Gepubliceerde rapporten over tirzepatide

25 oktober 2026

Geïndexeerde preklinische en klinische artikelen beschrijven tirzepatide als een duale GIP/GLP-1-receptoragonist die is onderzocht op glykemische en gewichtsgerelateerde uitkomsten, onderscheiden van de al behandelde literatuur over enkelvo

Tirzepatide is uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek. Het rapporteren van gepubliceerde humane trials is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op een bepaalde manier te gebruiken.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Tirzepatide (LY3298176) is een synthetisch lineair peptide van 39 aminozuren, ontworpen op basis van de natieve GIP-sequentie. Het bevat substituties met α-aminoisoboterzuur (Aib) op posities 2 en 13 voor DPP-4-resistentie, acylering van Lys20 met een C20-vetdizuurrest via een γ-glutaminezuur en twee 8-amino-3,6-dioxaoctaanzuur-(AEEA-)linkereenheden, en C-terminale amidatie. Deze modificaties maken albuminebinding mogelijk die een farmacokinetiek van eenmaal per week ondersteunt, terwijl zij duale agonisme geven aan de glucoseafhankelijke insulinotrope polypeptidereceptor (GIPR) en de glucagonachtige peptide-1-receptor (GLP-1R).

In de Rierink-catalogus staat Tirzepatide naast andere incretinegerelateerde onderzoeksmaterialen, waaronder Semaglutide, Retatrutide, Cagrilintide, Mazdutide, Survodutide, Liraglutide en Dulaglutide. Het is chemisch en mechanistisch onderscheiden van GHRH-analogen zoals Tesamorelin en van mitochondriale peptiden zoals MOTS-c of SS-31.

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

De geïndexeerde literatuur over tirzepatide begon met Coskun et al. (2018), die de engineering van het molecuul vanuit de GIP-ruggengraat beschreven om betekenisvol duaal agonisme te bereiken. In HEK293-cellen die humane receptoren tot expressie brachten, vertoonde tirzepatide aan de GIPR een potentie vergelijkbaar met natief GIP, terwijl de potentie aan de GLP-1R ongeveer 5- tot 13-voudig lager was dan die van natief GLP-1. Het stimuleerde cAMP-accumulatie in beide receptorsystemen en versterkte de insulinesecretie uit humane eilandjes. 1 2

Een centrale karakterisering uit 2020 in JCI Insight stelde tirzepatide vast als een *onevenwichtige en biased* duale agonist. De bindingsaffiniteit aan de GIPR kwam overeen met natief GIP, maar de affiniteit aan de GLP-1R was zwakker; aan de GLP-1R vertoonde het een bias naar Gαs-cAMP-signalering boven β-arrestinerekrutering en receptorinternalisatie, wat mogelijk bijdraagt aan verlengde signalering. Cryo-EM-structuren (2022) werkten verder uit hoe de lipiderest en sequentiewijzigingen de receptorinteractie verschillend beïnvloeden bij GIPR versus GLP-1R. Later in-vitrowerk in humane adipocyten en eilandjes bevestigde GIPR-gemedieerde effecten op nutriëntenmetabolisme en glucagonsecretie die agonisme aan alleen de GLP-1R niet volledig nabootst. 3

Deze celgebaseerde en structurele studies leverden de mechanistische onderbouwing om duaal agonisme na te streven, maar blijven beperkt tot geïsoleerde systemen die de farmacokinetiek

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.

van het hele organisme of compenserende fysiologie niet vatten.

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

In dieetgeïnduceerde obese (DIO) muizen en diabetische db/db-modellen gaf tirzepatide dosisafhankelijke dalingen van lichaamsgewicht (vooral vetmassa), voedselinname en plasmaglucose die groter waren dan die van selectieve GLP-1R-agonisten. Receptor-knock-outstudies lieten zien dat zowel GIPR als GLP-1R bijdragen aan acute glucosverlaging, terwijl GIPR-agonisme gewichtsonafhankelijke verbeteringen van de insulinegevoeligheid medieerde, deels via versterkte katabolisme van vertakte aminozuren (BCAA) in bruin vetweefsel en modulatie van lipidenverwerking in adipocyten. 4

Latere studies (2021–2026) breidden deze bevindingen uit naar hepatische steatose, macrofaagontsteking in vetweefsel, behoud van bètacellen en geselecteerde neuroprotectieve uitkomsten in transgene modellen. Tirzepatide verminderde levervet, fibrosemarkers en tumorincidentie in bepaalde MASLD/HCC-muismodellen. Effecten op energieverbruik, klaring van lipoproteïnetriglyceriden en neuro-inflammatie werden in sommige contexten gerapporteerd als additief of superieur aan GLP-1R-monoagonisme. De vertaling van knaagdiermetabolisme naar humaan metabolisme is echter onvolkomen; muizen hebben hogere doses nodig voor vergelijkbare GIPR-betrokkenheid, en sommige metabole voordelen lijken sterker in knaagdieren dan klinisch is waargenomen. Nul- of bescheiden effecten op bepaalde parameters van behoud van vetvrije massa of langdurig energieverbruik zijn ook gemeld in geselecteerde DIO-cohorten. 5

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

Het fase 3-programma SURPASS evalueerde tirzepatide (5, 10 of 15 mg eenmaal per week) over het spectrum van type 2-diabetes. In SURPASS-1 (monotherapie) bereikten de HbA1c-dalingen −2,07% (15 mg) tegenover +0,04% met placebo na 40 weken, waarbij 20–68% van de deelnemers een verlies van lichaamsgewicht van 10%bereikte. Head-to-headtrials lieten superioriteit zien ten opzichte van semaglutide 1 mg (SURPASS-2), getitreerd basaal insuline (SURPASS-3, -4) en insuline lispro (SURPASS-5) voor zowel glykemische controle als gewichtsreductie. Normoglykemie (HbA1c <5,7%) werd in geselecteerde studies bereikt door tot 62% van de deelnemers op de hoogste dosis. 6

Gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) waren het meest voorkomend, doorgaans licht tot matig, dosisafhankelijk en afnemend bij titratie. Hypoglykemiecijfers waren laag wanneer het middel niet werd gecombineerd met insuline of sulfonylureumderivaten. Deze trials waren door de industrie gesponsord en includeerden vooral volwassenen van middelbare leeftijd met vastgestelde ziekte; de generaliseerbaarheid naar bredere populaties of zeer langdurig gebruik blijft beperkt.

SURMOUNT-programma, head-to-head- en bredere cardiometabole trials (klinische trials en meta-analyseartikelen,

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.

2022–2026)

De SURMOUNT-trials richtten zich op volwassenen met obesitas of overgewicht met comorbiditeit. SURMOUNT-1 rapporteerde gemiddelde gewichtsverliezen van −15,0%, −19,5% en −20,9% bij 5, 10 en 15 mg tegenover −3,1% met placebo na 72 weken; >85% van de deelnemers op 10 of 15 mg bereikte 5%verlies. SURMOUNT-5 (publicatie 2025/2026) leverde de eerste directe vergelijking met semaglutide 2,4 mg en liet een grotere gewichtsreductie zien (−20,2% versus −13,7%) en een verandering in middelomtrek. Onderhoudstrials toonden aanzienlijke terugkeer van gewicht na staken, wat de noodzaak van voortgezette therapie onderstreept. 7 7

Aanvullende studies rapporteerden voordelen bij obstructieve slaapapneu (SURMOUNT-OSA), obesitasgerelateerde HFpEF (SUMMIT) en levervet. SURPASS-CVOT (gepubliceerd in 2025) stelde non-inferioriteit van tirzepatide ten opzichte van dulaglutide vast voor 3-punts-MACE bij deelnemers met type 2-diabetes en atherosclerotische cardiovasculaire ziekte; post-hocanalyses suggereerden gunstige signalen voor uitgebreide cardiorenale samengestelde uitkomsten en ziekenhuisopname wegens hartfalen. Meta-analyses (2023–2026) rangschikken tirzepatide consistent onder de meest werkzame middelen voor gewichtsverlies en glykemische verbetering, met dosisafhankelijke effecten maar een verhoogde kans op gastro-intestinale voorvallen (misselijkheid OR ongeveer 4–7, braken hoger). Nul- of kleinere effecten op bepaalde lipidensubfracties of bloeddrukuitkomsten zijn gerapporteerd in subgroepanalyses. 8 9

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

Systematische reviews en netwerkmeta-analyses (2023–2026) synthetiseren superieur gewichtsverlies op korte tot middellange termijn (11–21% bij 15 mg) en HbA1c-daling ten opzichte van selectieve GLP-1R-agonisten en insuline, met gunstige trends in cardiometabole risicomarkers. Regulatoire goedkeuringen volgden (Mounjaro voor type 2-diabetes in 2022; Zepbound voor chronisch gewichtsbeheer kort daarna in belangrijke rechtsgebieden). Veiligheidssyntheses benadrukken klasse-effecten, waaronder gastro-intestinale intolerantie, galblaasgerelateerde voorvallen en een boxed warning voor het risico op medullair schildkliercarcinoom op basis van knaagdiergegevens. Vragen blijven bestaan over langdurige houdbaarheid, effect op skeletspier en botgezondheid, nutriëntenmalabsorptie, kosteneffectiviteit en therapietrouw in de praktijk. Veel trials werden door de fabrikant gefinancierd; onafhankelijke langetermijngegevens zijn nog in ontwikkeling. 10

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

Gezamenlijk positioneren geïndexeerde gegevens tirzepatide als de meest uitgebreid bestudeerde duale GIP/GLP-1-receptoragonist, met robuust bewijs van superieure glykemische en gewichtsuitkomsten vergeleken met enkelvoudige incretinemiddelen in head-to-head gerandomiseerde trials. Preklinisch mechanistisch werk ondersteunt complementaire rollen van GIPR-agonisme bij insulinesensitisatie en adipocytenfunctie die niet volledig worden nagebootst door alleen GLP-1R-agonisme. Klinische voordelen strekken zich in geselecteerde populaties uit tot cardiometabole comorbiditeit.

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.

Terugkerende beperkingen zijn overwegend industriesponsoring, relatief korte trialduur voor een chronische aandoening, ondervertegenwoordiging van bepaalde demografische groepen, afhankelijkheid van surrogaatuitkomsten in veel studies, en het voorbijgaande karakter van gastro-intestinale verdraagbaarheid tijdens dosisescalatie. Gewichtstoename na staken is goed gedocumenteerd. Er bestaan geen onafhankelijke grootschalige bevestigende trials van het exacte onderzoekskwaliteitsmateriaal, en de vertaling van preklinische receptorbias of adipocytspecifieke effecten naar langetermijnuitkomsten bij mensen blijft theoretisch. Toekomstige onafhankelijke studies en langere follow-up zullen de positionering ten opzichte van opkomende drievoudige agonisten en niet-incretinemodaliteiten verder verhelderen.

Bronnen - Coskun T et al. (2018). Mol Metab. PMID: 30473097. - Willard FS et al. (2020). JCI Insight. doi:10.1172/jci.insight.140532, PMID: 32730231. - Rosenstock J et al. (2021). Lancet (SURPASS-1). - Jastreboff AM et al. (2022). NEJM (SURMOUNT-1). - Nauck MA et al. (2022). Cardiovasc Diabetol. doi:10.1186/s12933-022-01604-7. - Meerdere meta-analyses 2023–2026 in Int J Obes, Expert Opin Drug Discov en tijdschriften uit de NEJM-familie. - Structurele en mechanistische artikelen (PNAS 2022, Nat Commun 2022, Cell Metab 2024). (Volledige referentielijsten zijn beschikbaar via PubMed/Europe PMC-zoekopdrachten naar “tirzepatide SURPASS” of “tirzepatide SURMOUNT”.)

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.