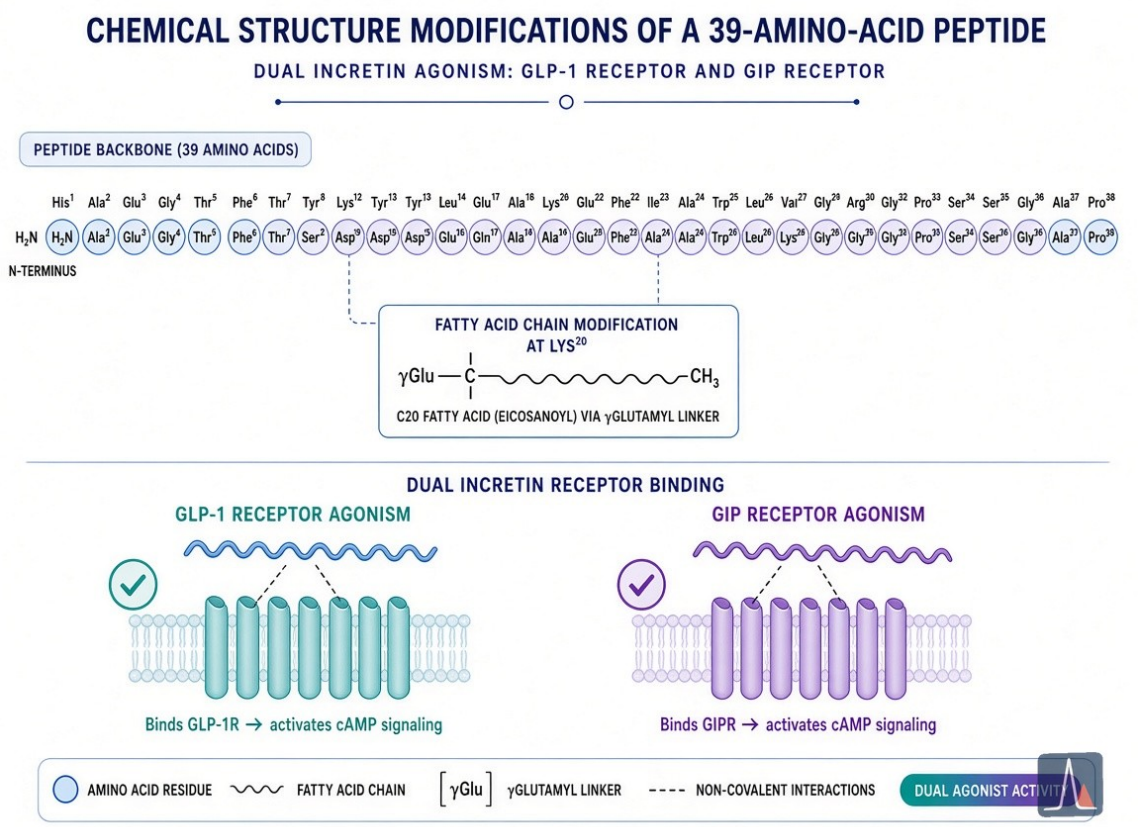
Gepubliceerde rapporten over tirzepatide

26 oktober 2026

Geïndexeerde preklinische en klinische artikelen beschrijven tirzepatide als een duale GIP/GLP-1-receptoragonist die is onderzocht op glykemische en gewichtsgerelateerde uitkomsten. Rapporten documenteren substantiële dalingen van HbA1c (to

Geïndexeerde preklinische en klinische artikelen beschrijven tirzepatide (LY3298176) als een unimoleculaire duale agonist van de receptoren voor glucoseafhankelijk insulinotroop polypeptide (GIP) en glucagonachtig peptide-1 (GLP-1). Het is vooral onderzocht op glykemische controle, gewichtsverlies, insulinegevoeligheid en cardiometabole en orgaanbeschermende uitkomsten in modellen van diabetes type 2 en obesitas. Deze literatuur staat los van de al besproken literatuur over enkelvoudige incretines (bijvoorbeeld semaglutide, liraglutide, dulaglutide), een GHRH-analoog (tesamorelin) en mitochondriale peptiden (MOTS-c, SS-31).

Tirzepatide is uitsluitend voor laboratoriumonderzoek. Het rapporteren van deze gepubliceerde humane trials is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier toe te dienen.



Schematische weergave van moleculaire kenmerken van tirzepatide die duale receptoragonisme mogelijk maken.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Tirzepatide is een synthetisch lineair peptide van 39 aminozuren, gebaseerd op de GIP-sequentie. Belangrijke modificaties zijn substituties met α-aminoisoboterzuur (Aib) op posities 2 en 13 voor DPP-4-resistentie, een C20-vetdizuurdeel dat via een γ-glutaminezuur en twee 8-amino-3,6-dioxaoctaanzuur-(OEG)-linkereenheden aan lysine 20 is gekoppeld om

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.

albuminebinding en een farmacokinetiek van ongeveer vijf dagen halfwaardetijd te bevorderen, en C-terminale amidatie. Het molecuulgewicht is ongeveer 4813 Da.

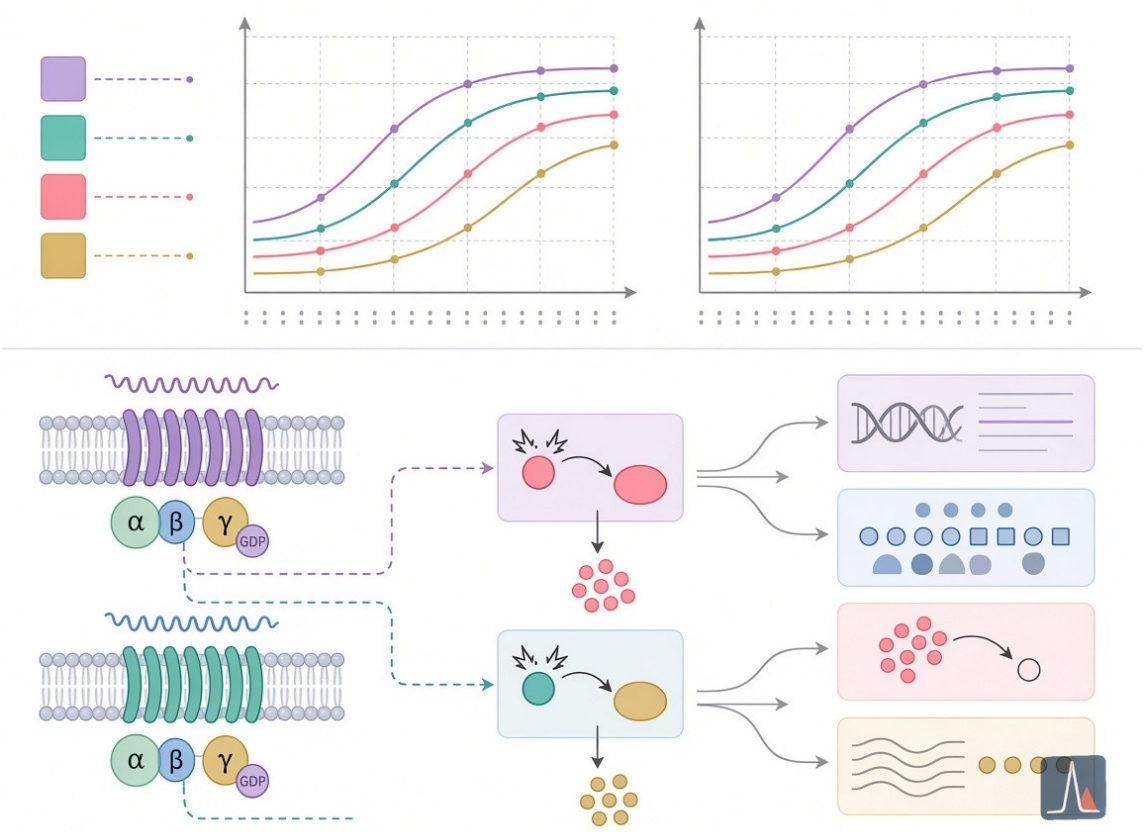
In-vitro- en structuurstudies beschrijven het als een onevenwichtige agonist met bijna-natieve potentie aan de GIPR, maar ongeveer vijfvoudig verminderde affiniteit/potentie aan de GLP-1R, samen met biased signalering aan die laatste receptor (voorkeur voor cAMP-vorming boven β-arrestinerekrutering en minder receptorinternalisatie). In de Rierink-catalogus wordt Tirzepatide aangeboden als onderzoeksverbinding voor laboratoriumonderzoek naar farmacologie van duale incretinereceptoren en metabole signalering. Het verschilt van gecatalogiseerde enkelvoudige incretines, drievoudige agonisten, GHRH-analogen of van mitochondriën afgeleide peptiden.

Fundamentele ontdekking en in-vitrostudies naar duale receptorfarmacologie (in-vitro- en methodeartikelen, 2018–2022)

Het funderende ontdekkingsartikel (Coskun et al., 2018) beschreef het inbouwen van GLP-1-activiteit in de GIP-sequentie om LY3298176 te maken. Een latere farmacologische karakterisering (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532) in HEK293-cellen die stabiel humane receptoren tot expressie brachten, liet zien dat tirzepatide bindingsaffiniteit en cAMP-potentie aan de GIPR heeft die vergelijkbaar zijn met natief GIP(1-42), maar ongeveer vijfvoudig zwakkere affiniteit en biased agonisme aan de GLP-1R. De bias bevoordeelde Gs-cAMP-signalering boven rekrutering van β-arrestine-1 en gaf minder receptorinternalisatie dan natief GLP-1. Occupancymodellering suggereerde dat klinische doses de GIPR in duidelijk grotere mate bezetten dan de GLP-1R.

Cryo-EM- en moleculaire-dynamicastudies (Zhao et al., Nat Commun, 2022; verwante PNAS-artikelen uit 2022) lichtten de structurele basis toe: de lipidemodificatie en specifieke sequentie-elementen (waaronder het N-terminale tyrosine) maken receptorspecifieke interacties en conformationele flexibiliteit mogelijk die het onevenwichtige en biased profiel onderbouwen. Methodeartikelen met eilandjes en cellen bevestigden versterkte glucoseafhankelijke insulinesecretie via beide receptoren en modulatie van downstream metabole routes. Deze in-vitrobevindingen gaven de mechanistische reden om het molecuul in modellen van metabole ziekte te onderzoeken. Beperkingen zijn het gebruik van recombinante overexpressiesystemen die de natieve receptordichtheid, trafficking of heterodimerisatie in humaan weefsel mogelijk niet volledig weergeven.

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 funderende in-vitrostudies naar duale receptorfarmacologie.

Preklinische diermodellen van obesitas, insulinegevoeligheid en orgaanbescherming (dierstudies, 2018–2026)

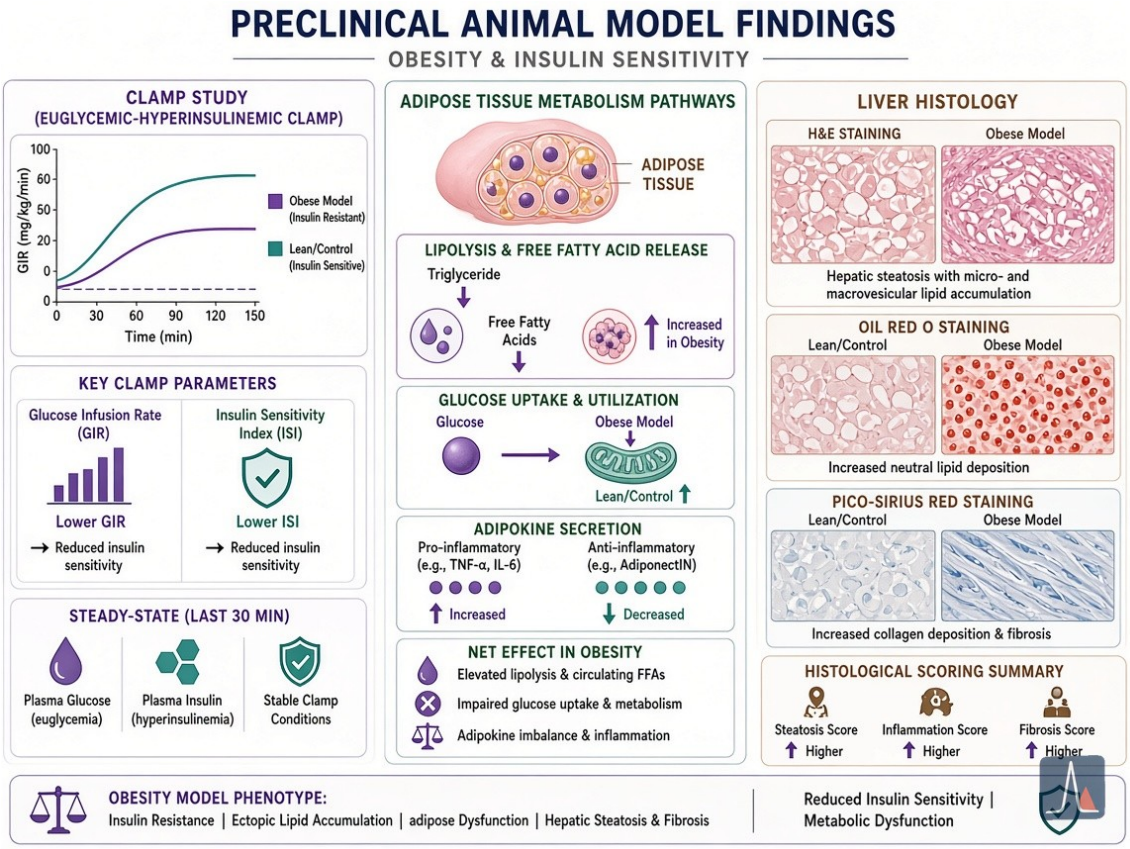
Bij muizen met door dieet geïnduceerde obesitas gaf tirzepatide grotere dalingen van lichaamsgewicht, voedselinname en vetmassa dan selectieve GLP-1R-agonisten bij vergelijkbaar gewichtsverlies. Hyperinsulinemische-euglykemische clampstudies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) toonden verbeterde systemische insulinegevoeligheid, met een gewichtsonafhankelijke component via GIPR-agonisme. Daarbij hoorden een grotere glucoseopname in wit vetweefsel en opregulatie van genen voor de afbraak van glucose, lipiden en vertakte aminozuren in bruin vetweefsel. Studies met GIPR-knock-out of een selectieve antagonist bevestigden de bijdrage van GIPR-signalering.

Bij db/db-muizen met een defecte leptinereceptor verbeterde tirzepatide in directe vergelijkingen de genexpressie van bètacellen, de dichtheid van insulinegranula en de glucose-gestimuleerde insulinesecretie, en verminderde het hepatische steatose en ontsteking sterker dan semaglutide (Iwamoto et al., 2024). Andere preklinische rapporten beschreven gunstige effecten op energieverbruik, polarisatie van macrofagen in vetweefsel, omkering van disfunctie van bruin vetweefsel in oestrogeendeficiënte obese diabetische modellen, minder levervet in MASH-achtige modellen, en signalen van cardioprotectie en neuroprotectie. Effecten werden gezien via zowel gewichtsafhankelijke als directe receptorgemedieerde routes.

Hoewel de metabole uitkomsten overwegend gunstig waren, hebben deze dierstudies beperkingen, waaronder de vertaling van knaagdier- naar humane fysiologie (verschillen in

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.

GIPR-expressie en incretinebiologie), korte duur ten opzichte van chronische humane ziekte, en overwegend gebruik van jonge mannelijke dieren. Nulresultaten of contextgebonden resultaten in sommige modellen lieten zien dat maximale werkzaamheid beide receptoren vereist en afneemt bij receptordesensitisatie of genetische knock-out.



Schema van belangrijke preklinische bevindingen in obese diermodellen.

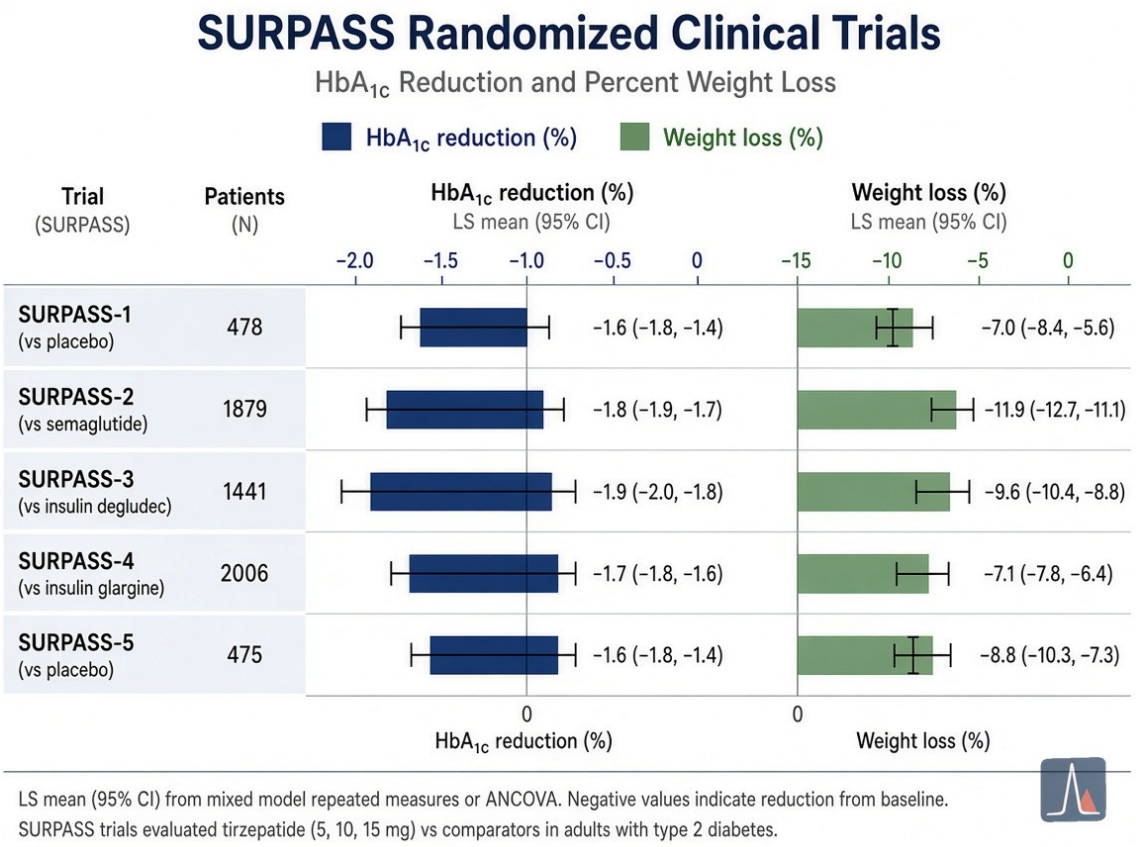
Centrale gerandomiseerde klinische trials bij diabetes type 2 (SURPASS-programma, klinische trials, 2021–2025)

Het SURPASS-fase-3-programma evalueerde tirzepatide over het spectrum van diabetes type 2. In SURPASS-1 (geneesmiddelnaïeve patiënten) gaf de hoogste onderzochte dosis na 40 weken gemiddelde HbA1c-dalingen van ongeveer 2,1% en gewichtsverlies van ongeveer 9,5 kg, tegenover bescheiden veranderingen met placebo. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) toonde superioriteit ten opzichte van semaglutide: HbA1c-dalingen tot 2,3% tegenover 1,86% en groter gewichtsverlies (ongeveer 12,4 kg tegenover ongeveer 6,2 kg). Latere trials toonden superioriteit of non-inferioriteit ten opzichte van basale insulines (degludec, glargine) en extra voordeel bij combinatie met insuline, met hoge aandelen die HbA1c <7% bereikten (vaak >80%) of zelfs <5,7%. Verbeteringen werden gezien in nuchtere glucose, postprandiale controle, lipiden, bloeddruk en levervetgehalte (MRI-substudies).

SURPASS-CVOT (gepubliceerd in 2025, meer dan 13.000 patiënten met hoog cardiovasculair risico) haalde non-inferioriteit ten opzichte van dulaglutide voor 3-punts ernstige ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE; HR 0,92), maar bereikte geen statistische superioriteit op het primaire eindpunt. Exploratieve analyses suggereerden voordelen op bredere

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.

cardiorenale samengestelde uitkomsten, ziekenhuisopnames voor hartfalen en sterfte door alle oorzaken. Gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) waren dosisafhankelijk, traden vooral op tijdens ophoging en leidden in meerdere trials tot hogere stoppercentages (doorgaans 5–10%) dan bij vergelijkers. Ernstige bijwerkingen waren in het algemeen vergelijkbaar of lager; er werd geen overmaat aan pancreatitis of ernstige hypoglykemie gezien boven de klasseverwachting.



Schematisch overzicht van uitkomsten van de SURPASS-klinische trials.

SURMOUNT-programma, directe vergelijkingen en bredere cardiometabole trials (klinische trials en meta-analyses, 2022–2026)

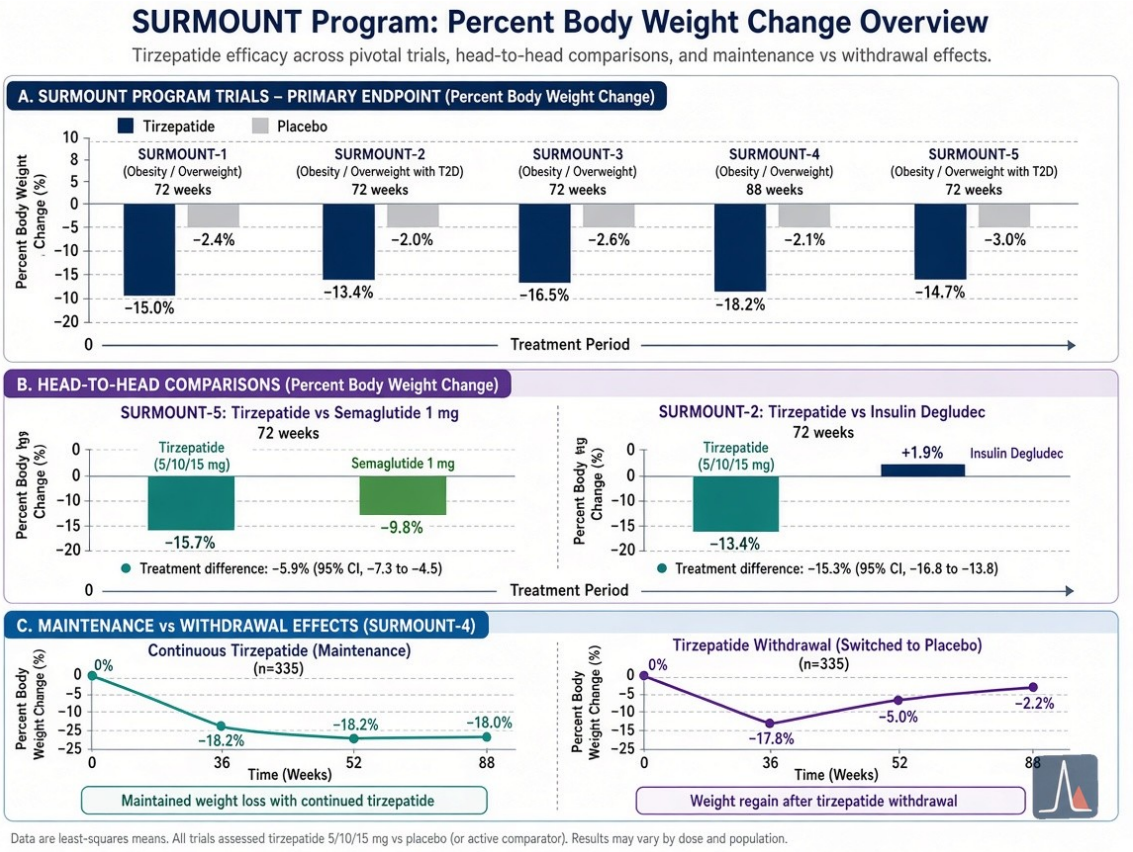
Het SURMOUNT-programma richtte zich op obesitas met of zonder diabetes type 2. SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) rapporteerde na 72 weken gemiddeld gewichtsverlies van 15–20,9% tegenover 3,1% met placebo bij volwassenen met obesitas zonder diabetes; meer dan 50% van de deelnemers in de hoogste dosisgroep bereikte 20%verlies. De verlenging tot 176 weken (gepubliceerd in 2025) toonde aanhoudend verlies (ongeveer 19,7% in de hoogste dosisgroep) en een daling van ongeveer 93% in progressie naar diabetes type 2 bij mensen met prediabetes (HR 0,07). SURMOUNT-2 bevestigde robuuste werkzaamheid bij deelnemers met zowel obesitas als diabetes type 2 (ongeveer 14–15% gewichtsverlies).

SURMOUNT-3 evalueerde tirzepatide na intensieve leefstijlinterventie; SURMOUNT-4 en verwante onderhoudstrials lieten zien dat voortgezette therapie aanzienlijke terugval voorkomt, terwijl overschakelen naar placebo in één jaar ongeveer 14% gewichtstoename gaf.

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.

SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), de eerste directe obesitasvergelijking met semaglutide (maximaal verdragen doses), toonde na 72 weken 20,2% tegenover 13,7% gewichtsverlies. Andere trials rapporteerden klinisch betekenisvolle verbeteringen bij obstructieve slaapapneu (SURMOUNT-OSA: substantiële AHI-daling), hartfalen met behouden ejectiefractie (SUMMIT: minder hartfalengebeurtenissen, betere KCCQ-scores en ongeveer 15% gewichtsverlies) en pijn bij knieartrose. Gepoolde analyses en meta-analyses bevestigden consistente cardiometabole voordelen (lipiden, bloeddruk, ontstekingsmarkers, surrogaten van nierfunctie zoals UACR-daling) die slechts deels door gewichtsverlies werden gemedieerd.

Ongunstige bevindingen omvatten hogere aantallen gastro-intestinale bijwerkingen en staken van de behandeling (vaak 6–15% bij hogere doses). Verlies van vetvrije massa vormde in lichaamssamenstellingssubstudies 25–40% van het totale gewichtsverlies, wat aanleiding gaf tot oproepen voor krachttraining en eiwitinname. Gewichtstoename na stoppen onderstreepte het chronische karakter van de therapie.



Schema van het SURMOUNT-programma en cardiometabole trialbevindingen.

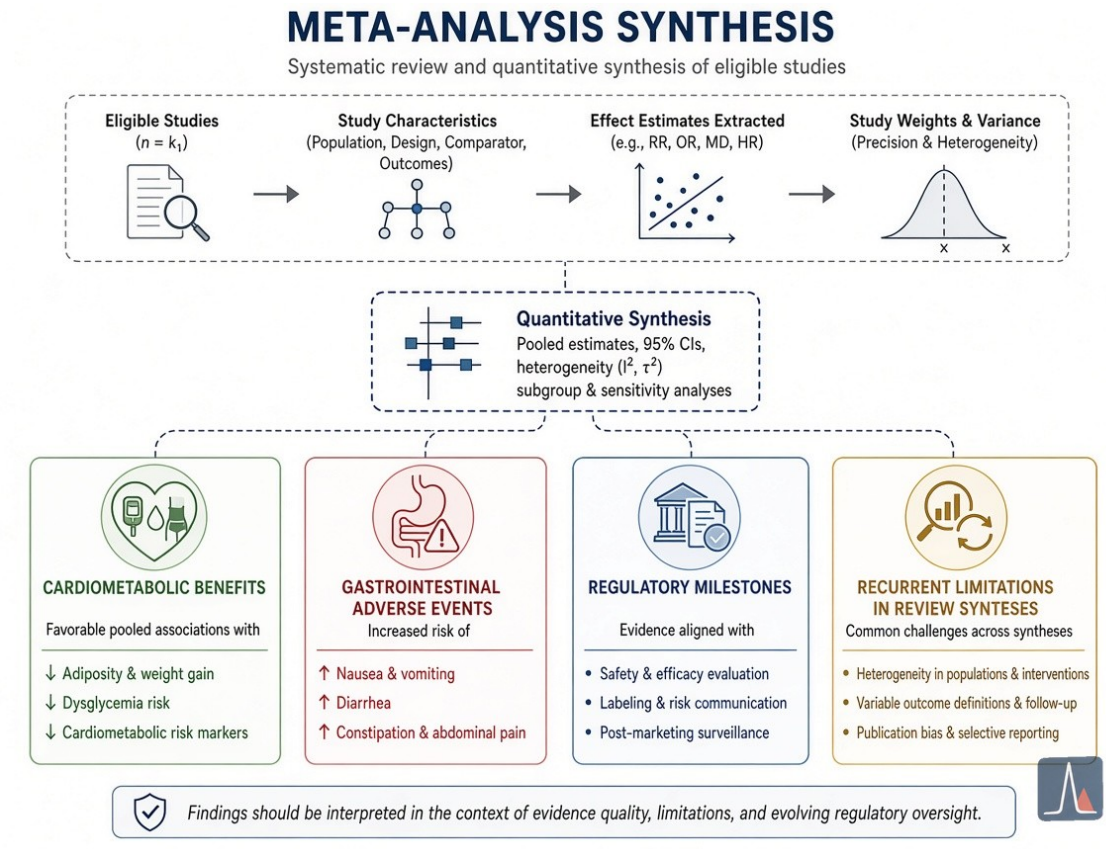
Recente reviews, meta-analyses, regulatoire context en terugkerende beperkingen (reviews en meta-analyses, 2022–2026)

Systematische reviews en netwerkmeta-analyses uit 2024–2026 plaatsen tirzepatide consistent het hoogst onder beschikbare incretinetherapieën voor gewichtsverlies (placebogecorrigeerd ongeveer 15–22% bij de hoogste onderzochte dosis) en glykemische controle, met gunstige effecten op bloeddruk, lipiden, levervet en door patiënten gerapporteerde uitkomsten. Sommige analyses rapporteren trends naar minder MACE, hartfalengebeurtenissen en

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.

progressie van nierziekte, hoewel superioriteit in de primaire cardiovasculaire uitkomsttrial niet altijd werd bereikt. Regulatoire mijlpalen omvatten FDA-goedkeuring van Mounjaro voor diabetes type 2 (2022), Zepbound voor chronisch gewichtsbeheer (2023), uitbreiding voor obstructieve slaapapneu (2024) en etikettering voor verlaging van cardiovasculair risico (2026). Vergelijkbare goedkeuringen volgden in Europa en andere rechtsgebieden.

Terugkerende beperkingen in reviews zijn dosisafhankelijke gastro-intestinale verdraagbaarheid (misselijkheid ongeveer 20–30%, braken, diarree), met hogere stoppercentages dan placebo of sommige actieve vergelijkers; bescheiden stijging van de hartfrequentie in rust; galblaasgerelateerde gebeurtenissen; theoretisch risico op pancreatitis of medullair schildkliercarcinoom (klasse-effect, waargenomen bij knaagdieren); aandeel verlies van vetvrije massa; en de noodzaak van langdurige, mogelijk levenslange behandeling om voordelen vast te houden. Veel centrale trials waren door de industrie gesponsord, includeerden geselecteerde populaties met relatief hoge therapietrouw en hadden beperkte follow-up voorbij 1–3 jaar voor harde uitkomsten in alle subgroepen. Hiaten blijven bestaan voor zeer langdurige veiligheid (meer dan 3–5 jaar), persistentie in de praktijk, diverse etnische en sociaaleconomische groepen, directe vergelijkingen met opkomende drievoudige agonisten (bijvoorbeeld retatrutide) en strategieën tegen sarcopenie. Nul- of onbesliste bevindingen komen voor bij bepaalde zeldzame gebeurtenissen door onvoldoende power.



Schema van recente reviews, meta-analyses en beperkingen.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

De gepubliceerde literatuur (honderden artikelen tegen 2026) ondersteunt robuust de superieure werkzaamheid van tirzepatide op korte tot middellange termijn voor

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.

lichaamsgewicht, HbA1c en meerdere cardiometabole surrogaten, vergeleken met eerste-generatie GLP-1-receptoragonisten en insulines. Preklinisch mechanistisch werk benadrukt aanvullende bijdragen van GIPR-agonisme aan insulinesensitisatie, energieverbruik en orgaanbescherming die deels gewichtsonafhankelijk lijken. De klinische vertaling toont relevantie voor diabetes type 2, obesitas, hartfalen met behouden ejectiefractie, obstructieve slaapapneu en diabetespreventie binnen gereguleerde farmaceutische programma's.

Voordelen vereisen echter voortgezette therapie; stoppen leidt tot aanzienlijke gewichtstoename en omkering van metabole verbeteringen. Verdraagbaarheid, vooral gastro-intestinaal, blijft voor een deel van de patiënten de belangrijkste belemmering voor voortzetting. Gegevens over harde uitkomsten op lange termijn rijpen nog, met non-inferioriteit in plaats van duidelijke superioriteit in de primaire analyse van de grootste cardiovasculaire uitkomsttrial. Vragen blijven over optimaal behoud van vetvrije massa, zeer langdurige veiligheidssignalen, kosteneffectiviteit en positionering ten opzichte van volgende-generatiemoleculen. Het bewijs is het sterkst voor de goedgekeurde indicaties in gereguleerde farmaceutische programma's; de literatuur stelt gebruik van het onderzoeksflacon bij mensen niet vast. Toekomstige onafhankelijke studies en langere follow-up zullen het risico-batenprofiel verder preciseren.

Bronnen

- 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.
- Meerdere systematische reviews en meta-analyses uit 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open en andere) die de SURPASS/SURMOUNT-programma's, SURPASS-CVOT, SUMMIT en SURMOUNT-OSA samenvatten.
- Structurele en aanvullende preklinische artikelen (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024 en verwante rapporten uit 2025–2026).

Alle aangehaalde werken zijn primaire literatuur uit PubMed-geïndexeerde tijdschriften. Ongunstige, nul- en onbesliste resultaten zijn opgenomen waar ze zijn gerapporteerd.

Bronnen

- 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

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.

• 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 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.