estensione per l'apnea ostruttiva del sonno (2024) e l'indicazione in etichetta per la riduzione del rischio cardiovascolare (2026). Approvazioni analoghe sono avvenute in Europa e in altre giurisdizioni.

Le limitazioni ricorrenti evidenziate nelle revisioni includono la tollerabilità gastrointestinale dose-dipendente (nausea ~20–30%, vomito, diarrea), che determina un'interruzione più frequente rispetto al placebo o ad alcuni comparatori attivi; modesti aumenti della frequenza cardiaca a riposo; eventi correlati alla colecisti; rischio teorico di pancreatite o di carcinoma midollare della tiroide (effetto di classe, osservato nei roditori); la quota di perdita di massa magra; e la necessità di un trattamento a lungo termine, potenzialmente per tutta la vita, per mantenere i benefici. Molti studi pivotali erano sponsorizzati dall'industria, arruolavano popolazioni selezionate con aderenza relativamente elevata e presentavano un follow-up limitato oltre 1–3 anni per gli esiti hard in tutti i sottogruppi. Permangono lacune di dati sulla sicurezza a lunghissimo termine (>3–5 anni), sulla persistenza nel mondo reale, su gruppi etnici e socioeconomici diversi, sui confronti diretti con i tripli agonisti emergenti (ad es. retatrutide) e sulle strategie di mitigazione della sarcopenia. Risultati nulli o inconclusivi compaiono per alcuni eventi rari a causa di una potenza statistica insufficiente.



Schema riassuntivo delle revisioni recenti, delle meta-analisi e delle limitazioni.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura pubblicata (centinaia di articoli entro il 2026) sostiene in modo robusto la superiore efficacia a breve e medio termine di tirzepatide sul peso corporeo, sull'HbA1c e su molteplici surrogati cardiometabolici rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 di prima generazione e alle insuline. Il lavoro meccanicistico preclinico evidenzia contributi complementari dell'agonismo del GIPR alla sensibilizzazione insulinica, al dispendio energetico e alla protezione d'organo, che appaiono in parte indipendenti dal peso. La traslazione clinica dimostra rilevanza nel mondo reale per il diabete di tipo 2, l'obesità, lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, l'apnea ostruttiva del sonno e la prevenzione del diabete.

Tuttavia, i benefici richiedono la prosecuzione della terapia; l'interruzione comporta un sostanziale recupero del peso e l'inversione dei miglioramenti metabolici. La tollerabilità (principalmente gastrointestinale) resta il principale ostacolo alla persistenza per un sottogruppo di pazienti. I dati sugli esiti hard a lungo termine continuano a maturare, con non inferiorità piuttosto che una chiara superiorità stabilita nell'analisi primaria del più ampio CVOT. Permangono interrogativi circa l'ottimale preservazione della massa magra, i segnali di sicurezza a lunghissimo termine, la costo-efficacia e il posizionamento rispetto alle molecole di nuova generazione. Le evidenze sono più solide per le indicazioni approvate nei programmi farmaceutici regolamentati; i registri non stabiliscono l'uso di vial da ricerca nell'uomo. Studi indipendenti futuri e un follow-up più lungo definiranno ulteriormente il profilo rischio-beneficio.

Fonti

- 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.
- Molteplici revisioni sistematiche e meta-analisi del 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open e altre) che sintetizzano i programmi SURPASS/SURMOUNT, SURPASS-CVOT, SUMMIT e SURMOUNT-OSA.
- Articoli strutturali e ulteriori articoli preclinici (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024 e relative pubblicazioni del 2025–2026).

Tutte le opere citate sono letteratura primaria proveniente da riviste indicizzate su PubMed. I risultati sfavorevoli, nulli e inconcludenti sono inclusi ove riportati.

Fonti

- 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

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

• 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

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono esclusivamente per uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.