Gepubliceerde rapporten over semaglutide

28 oktober 2026

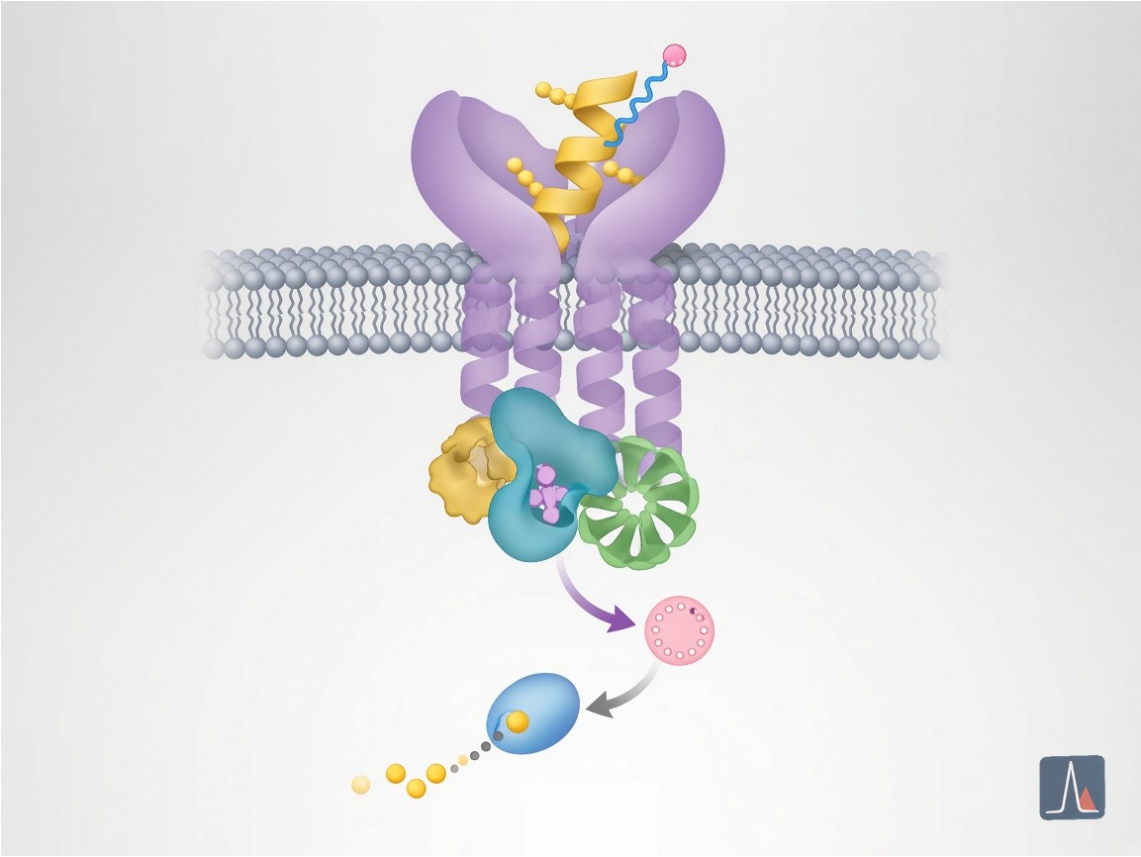
Gepubliceerde rapporten karakteriseren semaglutide als een langwerkende GLP-1-receptoragonist met uitgebreide gegevens uit gerandomiseerde studies die 10–15% gewichtsvermindering, verbetering van de glykemie en cardiovasculaire voordelen la

Gepubliceerde rapporten karakteriseren semaglutide als een langwerkende geacyleerde GLP-1-receptoragonist (GLP-1RA), ontworpen met een amino-isoboterzuur(Aib)-substitutie op positie 8 voor DPP-4-resistentie, arginine op positie 34 en acylering op Lys26 met een C18-dizuur via een γ-glutamyl-2×(2-amino-ethoxy)ethoxyacetyl-spacer voor hoge-affiniteitsbinding aan albumine en een halfwaardetijd van ongeveer 1 week. Uitgebreide literatuur uit fundamentele mechanistische studies, preklinische modellen en met name grootschalige gerandomiseerde klinische onderzoeksprogramma's (SUSTAIN voor diabetes type 2 [T2D], PIONEER voor de orale formulering, STEP voor obesitas, SELECT voor cardiovasculaire uitkomsten bij mensen zonder diabetes en FLOW voor nieruitkomsten) documenteert klinisch betekenisvolle verlagingen van HbA1c, lichaamsgewicht (doorgaans 10–17% bij 2,4 mg wekelijks subcutaan in obesitasstudies, hoger met 7,2 mg-regimes), tailleomtrek, bloeddruk en lipiden, en van ernstige ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE), samen met verbeteringen in hartfalenklachten, nierfunctie en histologie van metabool-geassocieerde steatohepatitis (MASH). Gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree, obstipatie) vormen de voornaamste beperking van de verdraagbaarheid en de belangrijkste reden voor stopzetting. Systematische reviews en meta-analyses tot en met 2026 bevestigen bewijs met hoge zekerheid voor gewichtsverlies tijdens de behandeling en cardiometabool voordeel in de aangegeven populaties, maar wijzen op industriesponsoring van de cruciale studies, wisselende effecten op vetvrije massa, aanzienlijke gewichtstoename na stopzetting en de behoefte aan langere real-worldgegevens. Deze gegevens betreffen uitsluitend goedgekeurde farmaceutische formuleringen (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) die onder medisch toezicht zijn bestudeerd en stellen gebruik van onderzoekskwaliteitsmateriaal uit de catalogus niet vast en onderschrijven dat evenmin. Het rapporteren van gegevens uit humane studies in deze briefing vormt geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal aan mensen of dieren toe te dienen.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Semaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, monoisotopische massa ≈ 4113,6 Da) is een synthetisch analoog van humaan GLP-1(7–37) van 31 aminozuren. In de Rierink-catalogus wordt het strikt geleverd voor laboratoriumonderzoek. Het verschilt chemisch van natief GLP-1 door de Aib^{8}-substitutie die DPP-4-splitsing blokkeert en de lipidezijketen die de circulatie verlengt via reversibele albuminebinding. Verwante catalogusvermeldingen omvatten liraglutide, dulaglutide, tirzepatide en mengsels van cagrilintide + semaglutide. Al het geïndexeerde klinische bewijs verwijst naar GMP-vervaardigde, door toezichthouders goedgekeurde toedieningsvormen; geen peer-reviewed studies karakteriseren ex tempore bereide onderzoeksflesjes voor toediening aan mens of dier.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



In-vitroschema van de interactie van semaglutide met de GLP-1-receptor en de downstream-cAMP-signalering.

Fundamentele ontdekking, receptorfarmacologie en in-vitromechanistische studies (in_vitro- en methodenartikelen, jaren 1980–2020)

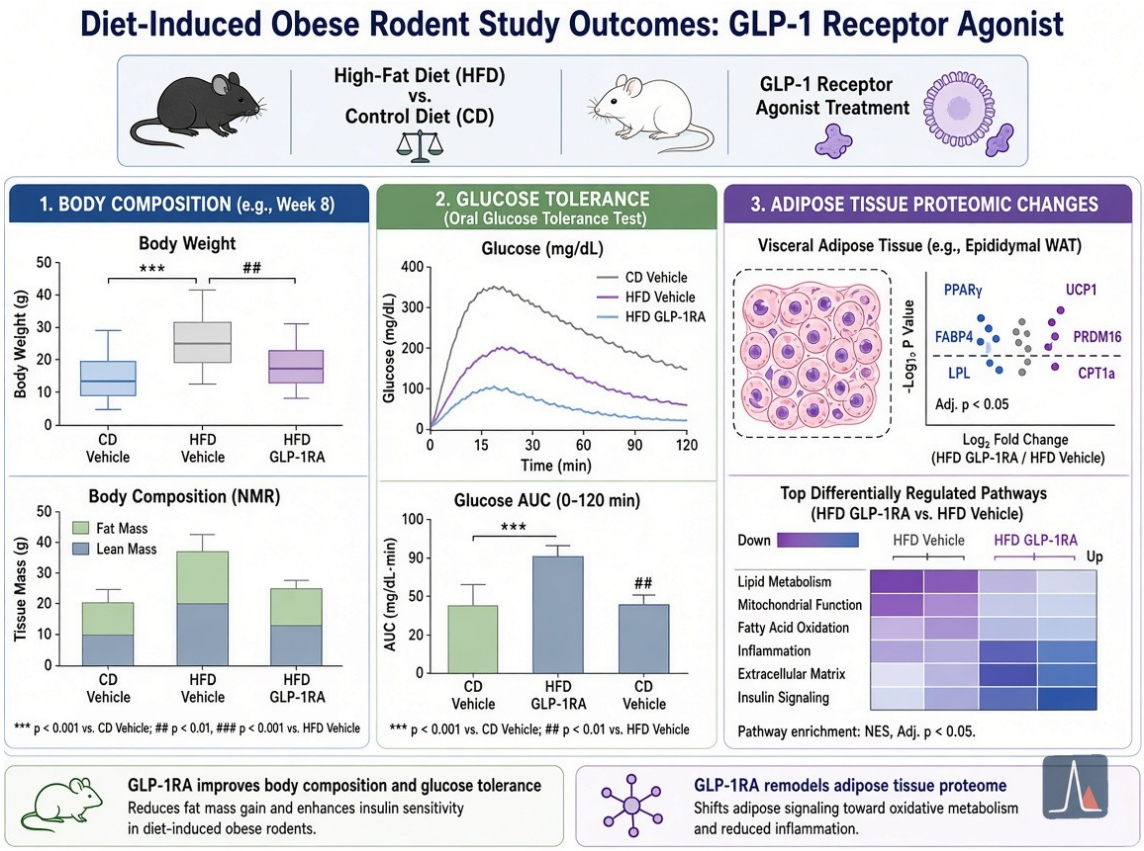
GLP-1 werd in de jaren 1980 geïdentificeerd als een incretinhormoon dat glucoseafhankelijk de insulinesecretie stimuleert en glucagon onderdrukt. Rationeel ontwerpwerk dat uitmondde in het artikel uit 2015 in Journal of Medicinal Chemistry van Lau et al. screende de lengte van de vetzuurketen, de aanhechtingsplaats en de linkerscheikunde om de albumineaffiniteit te optimaliseren met behoud van GLP-1R-potentie. Semaglutide vertoont subnanomolaire affiniteit voor de humane GLP-1R, robuuste Gs-gekoppelde cAMP-accumulatie en downstream-PKA/CREB-signalering in recombinante celsystemen en geïsoleerde eilandjes. Cryo-EM- en kristalstructuren (bijvoorbeeld PDB 4ZGM en latere complexen) illustreren hoe de N-terminale helix in de transmembraan-orthosterische pocket insert en het C-terminale gebied het extracellulaire domein bindt; de flexibele lipideketen verhoogt de stabiliteit zonder de receptoractivatie te verstoren. In-vitrostudies tonen verder remming van glucagonafgifte uit alfacellen, vertraagde maagmotiliteit in orgaanbadpreparaten en directe effecten op neuronale kweken uit de area postrema en de nucleus tractus solitarius. Recente mechanistische artikelen uit 2026 beschrijven zowel Gs/cAMP- als Gq/calciumroutes in GLP1R-neuronen van de achterhersenen als kritisch voor onderdrukking van de eetlust.

Preklinische diermodellen van metabole disfunctie,

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

eetlustregulatie en orgaanbescherming (dierstudies, jaren 2010–2026)

Dieetgeïnduceerde obese (DIO) muizen en ratten, db/db-diabetische muizen en niet-humane primatenmodellen laten consistent dosisafhankelijke verlagingen van de voedselinname zien, gemedieerd door GLP1R-expresserende neuronen in de area postrema en de nucleus tractus solitarius, wat leidt tot 15–30% verlies van lichaamsgewicht (vooral vetmassa), lagere nuchtere glucose, verbeterde glucosetolerantie en verminderde hepatische steatose. Proteoomanalyses van epididymaal wit vetweefsel tonen neerwaartse regulatie van lipogene eiwitten (CD36, FABP5, ACSL, PLIN2, LPL) en modulatie van routes voor lipideopname, -opslag en lipolyse. Cardiorenale bescherming wordt gerapporteerd in ischemie-reperfusie-, unilaterale nefrectomie- en diabetische nefropathiemodellen, met verminderde ontsteking, fibrose en albuminurie. Een Nature Metabolism-studie uit 2026 met fibre photometry en conditionele knock-outs stelde vast dat cAMP-signalering in AP^Glp1r-neuronen zowel noodzakelijk als voldoende is voor door semaglutide geïnduceerd gewichtsverlies; verstoring van Gs of remming van PDE4 moduleerde de omvang van het effect. Knaagdierstudies identificeerden ook hyperplasie van schildklier-C-cellen bij hoge blootstellingen, wat aanleiding gaf tot klinische monitoring, hoewel de vertaling naar mensen onzeker blijft. Deze modellen bieden mechanistische aannemelijkheid voor de humane signalen van gewichtsverlies en orgaanbescherming, maar voorspellen geen humane dosering of veiligheid.



Schematische weergave van bevindingen uit preklinische diermodellen over gewichtsverlies en metabole parameters.

Cruciale gerandomiseerde studies bij diabetes type 2

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

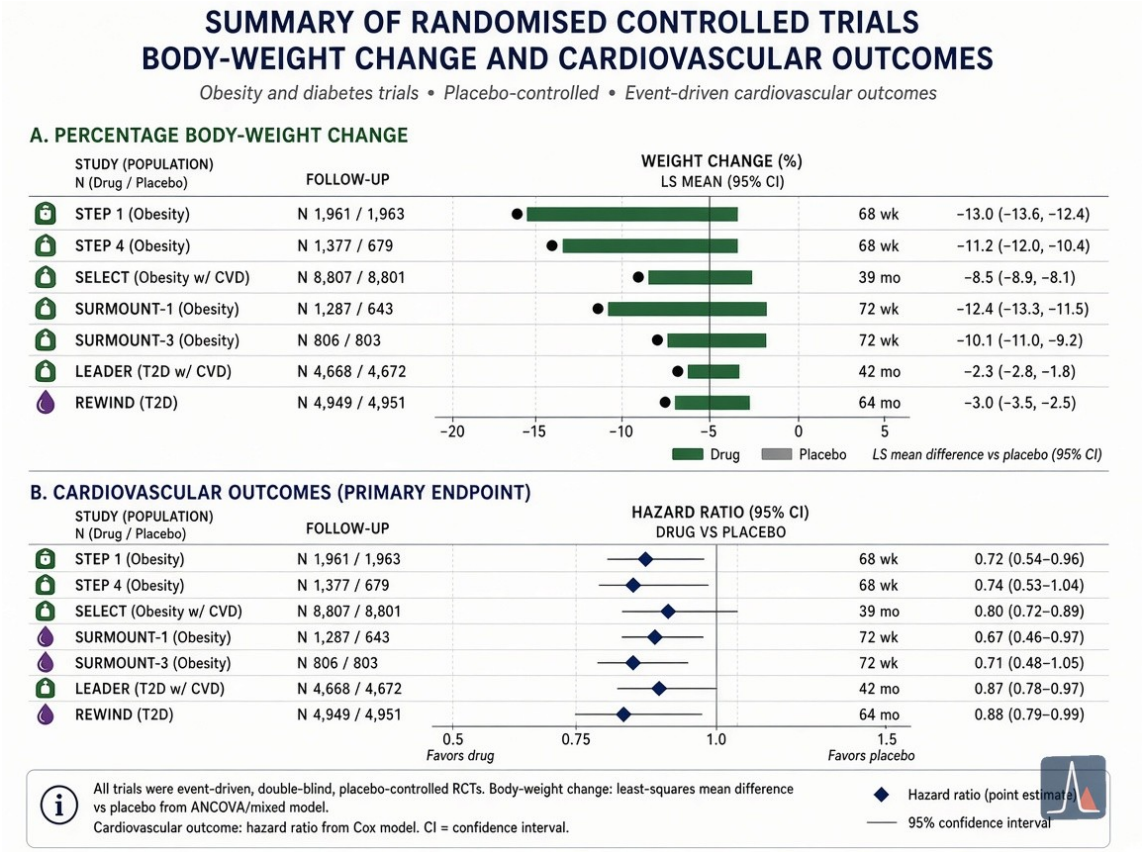
(programma's SUSTAIN en PIONEER, klinische artikelen, 2016–2022)

De SUSTAIN-reeks (tien fase 3-studies, >9.000 deelnemers) en het parallelle PIONEER-programma met oraal semaglutide toonden superieure HbA1c-verlaging (geschat behandelingsverschil –1,0 tot –1,8 procentpunt versus placebo, sitagliptine, liraglutide, dulaglutide of basale insuline) en 3–6 kg placebo-gecorrigeerd gewichtsverlies bij 0,5–1,0 mg wekelijks subcutaan of 7–14 mg orale doses. SUSTAIN 6 (n=3.297, T2D met hoog cardiovasculair risico) behaalde het primaire cardiovasculaire veiligheids eindpunt en toonde een relatieve vermindering van 26% in 3-punts-MACE (HR 0,74; 95%-BI 0,58–0,95), vooral door minder niet-fatale beroertes. Gastro-intestinale gebeurtenissen kwamen bij 30–50% voor tijdens dosisverhoging, maar waren meestal licht tot matig en voorbijgaand. Deze studies vestigden semaglutide als een effectief glucoseverlagend en gewichtsverlagend middel bij T2D en bevestigden de cardiovasculaire veiligheid. 1 2

Grootschalige gerandomiseerde studies naar obesitas, cardiovasculaire en nieruitkomsten (programma's STEP, SELECT, FLOW, klinische artikelen, 2021–2026)

Het STEP-programma (STEP 1–5, 8, TEENS, UP) randomiseerde volwassenen met BMI ≥ 30 (of ≥ 27 met comorbiditeiten) naar 2,4 mg wekelijks subcutaan semaglutide of placebo plus leefstijlinterventie. STEP 1 rapporteerde –14,9% gemiddelde gewichtsverandering na 68 weken versus –2,4% met placebo; >50% van de deelnemers bereikte ≥ 15% verlies. Gegevens met hogere dosis (7,2 mg) uit STEP UP-extensies bereikten ongeveer 18–20% verlies. Cardiometabole markers (tailleomtrek, bloeddruk, lipiden, CRP, leverenzymen) verbeterden evenredig. STEP 4 toonde snelle gewichtstoename na stopzetting, wat de noodzaak van voortgezette therapie onderstreept. De SELECT-studie (n=17.604, overgewicht of obesitas plus vastgestelde cardiovasculaire ziekte, geen diabetes) toonde een vermindering van 20% in 3-punts-MACE (HR 0,80; 95%-BI 0,72–0,90) over ongeveer 40 maanden, met aanhoudend ongeveer 9–10% gewichtsverlies na 208 weken. FLOW (T2D plus chronische nierziekte) behaalde het primaire samengestelde niereindpunt (HR 0,76). STEP-HFpEF-studies rapporteerden verbeterde scores op de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, een grotere 6-minutenloopafstand en verlaagd NT-proBNP. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor dan met placebo (risicoratio ongeveer 1,5–2,0), maar namen af na dosisverhoging; stopzettingspercentages lagen tussen 5 en 16%. Een meta-analyse uit 2026 van DXA-gegevens gaf aan dat verlies van vetvrije massa wel voorkomt (gepoolde MD –2,5 kg over studies), maar dat vermindering van vetmassa overheerst, met zeer lage zekerheid over de klinische betekenis van de vetvrije component. 3 4 5

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

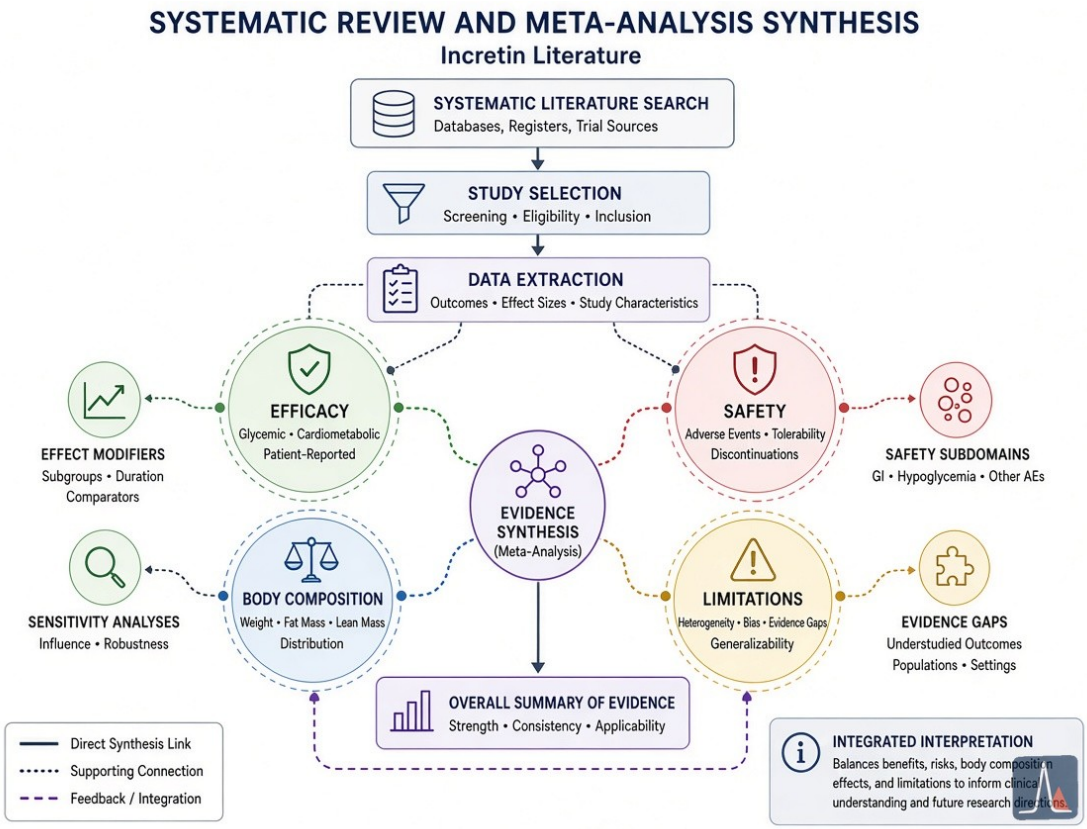


Illustratieve samenvatting van bevindingen over gewichtsverlies en cardiovasculaire uitkomsten uit de STEP- en SELECT-studieprogramma's.

Veiligheidsprofiel, lichaamssamenstelling, effecten na stopzetting en bredere klinische rapporten (gepoolde veiligheids-, observationele en exploratieve RCT-artikelen, 2018–2026)

Over de programma's heen zijn de dominante bijwerkingen gastro-intestinaal en dosisafhankelijk tijdens de verhoging. Galblaasgerelateerde aandoeningen en lichte stijgingen van pancreasenzymen komen vaker voor dan met placebo, maar grote meta-analyses tot en met 2026 hebben geen verhoogd risico op pancreatitis of pancreascarcinoom bevestigd (OR 0,25 voor pancreascarcinoom, 95%-BI 0,03–2,24; OR 2,04 voor schildkliercarcinoom, 95%-BI 0,33–12,61). Bevindingen bij knaagdieren over schildklier-C-cellen leidden tot een kaderwaarschuwing waarvan de relevantie voor de mens als laag wordt beschouwd. Real-worldregisters en observationele cohorten bevestigen vermindering van het cardiovasculaire risico, maar rapporteren lagere therapietrouw en hogere stopzetting dan in studies. Studies na stopzetting tonen dat ongeveer 50–67% van het verloren gewicht binnen 6–12 maanden terugkeert. Exploratieve rapporten omvatten histologische resolutie van MASH, verbetering van klachten bij HFpEF en mogelijke signalen bij door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename en vermindering van craving; deze vereisen bevestigende studies. Een meta-analyse uit 2026 bij patiënten met schizofrenie die antipsychotica gebruiken, vond dat semaglutide de grootste gewichtsvermindering gaf onder de onderzochte GLP-1RA's. 6 7

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

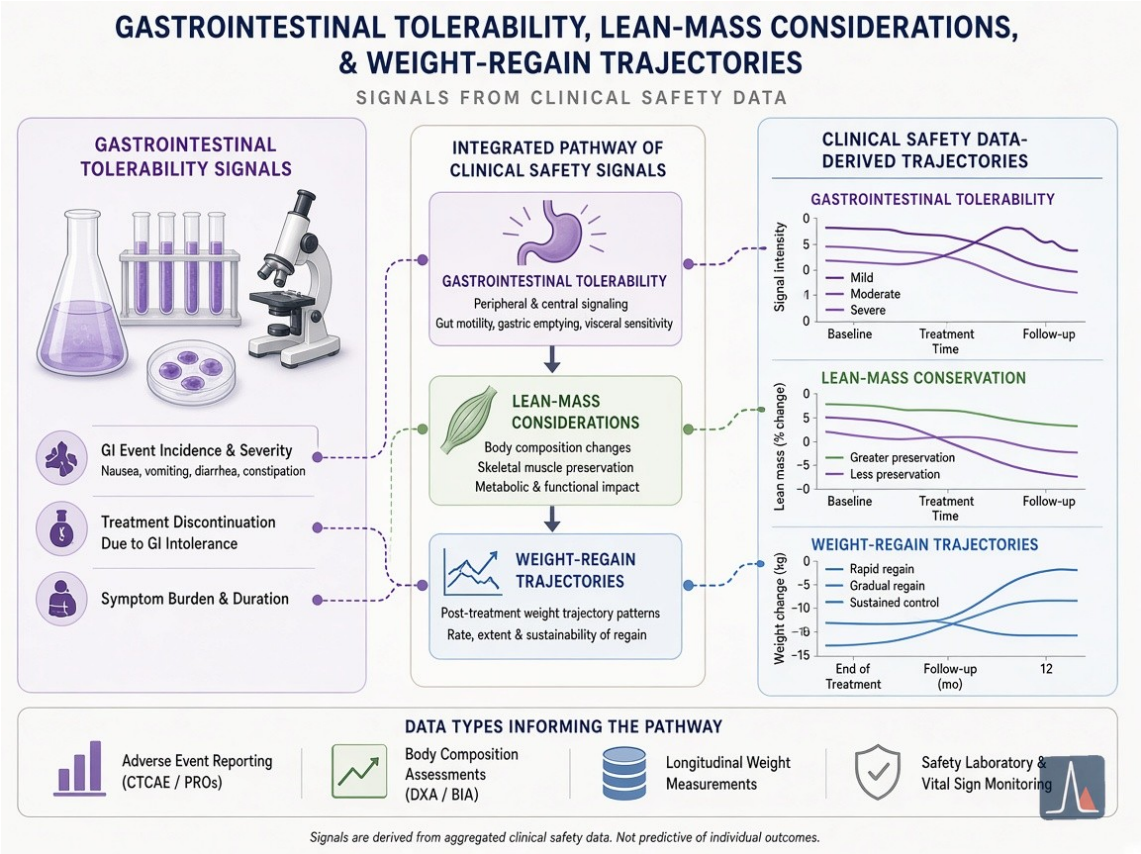


Conceptueel overzicht van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses over semaglutide.

Systematische reviews, meta-analyses, bewijssyntheses en regulatoire context (review- en meta-analyseartikelen, 2020–2026)

Meer dan 50 systematische reviews en netwerkmeta-analyses, gepubliceerd in 2020–2026, synthetiseren gegevens van >40.000 deelnemers. Gepoolde schattingen bevestigen 10–15% gemiddeld gewichtsverlies met 2,4 mg subcutaan semaglutide (bewijs met hoge zekerheid), 1,0–1,5% HbA1c-verlaging, 3–5 mmHg verlaging van de systolische bloeddruk en 14–26% relatieve verminderingen van MACE- en nierrisico. Tirzepatide toont in head-to-head-netwerkvergelijkingen een bescheiden superieur gewichtsverlies. Cochrane- en umbrella-reviews beoordelen het bewijs voor gewichtsverlies tijdens de behandeling en cardiometabool voordeel als hoog, maar waarderen langetermijnharde uitkomsten lager vanwege industriefinanciering, uitval en heterogeniteit. Regulatoire goedkeuringen (FDA 2017 voor T2D, 2021 voor chronisch gewichtsbeheer en vermindering van CV-risico; EMA-equivalenten) verwerken deze gegevens met aanbevelingen voor geleidelijke dosisverhoging om gastro-intestinale intolerantie te beperken, een contra-indicatie bij persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van medullair schildkliercarcinoom of multipele endocriene neoplasie type 2, en monitoring op pancreatitis en galblaasaandoening. Real-worldevidencesyntheses tot en met 2026 wijzen op lagere persistentiepercentages dan in studies. 8 9

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Schema van terugkerende thema’s rond veiligheid, verdraagbaarheid en beperkingen na behandeling.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

De gepubliceerde literatuur over semaglutide behoort tot de meest robuuste voor een op incretine gebaseerde therapie, opgebouwd uit grote, langdurige, gebeurtenisgestuurde gerandomiseerde gecontroleerde studies die het veld van surrogaateindpunten naar harde klinische uitkomsten hebben gebracht, waaronder MACE, samengestelde niereindpunten en hartfalenklachten. Preklinische studies naar neurale mapping en signalering bieden coherente mechanistische ondersteuning voor centrale onderdrukking van de eetlust en perifere metabole effecten. Niettemin omvatten terugkerende beperkingen overheersende sponsoring door de fabrikant van de goedgekeurde formuleringen, ondervertegenwoordiging van bepaalde etnische groepen en sociaaleconomische strata, hoge percentages gastro-intestinale stopzetting (5–16% in studies, hoger in de praktijk), vragen over de functionele betekenis van bescheiden verminderingen van vetvrije massa op DXA (zeer lage zekerheid in meta-analyses uit 2026), snelle en aanzienlijke gewichtstoename na staken, kosten- en therapietrouwbarrières in de praktijk, en het ontbreken van langetermijngegevens (>5 jaar) buiten de industrie in brede populaties. Geen gepubliceerde rapporten valideren de chemische identiteit, stabiliteit of biologische activiteit van semaglutide van onderzoekskwaliteit dat voor laboratoriumexperimenten wordt geleverd, wanneer het buiten gecontroleerde farmaceutische productie en omstandigheden van klinische studies wordt gebruikt. Lopende studies in 2026–2027 blijven de rol ervan verfijnen bij aanvullende indicaties zoals neurodegeneratieve ziekte, verslaving en combinatieregimes met middelen zoals cagrilintide of retatrutide. Alle conclusies over klinische baten en risico’s in de literatuur verwijzen uitsluitend naar

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

goedgekeurde farmaceutische producten die onder medisch toezicht worden gebruikt.

Bronnen

• Lau J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
• Wilding JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021. PMID: 33567185 (STEP 1).
• Lincoff AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 (SELECT).
• Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2024. doi:10.4103/jrms.jrms_693_23. PMID: 39629036. 5
• Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023. doi:10.1016/j.dsx.2023.102895. 6
• DXA-measured lean and fat mass differences with incretin-based therapy versus comparators: a meta-analysis of phase 3 trials. BMC Endocr Disord. 2026. doi:10.1186/s12902-026-02679-z. 4
• Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab. 2024. doi:10.1111/dom.15386. 3
• Semaglutide drives weight loss through cAMP-dependent mechanisms in GLP1R-expressing hindbrain neurons. Nat Metab. 2026. doi:10.1038/s42255-026-01534-8. 10
• Cochrane review on semaglutide for weight loss. 2025 (high-certainty evidence for ~11% weight loss). 8
• Additional 2025–2026 meta-analyses on oral semaglutide CV outcomes, body composition, and schizophrenia populations (various journals).

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.