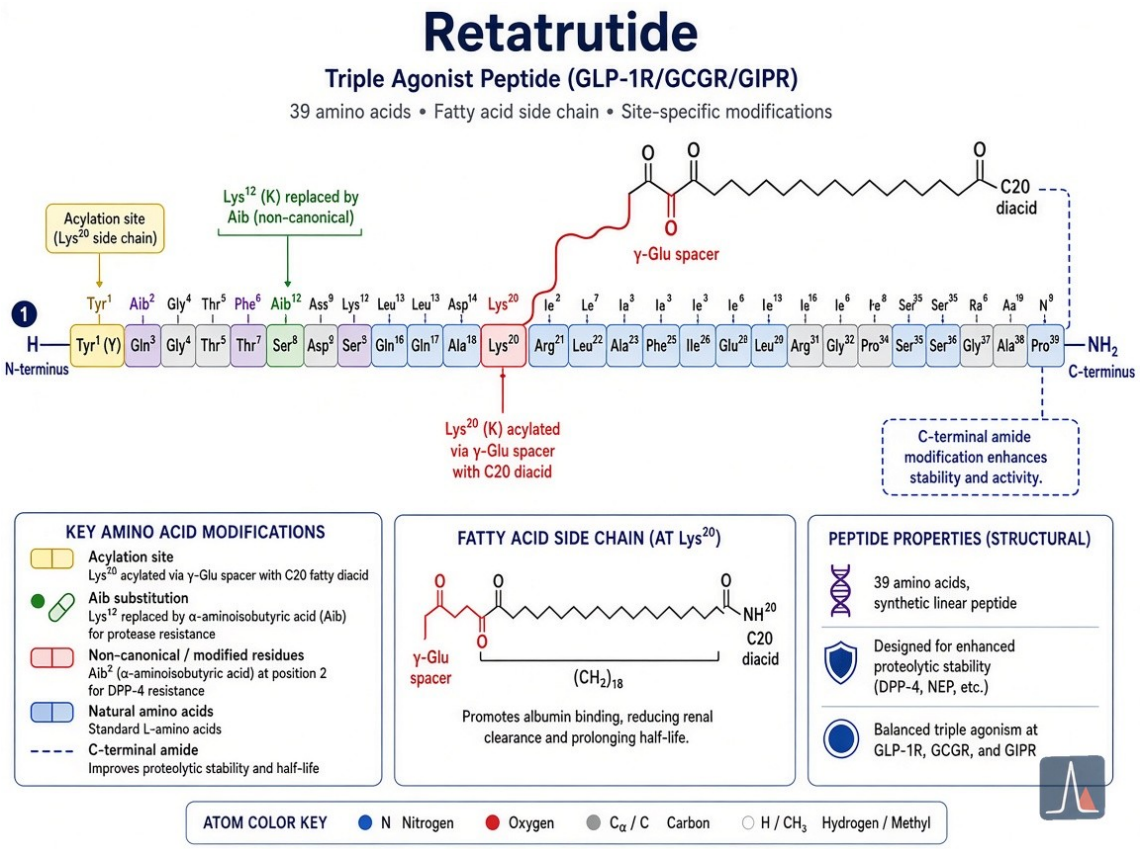
Retatrutide Triple Agonism: Präklinische Pharmakologie und klinische TRIUMPH-Ergebnisse

25. Oktober 2026

Indexierte präklinische und klinische Arbeiten beschreiben retatrutide (LY3437943) als unimolekularen Dreifachagonisten der GIP-, GLP-1- und Glucagonrezeptoren, der hinsichtlich Gewichtsreduktion, glykämischer Kontrolle, Energieverbrauch und kardiometabolischer Messwerte untersucht wurde. Pha

Chemische Identität und Katalogkontext

Retatrutide ist ein synthetisches lineares Peptid aus 39 Aminosäuren, konjugiert mit einer C20-Dicarbonsäure-Fettsäureseitenkette für eine verlängerte Halbwertszeit und eine einmal wöchentliche Dosierung. Es wurde mit spezifischen Aminosäuresubstitutionen entwickelt, um einen ausgewogenen Agonismus am Rezeptor für das glucoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIPR), am Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor (GLP-1R) und am Glucagonrezeptor (GCGR) zu erreichen, wobei die relative Potenz typischerweise am GIPR am höchsten ist. Dieser dreifache Mechanismus soll Appetitsuppression und Insulinsensibilisierung (GIP/GLP-1) mit erhöhtem Energieverbrauch und hepatischer Lipidoxidation (Glucagon) verbinden. Retatrutide wird ausschließlich für die Laborforschung katalogisiert und ist kein Arzneimittel. Diese Unterlagen begründen keine Verwendung der Forschungsvials.

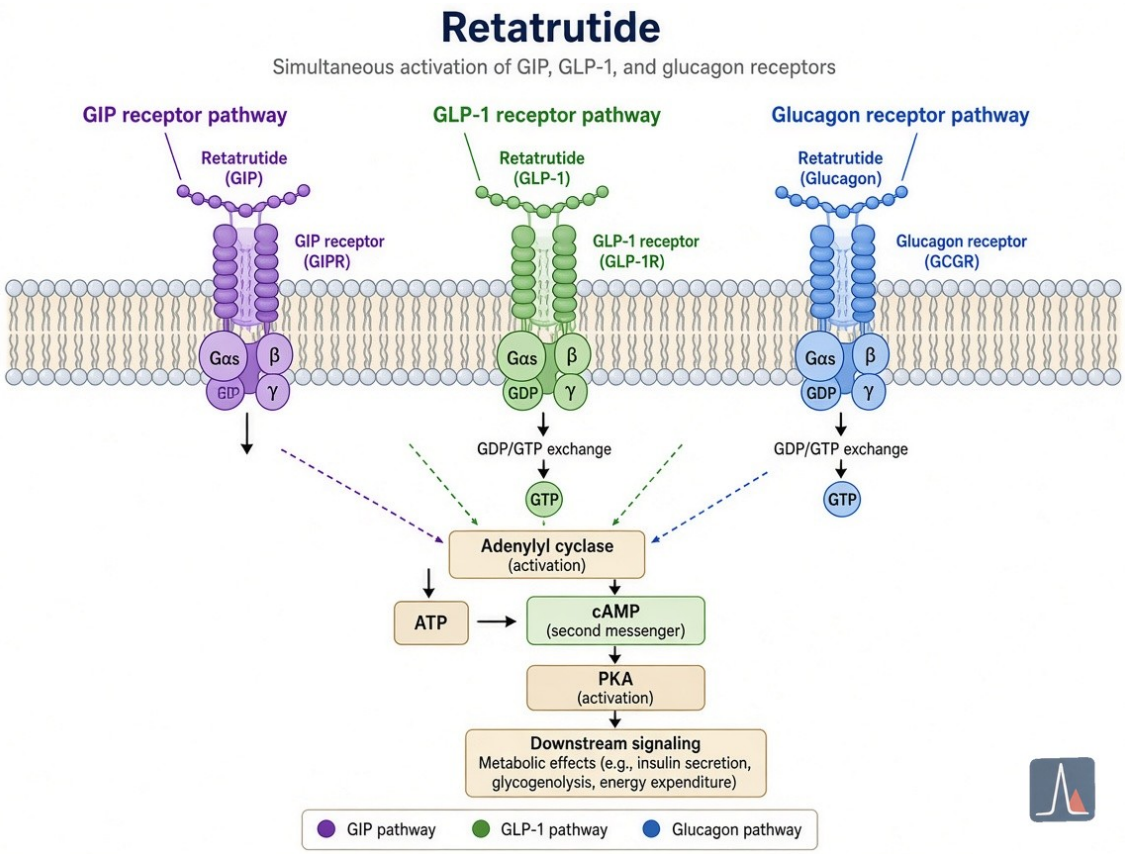


Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Chemische Struktur von retatrutide (LY3437943).

Grundlegende Entdeckung und In-vitro-Studien zur Pharmakologie der drei Rezeptoren (in_vitro- und Methodenarbeiten, 2022–2025)

Die grundlegende Entdeckungs- und Charakterisierungsarbeit beschrieb die Entwicklung von LY3437943 und zeigte in zellbasierten cAMP-Akkumulationsassays spezifische Potenz und Wirksamkeit an den drei humanen Rezeptoren, wodurch sich das Profil von endogenen Liganden und dualen Agonisten unterscheidet. Nachfolgende strukturbiologische Arbeiten lieferten Kryo-EM-Strukturen von retatrutide, gebunden an jeden Rezeptor im Komplex mit dem Gs-Protein, und erläuterten molekulare Wechselwirkungen, die eine ausgewogene Signalgebung stützen. Diese In-vitro-Studien begründeten die mechanistische Basis für glucagonvermittelte Steigerungen des Energieverbrauchs und des Lipidkatabolismus, die in nachgelagerten Hepatozyten- und Adipozytenassays beobachtet wurden. Methodenarbeiten validierten analytische Nachweisverfahren für pharmakokinetische Studien und Metabolitenstudien.

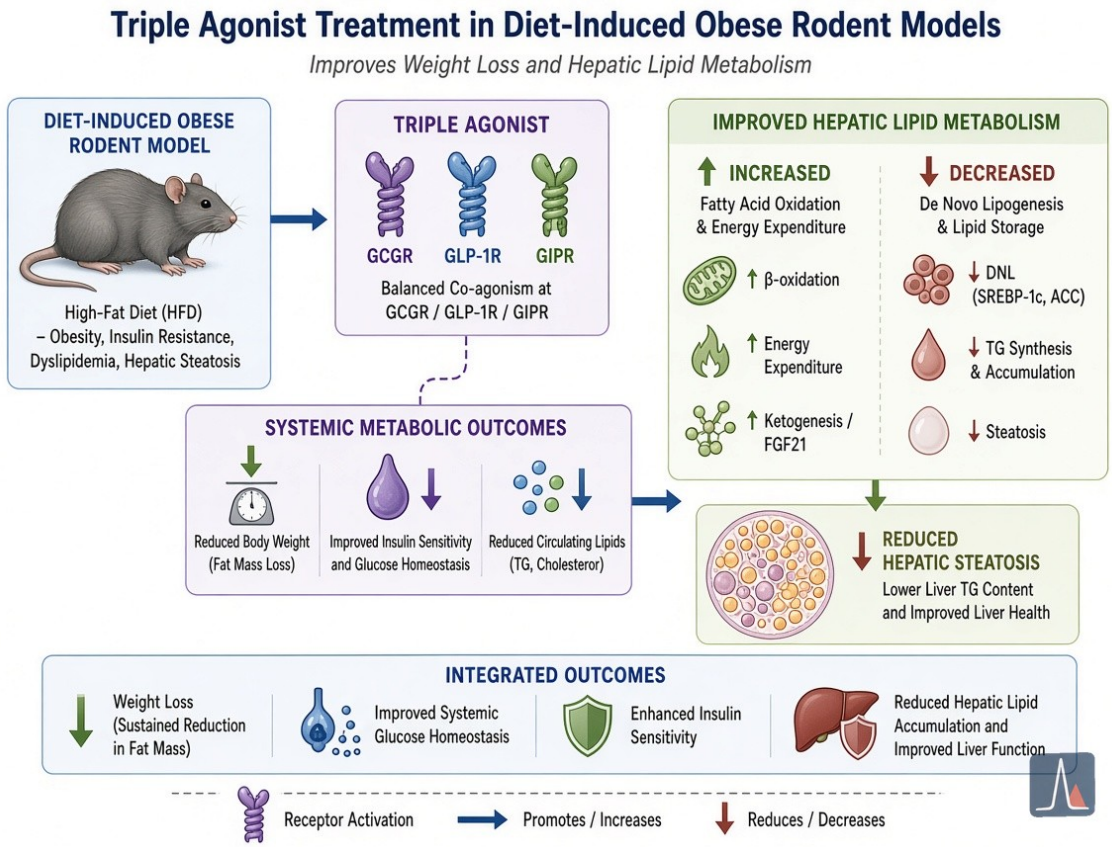


Mechanismus des dreifachen Rezeptoragonismus durch retatrutide.

Präklinische Tiermodelle für ernährungsinduzierte Adipositas, MASH, Energieverbrauch und metabolischen Schutz (Tierarbeiten, 2022–2026)

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Ernährungsinduzierte adipöse (DIO) Maus-, Ratten- und Hamstermodelle zeigten eine dosisabhängige Gewichtsabnahme (bis zu ~31% in ausgewählten Berichten), eine bevorzugte Reduktion der Fettmasse, einen erhöhten Energieverbrauch, der der Aktivierung des Glucagonrezeptors zugeschrieben wurde, sowie deutliche Verbesserungen der Insulinsensitivität (reduzierter HOMA-IR). MASH-Modelle zeigten erhebliche Reduktionen der hepatischen Triglyceride, der Steatose-Scores sowie der Entzündungs- und Fibrosemarker, wobei einige Studien eine Normalisierung des Leberfettgehalts berichteten. Weitere Modelle untersuchten kognitive Vorteile bei diabetischen Ratten, Tendenzen zu einem renalen Schutz in akuten STZ-Modellen (wenn auch nach Korrektur für multiples Testen nicht immer statistisch signifikant) sowie Effekte bei monogener Adipositas. Die Ergebnisse waren für metabolische Parameter im Allgemeinen günstig, hoben jedoch kontextabhängige Outcomes und die Notwendigkeit längerfristiger Studien hervor.



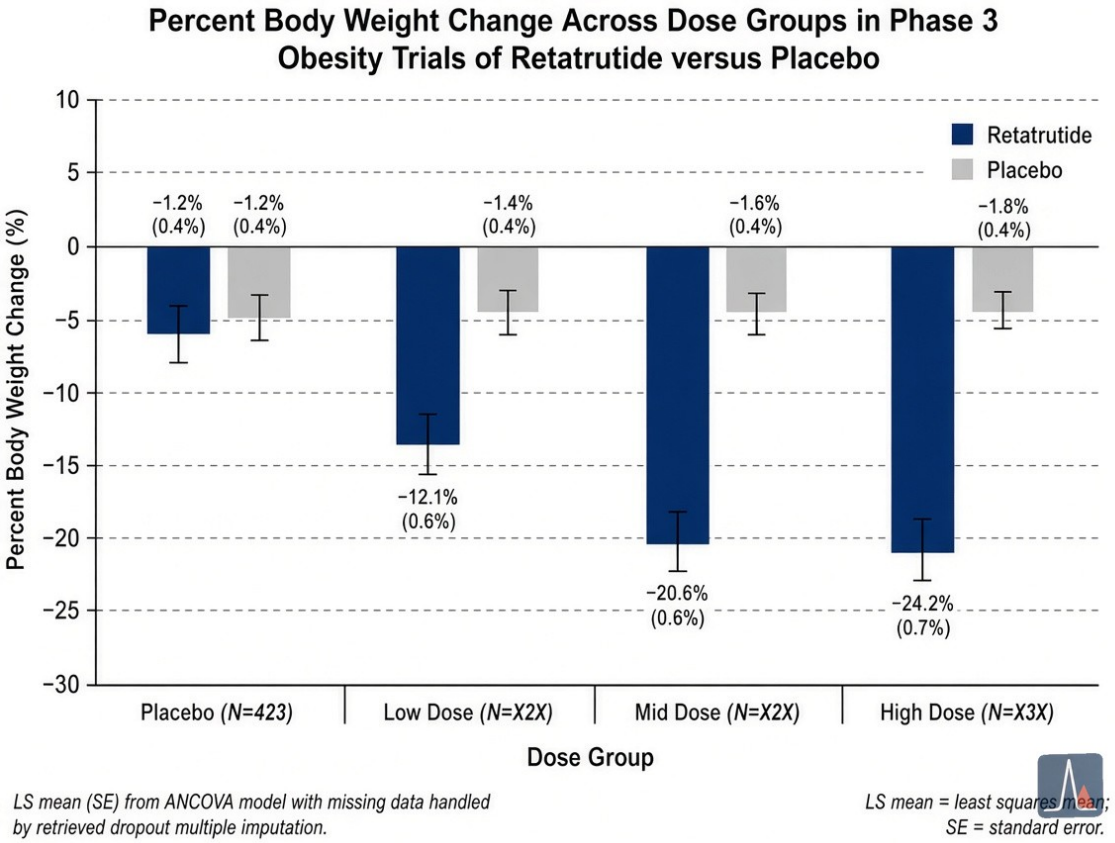
Ergebnisse präklinischer DIO- und MASH-Modelle.

Randomisierte, placebokontrollierte Phase-2-Dosisfindungsstudien bei Adipositas und Typ-2-Diabetes (klinische Studien, 2023–2024)

Eine zentrale Phase-2-Studie bei Erwachsenen mit Adipositas (NEJM, 2023; n=338; 48 weeks) berichtete eine Veränderung des Körpergewichts nach der Methode der kleinsten Quadrate von bis zu −24.2% bei 12 mg gegenüber −2.1% unter Placebo, wobei hohe Anteile eine Abnahme von 15%und 20%erreichten. Eine parallele Studie bei Typ-2-Diabetes zeigte HbA1c-Reduktionen von bis zu −2.02 Prozentpunkten und eine Gewichtsabnahme von bis zu −16.9%. Eine

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Leberfett-Substudie (Nature Medicine, 2024) zeigte relative Reduktionen von 82.4% bei 12 mg, wobei 86% der Teilnehmenden normale Leberfettwerte erreichten. Gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen) waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, überwiegend leicht bis mittelschwer und mit der Dosiseskalation abnehmend. Es wurden keine schwere Hypoglykämie und keine neuen Sicherheitssignale jenseits der Inkretin-Klasse festgestellt.

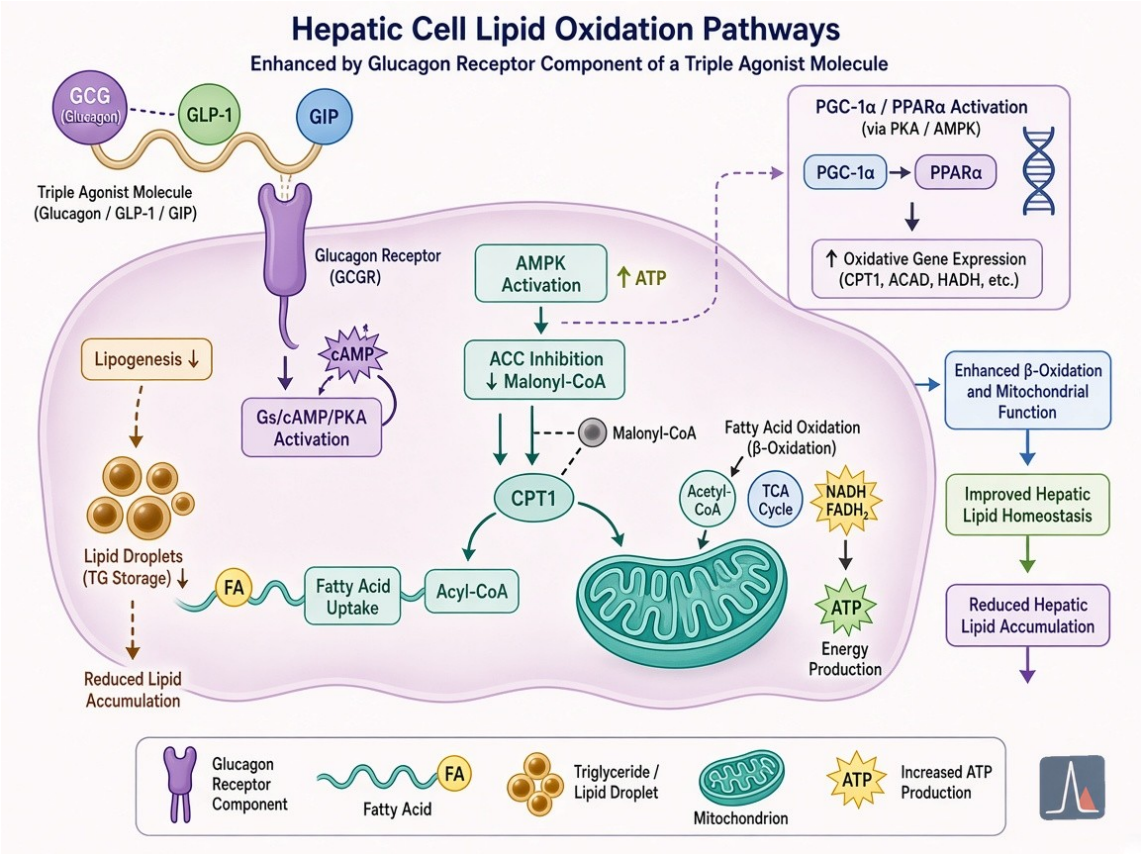


Phase-3-Ergebnisse von TRIUMPH-1 zur Gewichtsreduktion (schematisch).

Pivotale Phase-3-Studien des TRIUMPH-Programms bei Adipositas, Typ-2-Diabetes, Osteoarthritis und Schlafapnoe (klinische Studien, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 Erwachsene mit Adipositas ohne Diabetes; 80 Wochen) berichtete eine mittlere Gewichtsveränderung nach dem Treatment-Regimen von −17.6% (4 mg), −23.7% (9 mg) und −25.0% (12 mg) gegenüber −3.9% unter Placebo. Die Werte des Efficacy-Estimands lagen höher; erhebliche Anteile erreichten bei der höchsten Dosis einen Verlust von 30%.Verschachtelte Kohorten zeigten signifikante Reduktionen der Schmerz-Scores bei Knie-Osteoarthritis und des Apnoe-Hypopnoe-Index bei Teilnehmenden mit OSA. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 mit Adipositas und Typ-2-Diabetes) zeigte eine Gewichtsreduktion von −11.9% bis −18.8% und HbA1c-Senkungen von etwa 1.4–1.6 Prozentpunkten gegenüber Placebo. Weitere TRIUMPH-Auswertungen in CVD-Populationen und anderen Subgruppen bestätigten konsistente kardiometabolische Verbesserungen bei Lipiden, Blutdruck und Entzündungsmarkern. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse waren dosisabhängig und der Hauptgrund für den Abbruch (Raten im Allgemeinen 2–12%).

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



Glucagonvermittelte hepatische Effekte in der retatrutide-Forschung.

Aktuelle Reviews, Metaanalysen, mechanistische Synthesen, regulatorischer Kontext und wiederkehrende Limitationen (Review- und Metaanalyse-Arbeiten, 2024–2026)

Systematische Reviews und Metaanalysen verfügbarer randomisierter Studien bestätigten statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Reduktionen des Körpergewichts (gewichtete mittlere Differenzen von mehr als 10–20 kg in den Armen mit höherer Dosis), des BMI, des Taillenumfangs und des HbA1c, bei erhöhten Anteilen, die kategoriale Schwellen der Gewichtsreduktion erreichten (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%).Reviews fassen den additiven Nutzen des Glucagon-Agonismus für den Energieverbrauch und hepatische Endpunkte im Vergleich zu dualen Agonisten wie tirzepatide zusammen. Der regulatorische Kontext vermerkt den Status als Prüfsubstanz mit voraussichtlicher Einreichung um 2027 nach Abschluss der Komponenten zu kardiovaskulären Endpunkten des TRIUMPH-Programms. Wiederkehrende Limitationen umfassen die Industriesponsorschaft nahezu aller großen Studien, eine im Verhältnis zu einer lebenslangen Erkrankung relativ kurze bis mittlere Dauer (die meisten primären Endpunkte ≤ 80–104Wochen), eine gastrointestinale Verträglichkeit, die eine sorgfältige Titration erfordert, Fragen zum Anteil des Verlusts an fettfreier Masse, das Fehlen abgeschlossener langfristiger harter kardiovaskulärer Outcome-Daten Stand Ende 2026 sowie begrenzte Head-to-Head-Vergleiche mit anderen Wirkstoffen der nächsten Generation. Bestimmte akute Tiermodelle zeigten Trends anstelle eines nach Adjustierung für Multiplizität statistisch bestätigten histopathologischen Schutzes.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Evidenzkontext und wiederkehrende Limitationen

Die indexierte Literatur zu retatrutide hat sich von der Charakterisierung auf Rezeptorebene im Jahr 2022 rasch zu belastbaren Phase-3-Ergebnissen bis 2026 weiterentwickelt und positioniert das Molekül als eines der wirksamsten Prüfpräparate bei Adipositas und damit verbundenen metabolischen Erkrankungen. Präklinische Daten stützen nachdrücklich den mechanistischen Beitrag des Glukagonrezeptor-Agonismus zum Energieverbrauch und zur hepatischen Fettclearance über duale Inkretinwirkungen hinaus. Klinische Programme zeigen dosisabhängige Gewichtsreduktionen, die in einigen Analysen Schwellenwerte erreichen oder überschreiten, die historisch mit bariatrischen Operationen verbunden sind, sowie breite Verbesserungen der glykämischen Kontrolle, des Leberfetts, von Arthroseschmerzen, der Schlafapnoe und kardiometabolischer Biomarker. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse bleiben jedoch prominent; langfristige Dauerhaftigkeit, harte kardiovaskuläre Endpunkte, Malignitätssignale, Knochengesundheit und die Adhärenz unter Realbedingungen erfordern weitere Beobachtung, und die Evidenzsicherheit wird durch Studiendauer, Sponsoring und ausstehende Vergleichsdaten gemindert. Wie bei allen katalogisierten Forschungsmaterialien charakterisieren diese Publikationen Laborwerkzeuge und stellen keine Anleitung für die humane oder therapeutische Anwendung dar.

Quellen

• Coskun T, et al. (2022). LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metabolism*. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. PMID: 35985340.
• Jastreboff AM, et al. (2023). Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
• Sanyal AJ, et al. (2024). Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.
• Davies M, et al. (2026). Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954.
• Bellido V, et al. (2026). Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2): a double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1. PMID: 42810372.
• Mehrere Metaanalysen aus den Jahren 2024–2026 in *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* und verwandten Fachzeitschriften, die Verbesserungen von Gewicht und metabolischen Markern bei vermehrten nicht schweren GI- und Überempfindlichkeitsereignissen bestätigen.

Sämtliche erörterten Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die humane oder veterinärmedizinische Anwendung. Nicht dazu bestimmt, Krankheiten zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder ihnen vorzubeugen.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.