Risultati favorevoli e sfavorevoli su Retatrutide

25 ottobre 2026

Gli studi clinici su retatrutide (LY3437943), agonista triplo dei recettori GIP/GLP-1/glucagone, riportano una sostanziale perdita di peso media (18-25% a 80 settimane negli studi di fase 3 TRIUMPH), miglioramenti glicemici, benefici cardiometabolici e miglioramenti nel dolore da osteoartrite del ginocchio e nell'apnea ostruttiva del sonno. Tuttavia, eventi avversi gastrointestinali dose-dipendenti, disestesia, aumento della frequenza cardiaca e tassi di interruzione più elevati sono costantemente riportati, unitamente a esiti cardiovascolari non conclusivi e a lacune nei dati sulla sicurezza a lungo termine.

Retatrutide è fornito da Rierink Compounds esclusivamente per la ricerca di laboratorio. Retatrutide è un peptide sintetico unimolecolare progettato come agonista bilanciato del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e dei recettori del glucagone. I materiali presenti su questo sito sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali. La segnalazione di risultati provenienti da sperimentazioni sull'uomo non costituisce una guida alla somministrazione del materiale di ricerca a persone o animali.

Risultati favorevoli riportati

A 2023 phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, PMID 37366315) in adults with obesity without diabetes demonstrated dose-dependent weight reduction reaching a least-squares mean of -24.2% at the 12 mg dose at 48 weeks versus -2.1% with placebo. Categorical responses were high, with 83% of the 12 mg group achieving at least 15% weight loss. Improvements in cardiometabolic markers, including blood pressure, lipids, and insulin sensitivity, were also observed. A phase 2a substudy in participants with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Sanyal et al., *Nature Medicine*, 2024, PMID 38858523) reported relative liver fat reductions of up to -82.4% at 24 weeks with the 12 mg dose versus +0.3% with placebo, with 86% achieving normal liver fat levels (<5%).

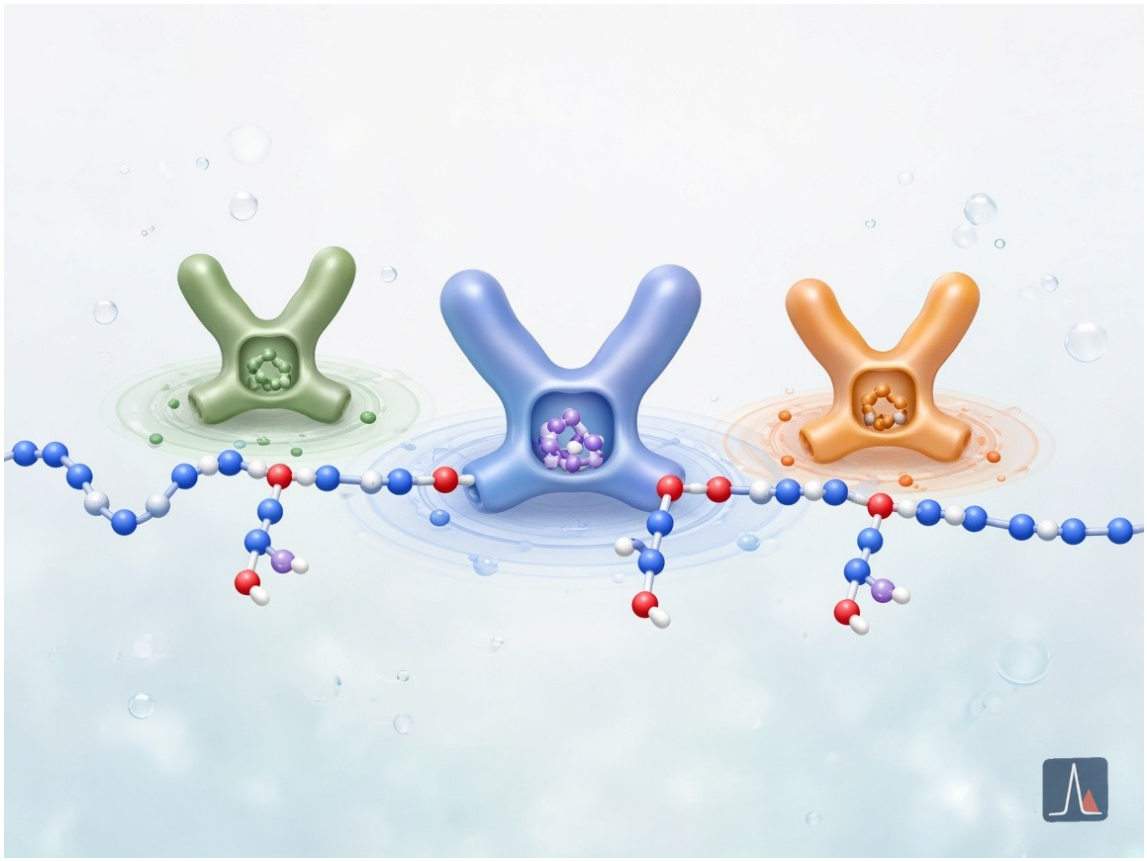
Phase 3 TRIUMPH programme results published in 2026 confirm and extend these findings. In TRIUMPH-1 (Jastreboff et al., *New England Journal of Medicine*, 2026, DOI 10.1056/NEJMoa2604169, PMID 42814954; n=2339 adults with obesity or overweight plus weight-related conditions, no diabetes), the 12 mg dose produced a mean weight change of -25.0% (treatment-regimen estimand) or -28.3% (efficacy estimand) at 80 weeks versus approximately -4% and -2% with placebo. Substantial proportions achieved □ 25%or □ 30% weight loss. Benefits extended to participants with knee osteoarthritis (significant WOMAC pain score reductions) and obstructive sleep apnea (clinically meaningful reductions in apnea-hypopnea index). TRIUMPH-2 (*The Lancet*, 2026) in adults with obesity and type 2 diabetes showed weight loss of approximately 18.8% at 12 mg alongside HbA1c reductions of up to 1.6 percentage points from a baseline of 7.7%. TRIUMPH-3 and TRIUMPH-4 readouts reinforced cardiometabolic improvements, including reductions in triglycerides (up to ~39%), non-HDL cholesterol, systolic blood pressure (~9-11 mmHg), waist circumference, and high-sensitivity C-reactive protein (~51%).

Preclinical and mechanistic studies support these outcomes. In vitro and structural studies (e.g.,

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.

cryo-EM analyses, *Cell Discovery*, 2024, PMID 39019866) confirm potent, balanced activation of all three receptors. Animal models of diet-induced obesity have shown increased energy expenditure attributable to the glucagon component, alongside fat-specific loss and metabolic protection. A 2025 systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (Baylor University Medical Center Proceedings, DOI 10.1080/08998280.2025.2456441) pooled data confirming statistically significant reductions in body weight (-14.33%), BMI, waist circumference, fasting glucose, HbA1c (-0.91%), and blood pressure, with no statistically significant increase in overall adverse event rates versus placebo (RR 1.11, p=0.24).

Questi dati rendono teoricamente plausibile che il triplo agonismo possa offrire vantaggi rispetto agli agonisti duali delle incretine mediante effetti combinati su sazietà, secrezione di insulina e dispendio energetico, sebbene i confronti diretti testa a testa a lungo termine restino limitati.



Rappresentazione astratta di un peptide di ricerca a triplo recettore.

Risultati sfavorevoli riportati

Gli eventi avversi gastrointestinali sono quelli segnalati con maggiore frequenza nell'intero programma clinico e sono dose-dipendenti. In TRIUMPH-1, la nausea si è verificata nel 28.6-42.4% dei partecipanti trattati con retatrutide (rispetto al 14.8% con placebo), la diarrea nel 25.2-34.1% (rispetto al 13.5%), il vomito fino al 25.3% (rispetto al 4.8%) e la stipsi in ~26% (rispetto al 10.9%). I tassi sono risultati simili o lievemente inferiori nei partecipanti con diabete di tipo 2 (TRIUMPH-2), ma sono rimasti sostanzialmente elevati rispetto al placebo. Gli eventi sono stati in genere di intensità lieve o moderata, hanno raggiunto il picco durante l'incremento

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.

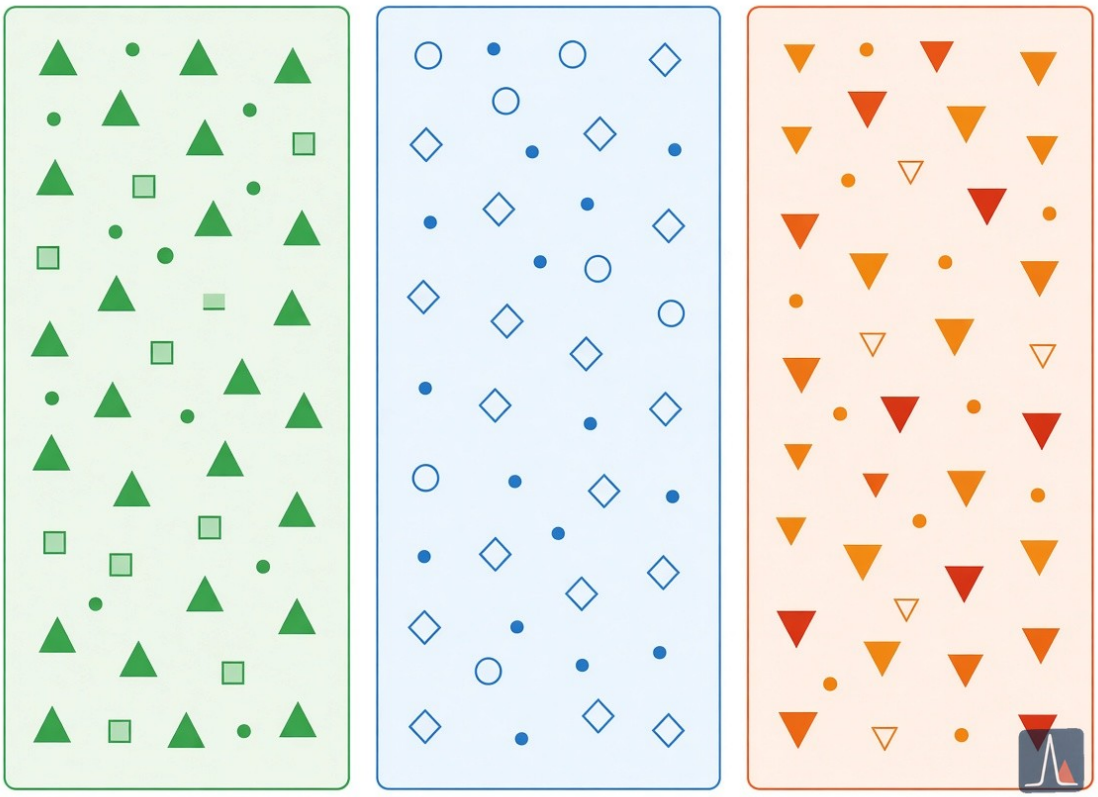
della dose e si sono spesso attenuati nel tempo; tuttavia, hanno determinato tassi più elevati di interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi (4.1-11.3% a 4-12 mg rispetto al 4.9% con placebo in TRIUMPH-1; fino al 18.2% a 12 mg in TRIUMPH-4).

Un segnale distintivo è la disestesia (sensazioni cutanee anomale quali formicolio, intorpidimento o bruciore), segnalata nel 4.5-12.5% (TRIUMPH-1/2) e fino al 20.9% (TRIUMPH-4 12 mg) dei partecipanti rispetto a <1% con placebo. Il fenomeno appare correlato alla dose e si ritiene legato all'attività del recettore del glucagone, sebbene gli eventi siano stati in genere lievi e solo raramente abbiano determinato l'interruzione.

I dati di fase 2 hanno documentato un aumento transitorio e dose-dipendente della frequenza cardiaca a riposo, con picco intorno alla settimana 24 (~+9 bpm a 12 mg rispetto a +0.8 bpm con placebo), prima di una parziale normalizzazione. Anche l'ipotensione è risultata più frequente in alcuni studi TRIUMPH (fino al 6% rispetto a <1%). I rischi di effetto di classe osservati con altre terapie basate sulle incretine, compresi pancreatite, patologia della colecisti e danno renale acuto correlato a disidratazione, sono stati segnalati a tassi bassi; la fase 2 ha rilevato un numero esiguo di casi di pancreatite e colecistite (nessuno nei bracci placebo, benché i numeri fossero ridotti). Meta-analisi pubblicate nel 2025 hanno rilevato un aumento del rischio di interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi (RR ~2.5 in un'analisi bayesiana), nonostante l'assenza, in alcune analisi aggregate, di un aumento complessivamente statisticamente significativo degli eventi avversi.

Le segnalazioni provenienti dalla pratica reale, relative a fonti non regolamentate o a prodotti compounded (distinte dal materiale di studio di grado farmaceutico), hanno descritto quadri aggiuntivi o divergenti, tra cui affaticamento, aumento paradossale dell'appetito, insonnia e disturbi a carico della muscolatura, unitamente a preoccupazioni di sicurezza quali contaminazione del prodotto o etichettatura errata. Tali segnalazioni non riflettono le condizioni di uno studio controllato.

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.



Separazione dei risultati segnalati favorevoli, nulli e sfavorevoli.

Risultati nulli, inconclusivi o limitati dal contesto

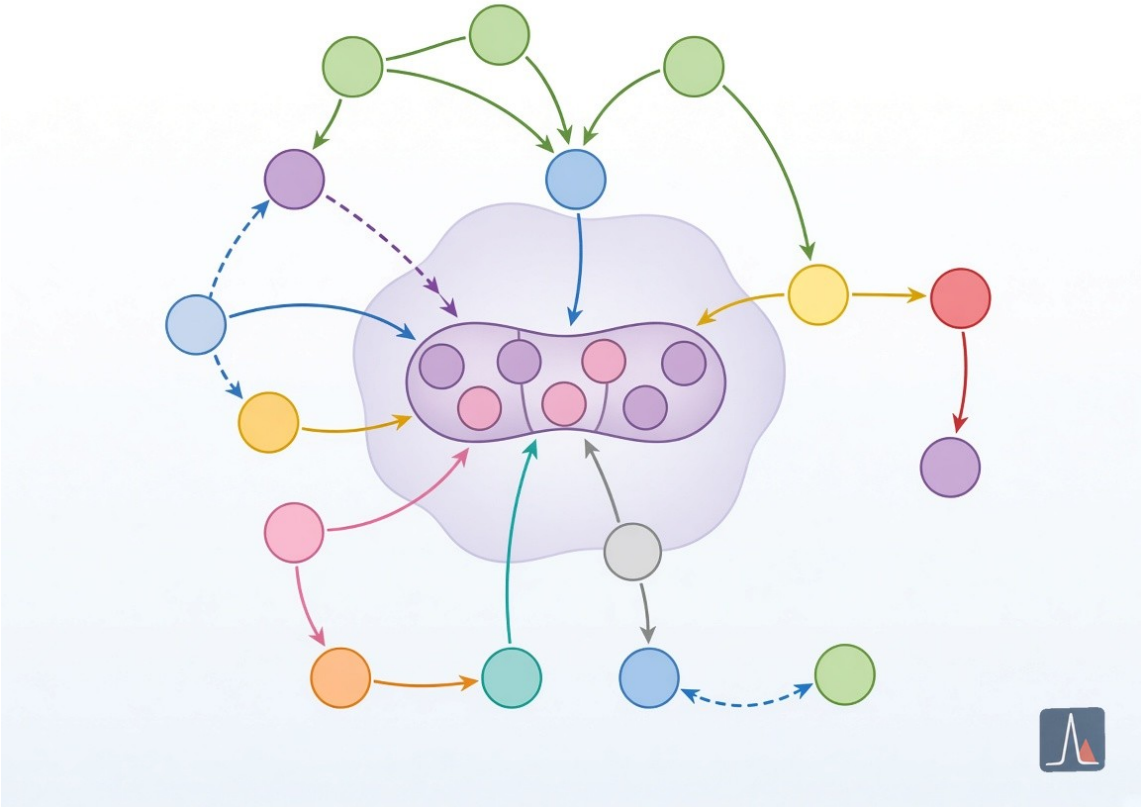
Gli esiti cardiovascolari in TRIUMPH-3 sono risultati inconclusivi. L'hazard ratio per gli eventi cardiovascolari avversi maggiori a tre punti è stato 1.12 (95% CI 0.64-1.96) e, per un composito più ampio a cinque punti, 0.82 (0.55-1.22); il numero di eventi era basso e lo studio non disponeva della potenza statistica di uno studio dedicato agli esiti cardiovascolari. Gli intervalli di confidenza attraversavano 1.0, precludendo conclusioni ferme di beneficio o di danno.

I dati sulla composizione corporea provenienti da sottostudi DXA di fase 2 in partecipanti con diabete di tipo 2 indicavano che la massa grassa costituiva la maggior parte del peso perso (~62-69%), con una perdita di massa magra pari a ~31-38% — una proporzione sostanzialmente analoga a quella di altri agenti incretinici. I dati DXA di fase 3 o sulla forza funzionale non sono stati descritti in modo completo nelle pubblicazioni primarie, lasciando incerto l'impatto funzionale delle variazioni della massa magra durante una perdita di peso del 25%+, in particolare negli adulti più anziani o in assenza di esercizio di resistenza o di un apporto proteico ottimizzato.

L'entità della perdita di peso risultava attenuata nei partecipanti con diabete di tipo 2 rispetto a quelli senza diabete, un pattern osservato nell'intera classe degli incretinici. I dati a lungo termine oltre le 80-104 settimane, il mantenimento del peso dopo l'interruzione, gli effetti sulla salute ossea, l'incidenza di tumori e la sicurezza tiroidea restano limitati. Alla data di ottobre 2026 non era disponibile alcuno studio di fase 3 head-to-head completo pubblicato versus tirzepatide o semaglutide. Le meta-analisi hanno rilevato eterogeneità, il ricorso a dati

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.

preliminari nelle revisioni precedenti e la necessità di studi più ampi e più lunghi per caratterizzare gli eventi rari e la durabilità.



Schema concettuale della via associato al composto di ricerca.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura pubblicata su retatrutide dimostra un’efficacia chiara e dose-dipendente su peso, glicemia e diverse comorbilità correlate all’obesità, superiore a quanto riportato per molti agenti precedenti in popolazioni simili. L’aggiunta dell’agonismo del recettore del glucagone sembra contribuire a un maggiore dispendio energetico e a una maggiore utilizzazione dei grassi nei sistemi preclinici, spiegando potenzialmente alcuni aspetti dell’entità della perdita di peso osservata. Tuttavia, il profilo di tollerabilità, caratterizzato da eventi gastrointestinali rilevanti e dal nuovo segnale di disestesia, determina tassi di interruzione più elevati alle dosi massime rispetto a quelli osservati con alcuni agonisti duali approvati. L’uso nel mondo reale di materiale non farmaceutico introduce rischi aggiuntivi non osservati negli studi controllati che impiegano composto di grado GMP.

Le limitazioni ricorrenti nell’insieme dei dati includono popolazioni di studio selezionate (spesso con BMI elevato e partecipanti motivati), un follow-up relativamente breve per una condizione cronica, una valutazione con potenza insufficiente degli eventi rari o a lunga latenza e l’assenza di dati maturi sugli esiti cardiovascolari. Le revisioni sistematiche sottolineano che, sebbene i segnali di efficacia siano solidi, la certezza riguardo alla sicurezza e all’efficacia a lungo termine in popolazioni più ampie è ancora in evoluzione. Saranno necessari studi futuri, compresi studi completati sugli esiti cardiovascolari ed evidenze real-world con prodotto approvato (se

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.

approvato), per affinare il profilo beneficio-rischio.

I ricercatori che utilizzano retatrutide in contesti di laboratorio devono interpretare i dati umani pubblicati rigorosamente nel contesto di condizioni di sperimentazione clinica controllata con materiale di grado farmaceutico. I risultati provenienti da modelli animali o in vitro non si traducono direttamente nell'uso umano. I materiali di ricerca di laboratorio correlati nel catalogo Rierink includono tirzepatide, semaglutide, cagrilintide, mazdutide e survodutide.



Contesto di strumentazione di laboratorio per materiali di ricerca.

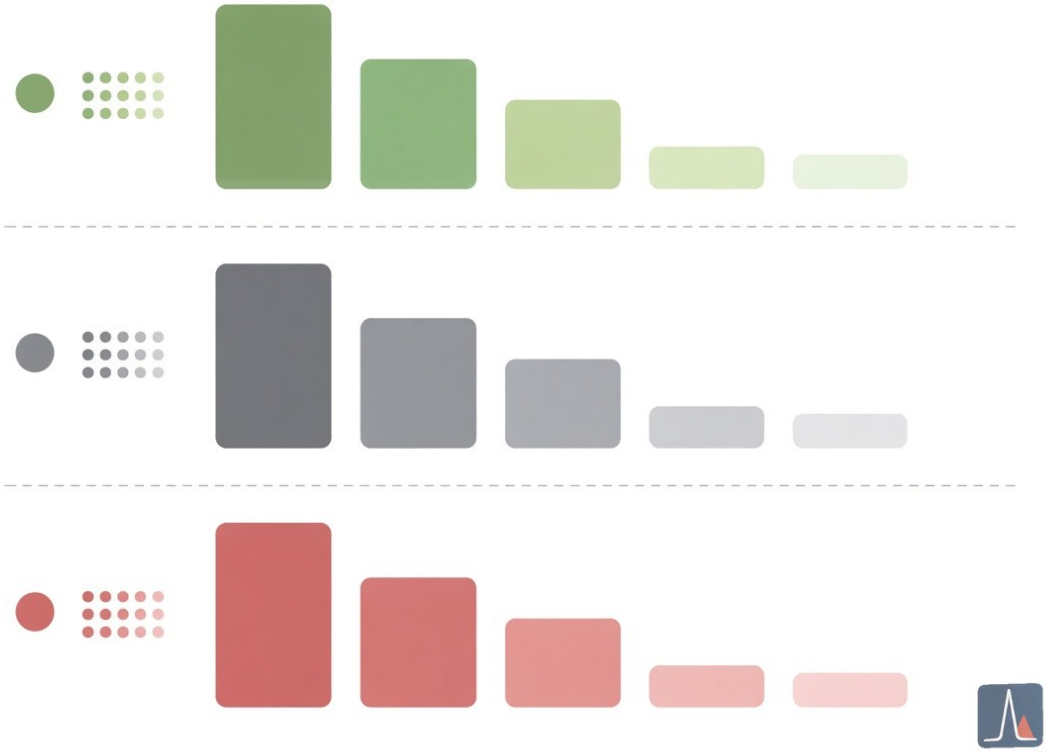
Fonti

• Jastreboff AM et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *N Engl J Med*. 2023. PMID: 37366315. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972 (phase 2).
• Jastreboff AM et al. Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954 (TRIUMPH-1).
• Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2). *Lancet*. 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1.
• Sanyal AJ et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med*. 2024. PMID: 38858523.
• 2025 systematic review and meta-analysis. *Baylor University Medical Center Proceedings*. DOI: 10.1080/08998280.2025.2456441.
• Structural insights paper. *Cell Discovery*. 2024. PMID: 39019866.

Sono stati esaminati ulteriori comunicati stampa Lilly, meta-analisi e sintesi sulla sicurezza del periodo 2025–2026 ai fini della coerenza. Tutte le affermazioni sono collegate a pubblicazioni

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.

indicizzate con DOI o PMID.



Equilibrio visivo delle categorie di esito favorevoli, nulle e sfavorevoli.

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.