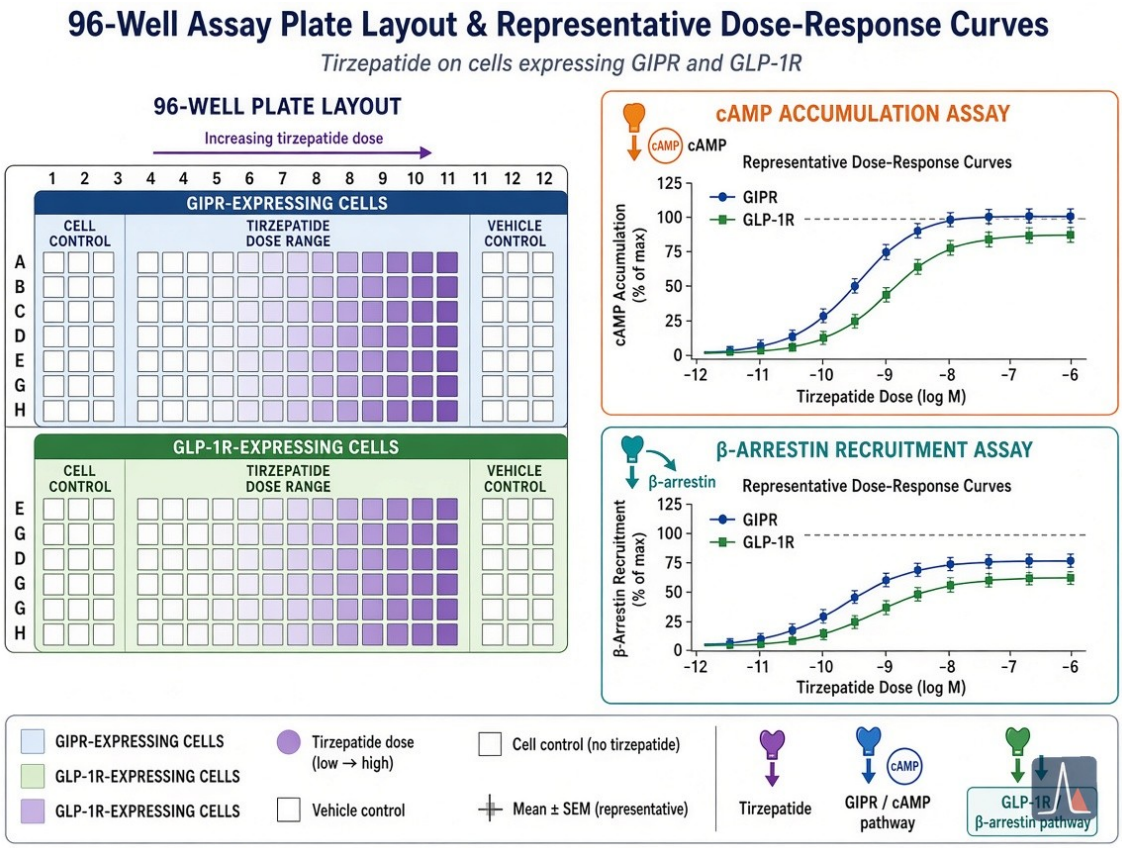
Tirzepatide negli studi indicizzati

5 novembre 2026

Gli studi indicizzati, principalmente il programma SURPASS nel diabete di tipo 2 e il programma SURMOUNT nell'obesità o nel sovrappeso, riportano che tirzepatide produce riduzioni del peso corporeo dipendenti dalla dose (15–21% alle dosi più elevate negli adulti non diabetici) a

Tirzepatide negli studi indicizzati

La scheda del catalogo aperto relativa a Tirzepatide fornisce un peptide lineare sintetico di 39 aminoacidi ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, peso molecolare approssimativo 4813 Da) ingegnerizzato come agonista duale del recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1). Incorpora sostituzioni con acido aminoisobutirrico (Aib) nelle posizioni 2 e 13 per la resistenza alla dipeptidil peptidasi-4, amidazione C-terminale e acilazione sito-specifica in Lys20 con un diacido grasso C20 mediante uno spaziatore di acido γ-glutammico e due linker di acido 8-amino-3,6-diossaoctanoico (AEEA) per favorire il legame all'albumina e una farmacocinetica prolungata. Il materiale è fornito come polvere liofilizzata ad elevata purezza per la ricerca di laboratorio sulla regolazione metabolica, la farmacologia recettoriale e i relativi sistemi in vitro o modelli animali. Tutti i materiali presenti sul sito sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali.



Schema del saggio cAMP in vitro che illustra la farmacologia di tirzepatide sui recettori GIP e GLP-1 (Willard et al., 2020).

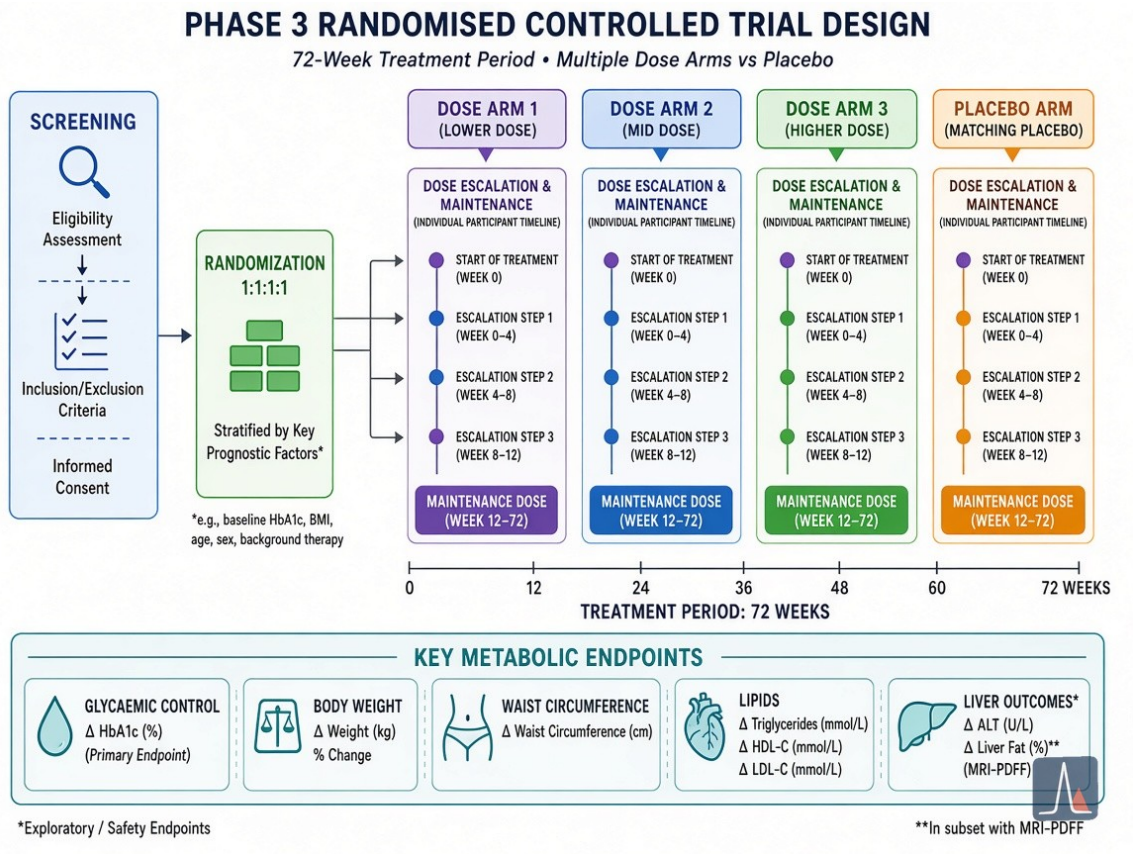
Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Identità chimica e contesto di catalogo

La letteratura indicizzata caratterizza in modo coerente tirzepatide come un agonista unimolecolare duale dei recettori delle incretine, distinto dagli agonisti selettivi del recettore GLP-1 o dai peptidi nativi. La tracciabilità di catalogo come singola entità molecolare definita ne supporta l'impiego in indagini di laboratorio controllate sulle vie di segnalazione duali GIP/GLP-1, sul trafficking recettoriale, sulla ripartizione dei nutrienti e sul bilancio energetico, senza la complessità di estratti tissutali o di miscele non definite. La letteratura primaria di PubMed e degli indici correlati (circa 2018–2026) costituisce la base di tutte le affermazioni di questa nota informativa.

Farmacologia recettoriale e studi meccanicistici in vitro

Studi in vitro condotti su cellule HEK293 transfettate con GIPR o GLP-1R umano dimostrano che tirzepatide presenta un agonismo sbilanciato, con potenza ed efficacia al GIPR comparabili a quelle del GIP(1-42) nativo, e un'affinità al GLP-1R ridotta di circa cinque volte rispetto al GLP-1 nativo. I saggi di segnalazione rivelano un bias al GLP-1R a favore dell'accumulo di cAMP rispetto al reclutamento della β-arrestina, con ridotta internalizzazione del recettore rispetto al GLP-1. Si propone che tali proprietà contribuiscano a una secrezione insulinica aumentata nei modelli di isole, poiché la β-arrestin1 sembra limitare le risposte al GLP-1 ma non quelle al GIP o a tirzepatide. Le strutture Cryo-EM illustrano una conformazione α-elicoidale del peptide che impegna i domini transmembrana del recettore. Tali dati meccanicistici derivano da sistemi di cellule transfettate e potrebbero non riflettere pienamente la densità recettoriale nativa, l'eterodimerizzazione o il contesto tissutale. 1 1

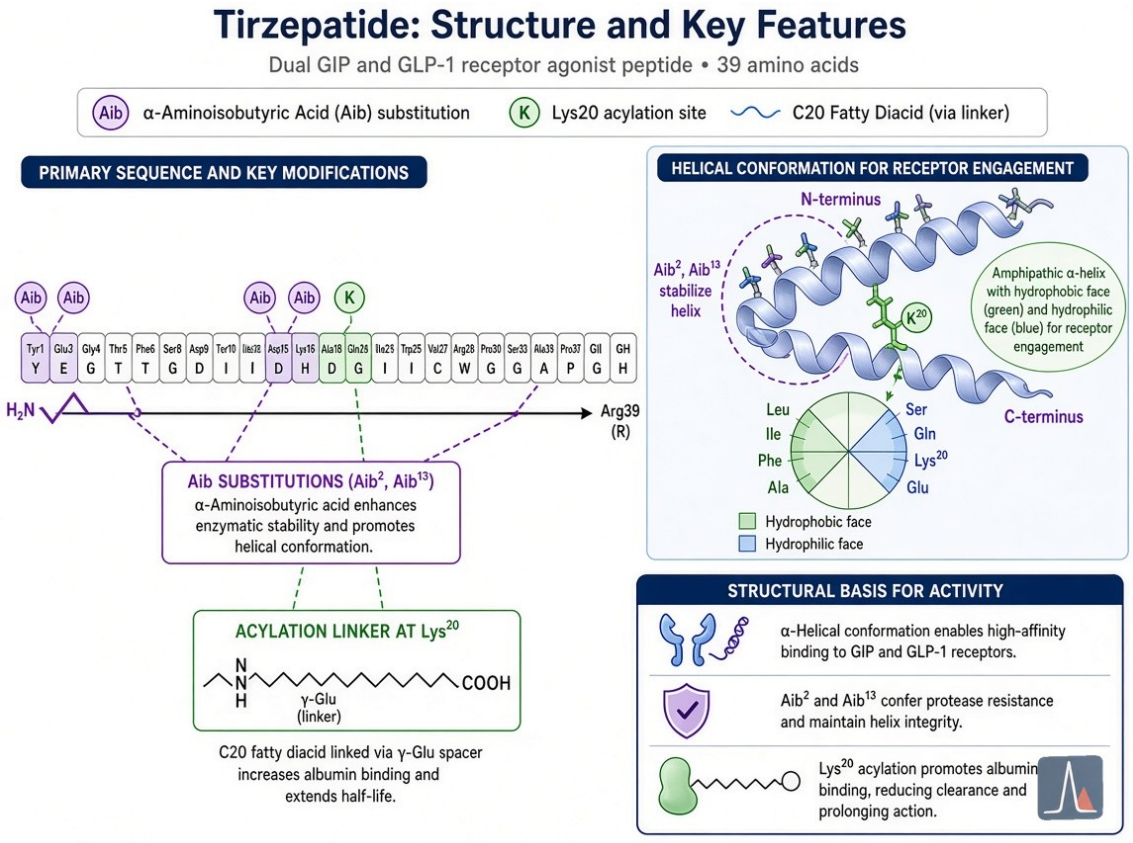


Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Schema rappresentativo del disegno di studio tratto dal programma SURMOUNT sull'obesità.

Modelli animali preclinici

Studi sui roditori in modelli murini di obesità e diabete indotti dalla dieta riportano che la somministrazione centrale o periferica di tirzepatide riduce l'assunzione di cibo e il peso corporeo (prevalentemente massa grassa) e migliora la sensibilità all'insulina e la tolleranza al glucosio in misura maggiore rispetto agli agonisti selettivi del recettore del GLP-1. Esperimenti pair-fed indicano effetti sulla spesa energetica e sull'utilizzazione dei substrati (aumentata ossidazione dei grassi, minore rapporto di scambio respiratorio) mediati dall'innervazione simpatica del tessuto adiposo e da variazioni dell'attività neuronale ipotalamica e del rombencefalo. Ulteriori segnalazioni descrivono una ridotta accumulazione lipidica epatica mediante sottoregolazione dei trasportatori di uptake degli acidi grassi (Cd36, Fabp2/4), una funzione mitocondriale-lisosomiale potenziata (sovraregolazione di Lamp1/2) e un'alterata gestione del colesterolo (Hnf4a, Abcg5/8). Tali riscontri provengono da modelli animali e non costituiscono risultati nell'uomo. La teoria basata su dati preclinici suggerisce che l'agonismo combinato del GIPR e l'agonismo biased del GLP-1R possano produrre benefici metabolici additivi o sinergici nell'uomo, ma ciò resta teorico. 2 3



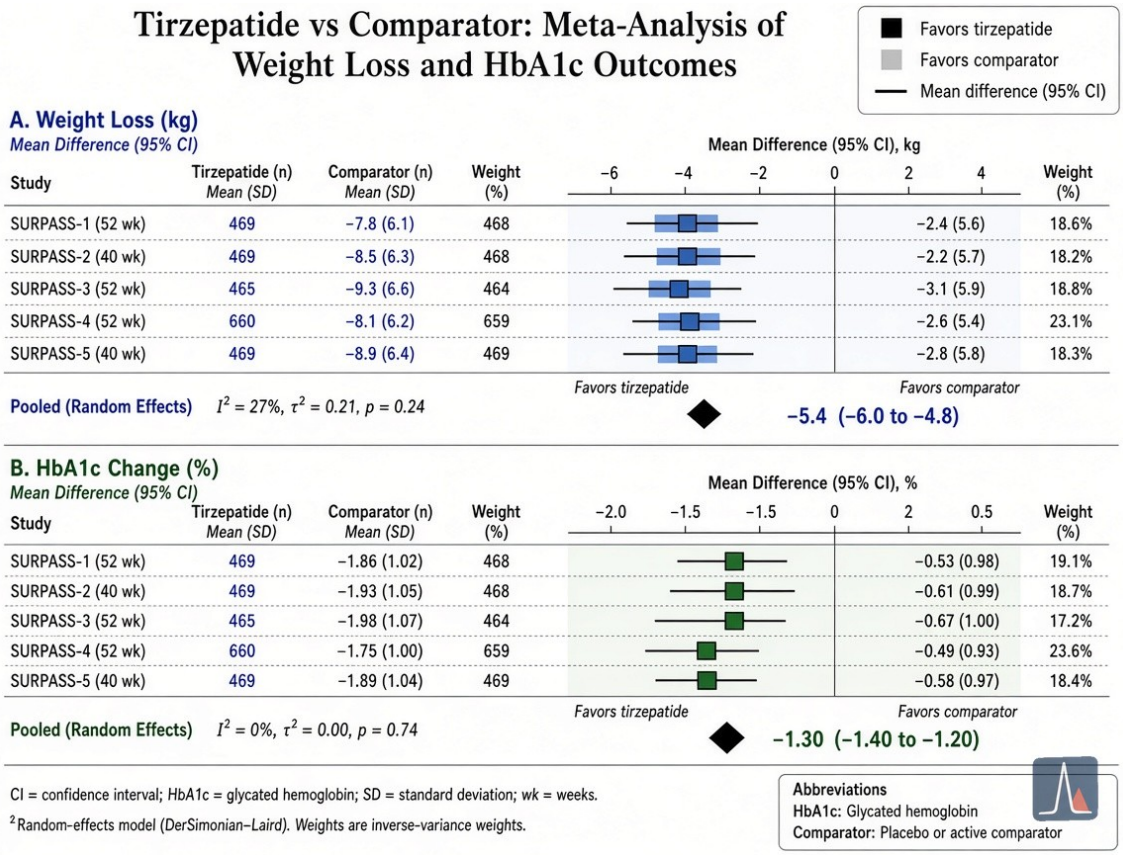
Caratteristiche strutturali del peptide tirzepatide utilizzato negli studi meccanicistici indicizzati.

Risultati favorevoli dagli studi randomizzati SURPASS e SURMOUNT e dalle meta-analisi

The SURPASS programme (phase 3 randomised trials in type 2 diabetes) reported superior

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.

reductions in HbA1c (estimated mean changes of approximately −2.0 to −2.5 percentage points with 5–15 mg doses) and body weight (7–13 kg or 8–15% in many cohorts) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin, or titrated prandial insulin. Head-to-head superiority versus semaglutide 1 mg was shown for both glycaemic control and weight loss (SURPASS-2). The SURMOUNT programme in adults with obesity or overweight (with or without type 2 diabetes) demonstrated mean percentage weight reductions of 15.0%, 19.5%, and 20.9% with 5, 10, and 15 mg doses versus 3.1% with placebo at 72 weeks in SURMOUNT-1 (non-diabetic cohort). High proportions achieved ≥ 15% or ≥ 20% weight loss. SURMOUNT-5 (head-to-head versus semaglutide 2.4 mg) confirmed greater weight loss (approximately 20.2% versus 13.7%) and some quality-of-life domain improvements. Benefits extended to waist circumference, blood pressure, lipids, obstructive sleep apnea (reduced apnea-hypopnea index), and heart failure with preserved ejection fraction symptoms. Meta-analyses of randomised trials confirm dose-dependent weight loss (standardised mean differences or odds ratios for ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% thresholds substantially favoring tirzepatide over placebo or active comparators), HbA1c reduction, and improvements in cardiometabolic risk factors. SURPASS-CVOT reported noninferiority to dulaglutide for 3-point major adverse cardiovascular events with exploratory signals of benefit on heart failure endpoints and renal outcomes. Pooled and network meta-analyses (2024–2026) rank tirzepatide highly for weight reduction and glycaemic efficacy among incretin-based therapies. [4] [5] [6]



Sintesi illustrativa dei dati di efficacia dei programmi SURPASS e SURMOUNT.

Esiti cardiovascolari, renali e altri esiti clinici

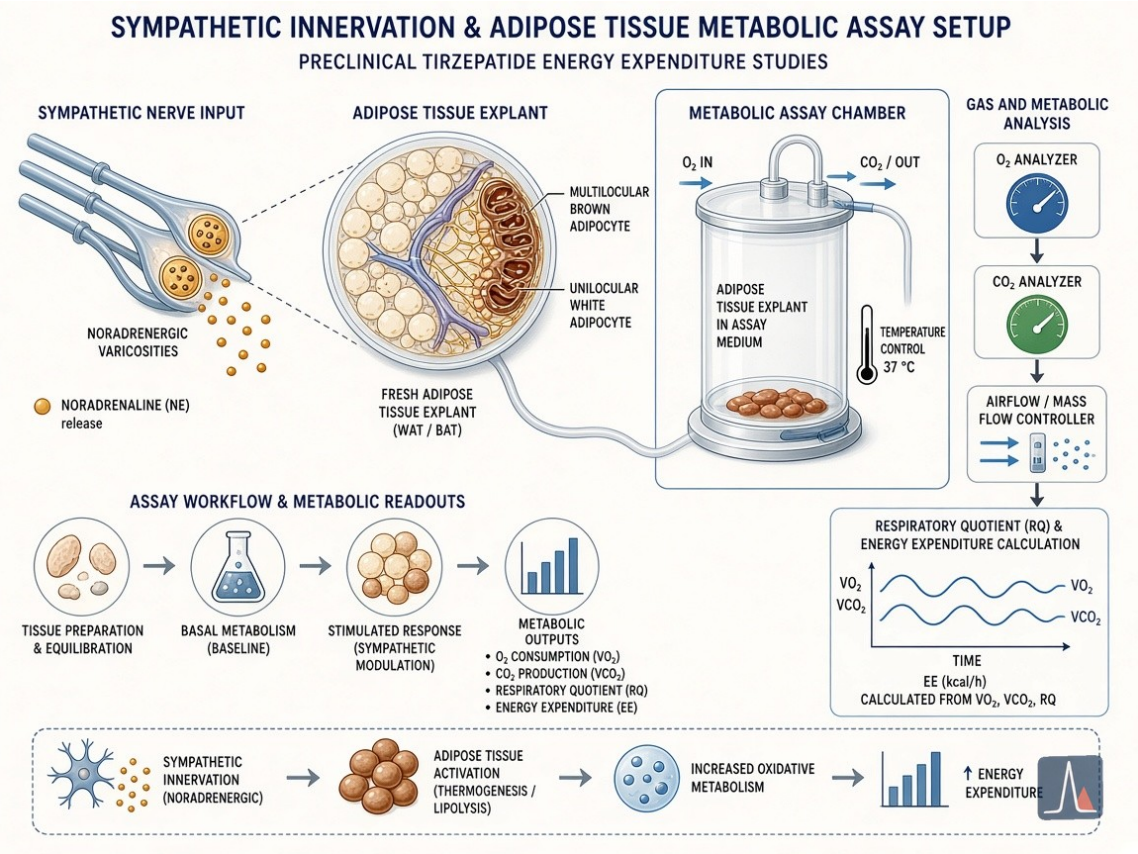
Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

I dati indicizzati sugli esiti cardiovascolari provenienti da SURPASS-CVOT e dalle meta-analisi indicano assenza di aumento e, in alcune analisi aggregate, riduzioni degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (hazard ratio di circa 0.8–0.9 in contesti esplorativi o di network meta-analisi), delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e degli esiti compositi renali. Sono riportati miglioramenti dei marcatori infiammatori, dei punteggi di funzione fisica e della qualità della vita correlata alla salute (in particolare nei domini fisici nei partecipanti con maggiore perdita di peso). Benefici sull'apnea ostruttiva del sonno e sui marcatori della malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica compaiono in studi dedicati o in sottogruppi. Tali esiti derivano da studi controllati randomizzati di durata variabile (40–176 settimane) e da profili di rischio dei partecipanti differenti.

Profilo di sicurezza, tollerabilità ed eventi avversi

Gli studi randomizzati e le meta-analisi identificano in modo coerente gli eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, stipsi) come i più frequenti, con andamento dose-dipendente (incidenza di circa il 40–60% alle dosi più elevate rispetto al 20–30% con placebo o inferiore con alcuni comparatori). Gli eventi sono prevalentemente di entità lieve o moderata, raggiungono il picco durante la titolazione della dose e si attenuano nel tempo. L'interruzione dovuta a eventi avversi è più elevata con tirzepatide (tipicamente 5–10%) rispetto al placebo, ma comparabile o talvolta inferiore rispetto a semaglutide nei dati di confronto diretto. Gli eventi avversi gravi si verificano con tassi simili al placebo o ai controlli attivi (odds ratio prossimi a 1.0 nelle meta-analisi); la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari maggiori non mostrano un aumento significativo, sebbene alcune analisi restino sottodimensionate (certezza molto bassa per la mortalità). I tassi di disturbi correlati alla colecisti e di pancreatite sono bassi e non risultano costantemente elevati rispetto ai controlli in tutte le meta-analisi, benché la rapida perdita di peso sia un noto fattore di rischio di classe. La perdita di massa magra costituisce circa il 25–30% del peso totale perso nei sottostudi DXA (ad es., SURMOUNT-1), un rapporto simile al placebo o alla restrizione calorica, ma con una maggiore riduzione assoluta della massa magra a causa della più ampia variazione ponderale totale. Nessun effetto catabolico diretto sulle cellule muscolari scheletriche umane è riportato nel lavoro in vitro di supporto. La farmacovigilanza post-marketing (FAERS) mostra i segnali gastrointestinali e correlati attesi, con alcune differenze comparative rispetto a semaglutide (ad es., minore segnalazione di alcuni eventi di ostruzione o renali in un'analisi). I segnali di tumore delle cellule C della tiroide osservati nei roditori hanno indotto avvertenze regolatorie, ma l'incidenza nell'uomo negli studi non ha mostrato un chiaro eccesso. 7 8

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 dei modelli preclinici che esaminano l’utilizzo dei grassi e il bilancio energetico.

Risultati nulli, misti, incoerenti e metodologicamente limitati

Non tutti gli endpoint cardiovascolari o renali secondari hanno raggiunto la significatività statistica nei singoli studi, e alcune meta-analisi riportano una bassa certezza per la mortalità o per specifici esiti aritmici a causa della scarsità degli eventi. Il recupero ponderale è documentato all’interruzione del trattamento (SURMOUNT-4), a indicare che la somministrazione continuativa è necessaria per il mantenimento. L’eterogeneità nelle meta-analisi è elevata per alcuni esiti antropometrici o lipidici (valori di I^2 frequentemente >50–90%). I miglioramenti della qualità di vita, pur statisticamente significativi nei domini fisici, non superano sempre le differenze minime clinicamente importanti. L’aderenza nel mondo reale e i dati sugli esiti hard a lungo termine (>3 anni) restano limitati in coorti indipendenti. I risultati sulla composizione corporea sono misti riguardo alle implicazioni funzionali della perdita di massa magra, con alcune segnalazioni che rilevano una forza conservata o migliorata quando associata all’esercizio fisico, sebbene il rischio di sarcopenia nelle popolazioni vulnerabili sia oggetto di discussione.

Sintesi delle evidenze, limitazioni ricorrenti e implicazioni per il catalogo

Revisioni sistematiche, meta-analisi e network meta-analisi (2024–2026) sintetizzano i programmi SURPASS e SURMOUNT come attestanti tirzepatide tra gli agenti più efficaci per la riduzione del peso e il miglioramento glicemico nelle evidenze randomizzate indicizzate, con

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.

co-benefici cardiometabolici in larga misura attribuibili alla perdita di peso oltre che a effetti incretinici diretti. Le limitazioni ricorrenti includono la prevalente sponsorizzazione industriale degli studi pivotali, i tassi di abbandono correlati a effetti gastrointestinali che possono introdurre bias nelle analisi per protocollo, una durata relativamente breve o media per molti endpoint secondari e di sicurezza, la sottorappresentazione di determinati profili demografici o di comorbidità e la necessità di un follow-up indipendente più lungo su eventi rari, salute ossea e persistenza dopo la sospensione. La certezza per la mortalità o per specifici eventi avversi gravi è spesso valutata bassa o molto bassa a causa dell'imprecisione. Per i ricercatori di laboratorio, questi studi indicizzati forniscono un quadro farmacologico e fisiologico dettagliato per la progettazione di esperimenti con il materiale di ricerca catalogato, evidenziando l'importanza di condizioni controllate, di un veicolo appropriato (ad es., acqua batteriostatica per la ricostituzione in vitro o nel lavoro su animali), del dose-ranging nei sistemi modello e della misurazione sia dei marcatori di efficacia sia dei segnali di tollerabilità. I dati sottolineano l'utilità di tirzepatide come composto strumento per interrogare la biologia dual-incretin, sottolineando al contempo che le relazioni degli studi clinici non equivalgono a istruzioni per l'applicazione umana o veterinaria del reagente di laboratorio.

Fonti

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231. (in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Molteplici meta-analisi del 2024–2026 di studi randomizzati su efficacia, sicurezza, esiti cardiovascolari e composizione corporea (ad es., protocolli di BMJ Open, TSA di BMC Medicine, revisioni Cochrane e sintesi specifiche di riviste indicizzate in PubMed).
• Ulteriori pubblicazioni primarie SURMOUNT e SURPASS, dati SUMMIT sull'HFpEF e analisi di farmacovigilanza (disproporzionalità FAERS, 2022–2026) disponibili tramite PubMed ed Europe PMC.

Tutte le affermazioni sono tratte esclusivamente dalla letteratura primaria indicizzata o da revisioni sistematiche. Non vengono fornite dosi, istruzioni di somministrazione né raccomandazioni terapeutiche. I materiali di Rierink Compounds sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Tutte le informazioni e i prodotti discussi 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.