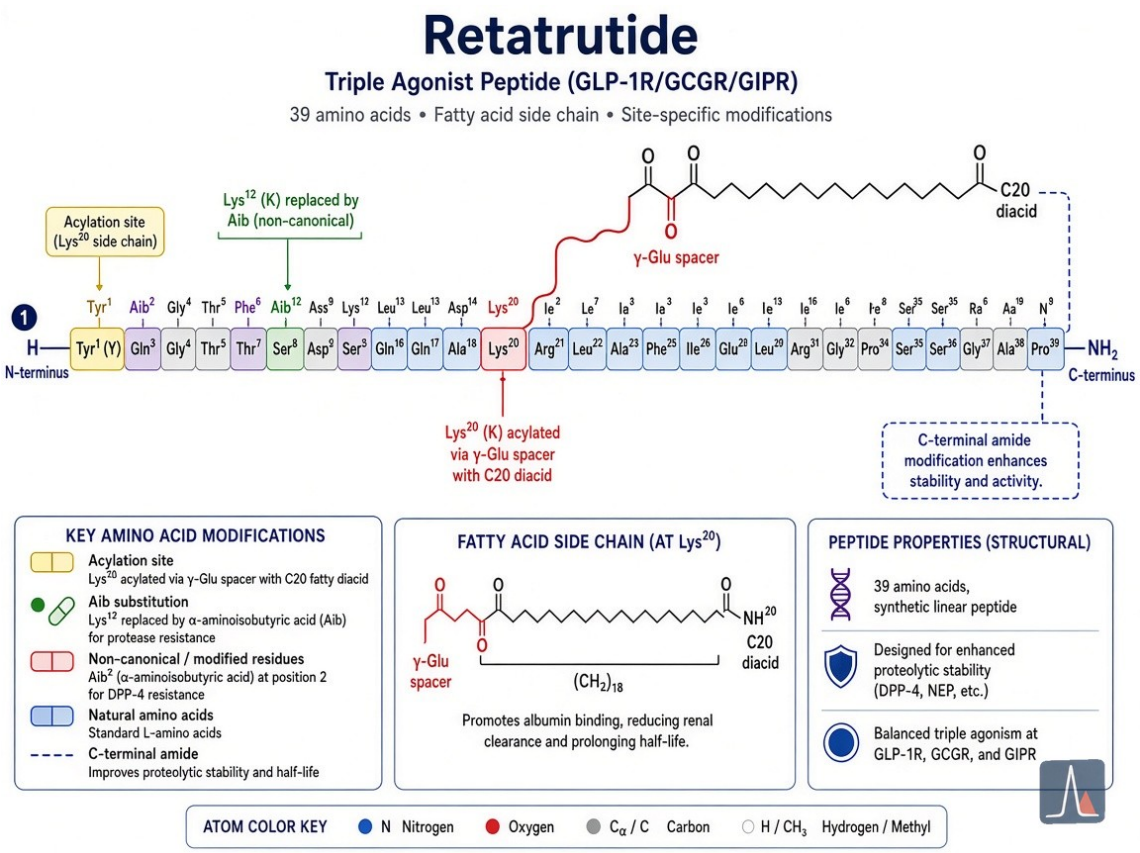
Triplo agonismo di Retatrutide: farmacologia preclinica ed esiti clinici TRIUMPH

25 ottobre 2026

Gli articoli preclinici e clinici indicizzati descrivono retatrutide (LY3437943) come agonista triplo unimolecolare dei recettori di GIP, GLP-1 e glucagone, studiato per la perdita di peso, il controllo glicemico, il dispendio energetico e i readout cardiometabolici. Pha

Identità chimica e contesto di catalogo

Retatrutide è un peptide lineare sintetico di 39 amminoacidi coniugato a una catena laterale di acido grasso diacido C20 per un'emivita prolungata e una somministrazione una volta alla settimana. È stato ingegnerizzato con specifiche sostituzioni amminoacidiche per ottenere un agonismo bilanciato al recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIPR), al recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1R) e al recettore del glucagone (GCGR), con potenza relativa tipicamente più elevata al GIPR. Questo triplo meccanismo è inteso a combinare la soppressione dell'appetito e la sensibilizzazione all'insulina (GIP/GLP-1) con l'aumento del dispendio energetico e dell'ossidazione lipidica epatica (glucagone). Retatrutide è catalogato esclusivamente per la ricerca di laboratorio e non è un medicinale. Tali registrazioni non stabiliscono l'uso delle fiale da ricerca.

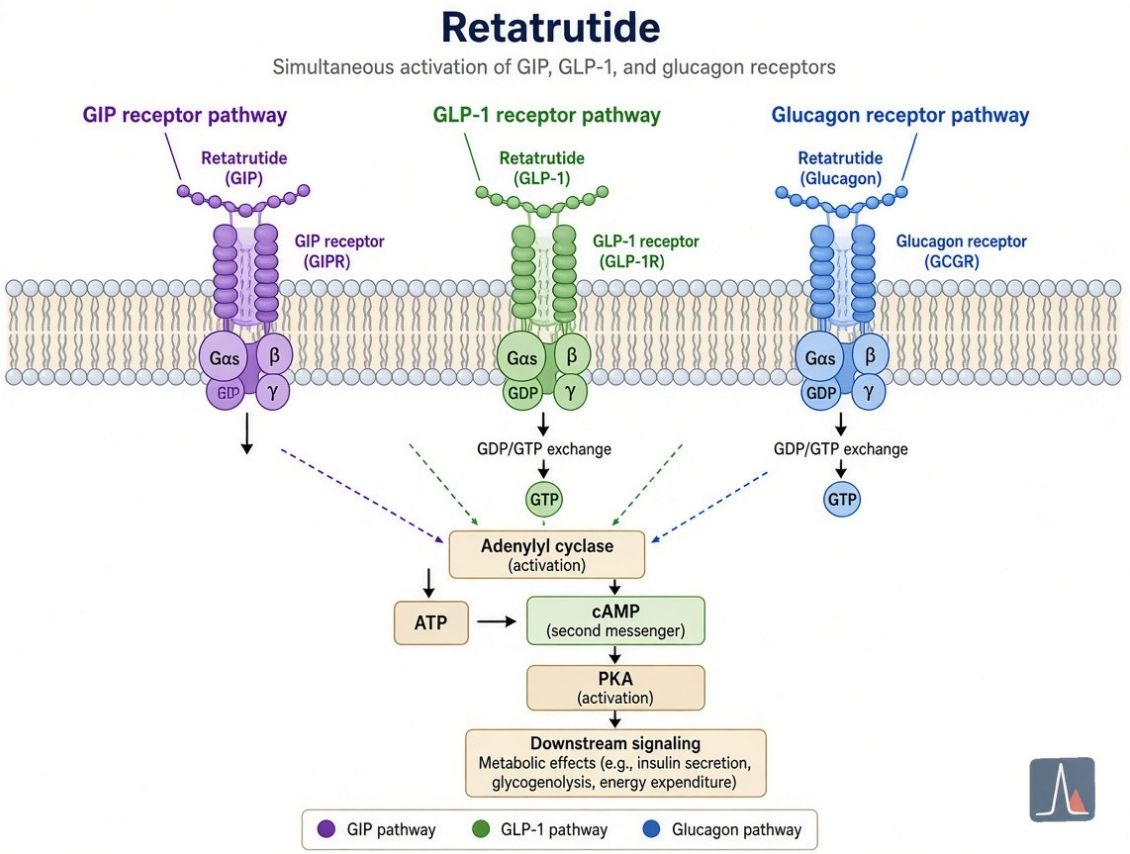


Struttura chimica di retatrutide (LY3437943).

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.

Studi di scoperta fondativa e di farmacologia in vitro del triplo recettore (in_vitro e articoli di metodo, 2022–2025)

L'articolo fondativo di scoperta e caratterizzazione ha descritto in dettaglio l'ingegnerizzazione di LY3437943 e ha dimostrato, in saggi cellulari di accumulo di cAMP, potenza ed efficacia specifiche ai tre recettori umani, distinguendo il suo profilo dai ligandi endogeni e dagli agonisti doppi. Il successivo lavoro di biologia strutturale ha fornito strutture cryo-EM di retatrutide legato a ciascun recettore in complesso con la proteina Gs, chiarendo le interazioni molecolari che supportano una segnalazione bilanciata. Questi studi in vitro hanno stabilito la base meccanicistica degli aumenti, mediati dal glucagone, del dispendio energetico e del catabolismo lipidico osservati nei saggi a valle su epatociti e adipociti. Gli articoli di metodo hanno convalidato metodi analitici di rilevazione per studi farmacocinetici e sui metaboliti.



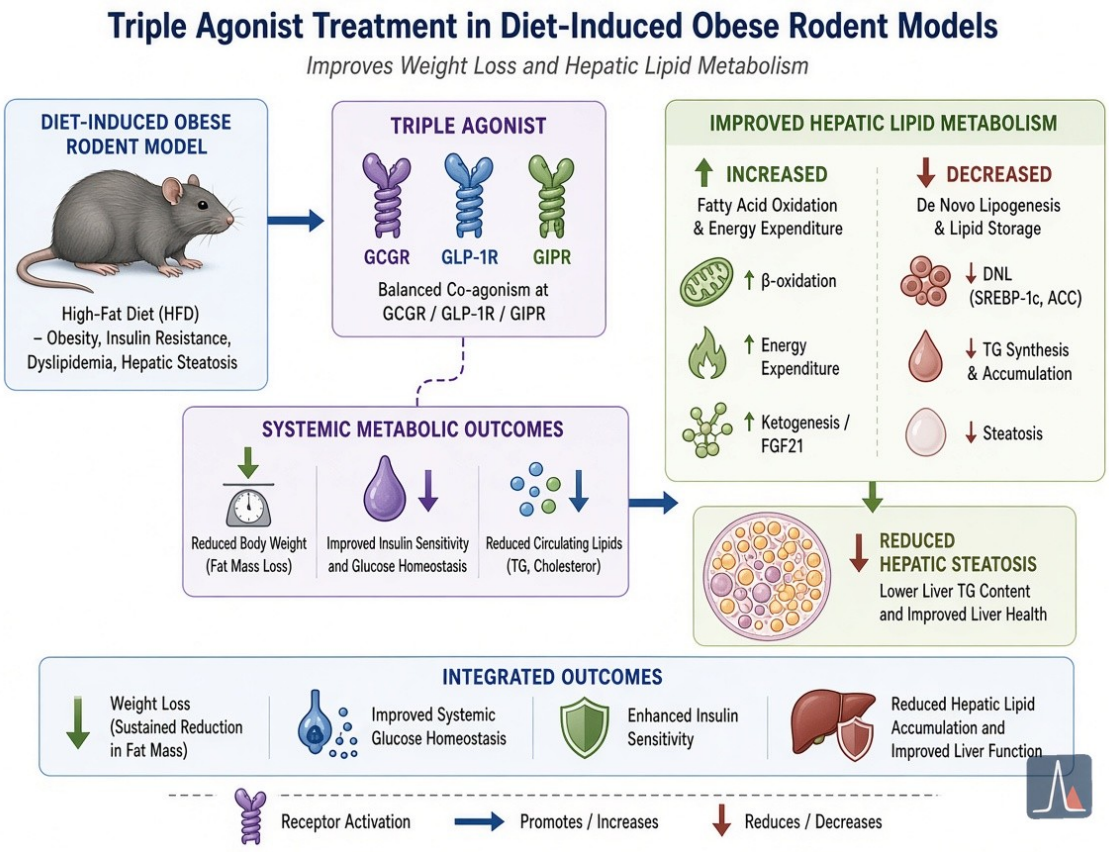
Meccanismo dell'agonismo del triplo recettore da parte di retatrutide.

Modelli animali preclinici di obesità indotta dalla dieta, MASH, dispendio energetico e protezione metabolica (articoli su animali, 2022–2026)

I modelli di topo, ratto e criceto con obesità indotta dalla dieta (DIO) hanno dimostrato una perdita di peso dose-dipendente (fino a ~31% in rapporti selezionati), una riduzione preferenziale della massa grassa, un aumento del dispendio energetico attribuito all'attivazione del recettore del glucagone e marcati miglioramenti della sensibilità insulinica (HOMA-IR ridotto). I modelli di MASH hanno mostrato riduzioni sostanziali dei trigliceridi epatici, dei

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.

punteggi di steatosi e dei marcatori di infiammazione e fibrosi, con alcuni studi che hanno riportato la normalizzazione del contenuto di grasso epatico. Ulteriori modelli hanno esplorato benefici cognitivi in ratti diabetici, tendenze verso la protezione renale in modelli acuti con STZ (sebbene non sempre statisticamente significative dopo correzione per confronti multipli) ed effetti nell'obesità monogenica. I risultati sono stati generalmente favorevoli per i parametri metabolici, ma hanno evidenziato esiti dipendenti dal contesto e la necessità di studi a più lungo termine.

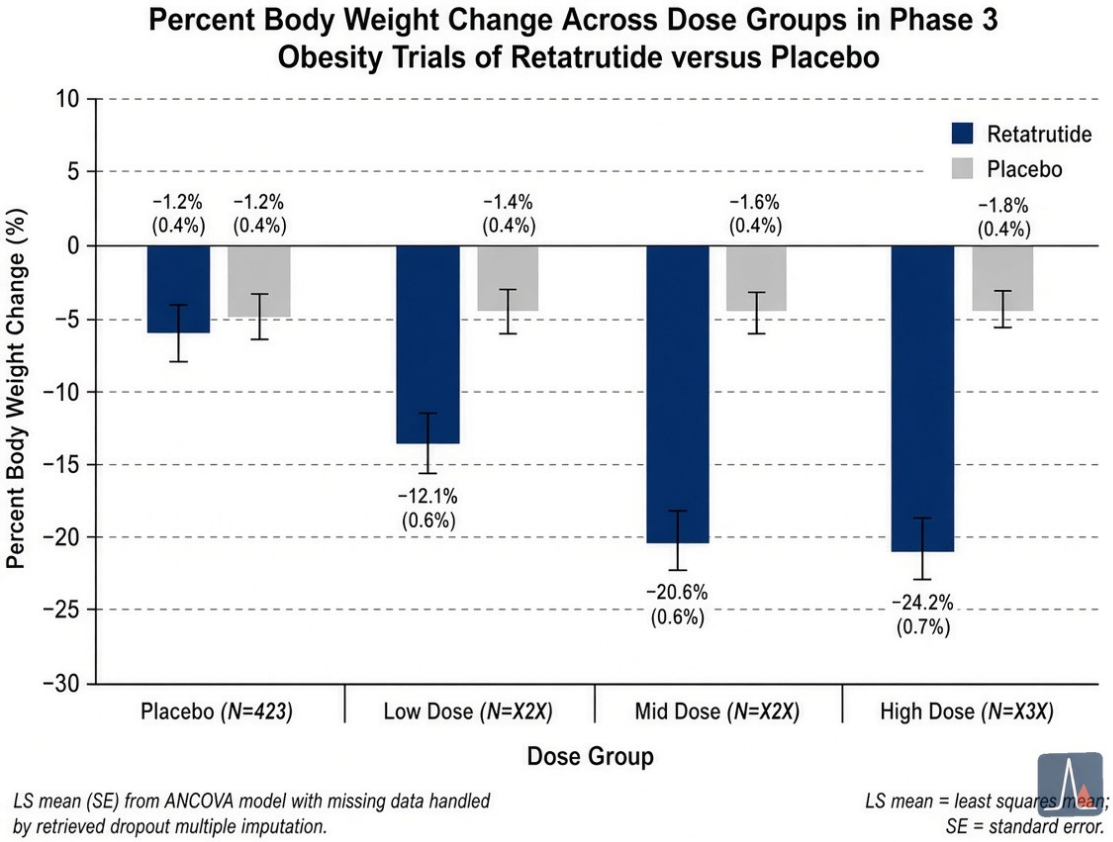


Risultati dei modelli preclinici DIO e MASH.

Studi di fase 2 randomizzati, controllati con placebo e di determinazione dell'intervallo di dosi nell'obesità e nel diabete di tipo 2 (studi clinici, 2023–2024)

Uno studio cardine di fase 2 in adulti con obesità (NEJM, 2023; n=338; 48 settimane) ha riportato una variazione media dei minimi quadrati del peso fino a −24.2% a 12 mg rispetto a −2.1% con placebo, con elevate proporzioni che hanno raggiunto una perdita □ 15%e □ 20%.Uno studio parallelo nel diabete di tipo 2 ha mostrato riduzioni dell'HbA1c fino a −2.02 punti percentuali e una perdita di peso fino a −16.9%. Un sottostudio sul grasso epatico (Nature Medicine, 2024) ha dimostrato riduzioni relative dell'82.4% a 12 mg, con l'86% dei partecipanti che ha raggiunto livelli normali di grasso epatico. Gli eventi gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito) sono stati gli eventi avversi più comuni, per lo più di entità lieve-moderata e in attenuazione con l'incremento della dose. Non sono stati osservati ipoglicemia grave né nuovi segnali di sicurezza oltre la classe delle incretine.

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.

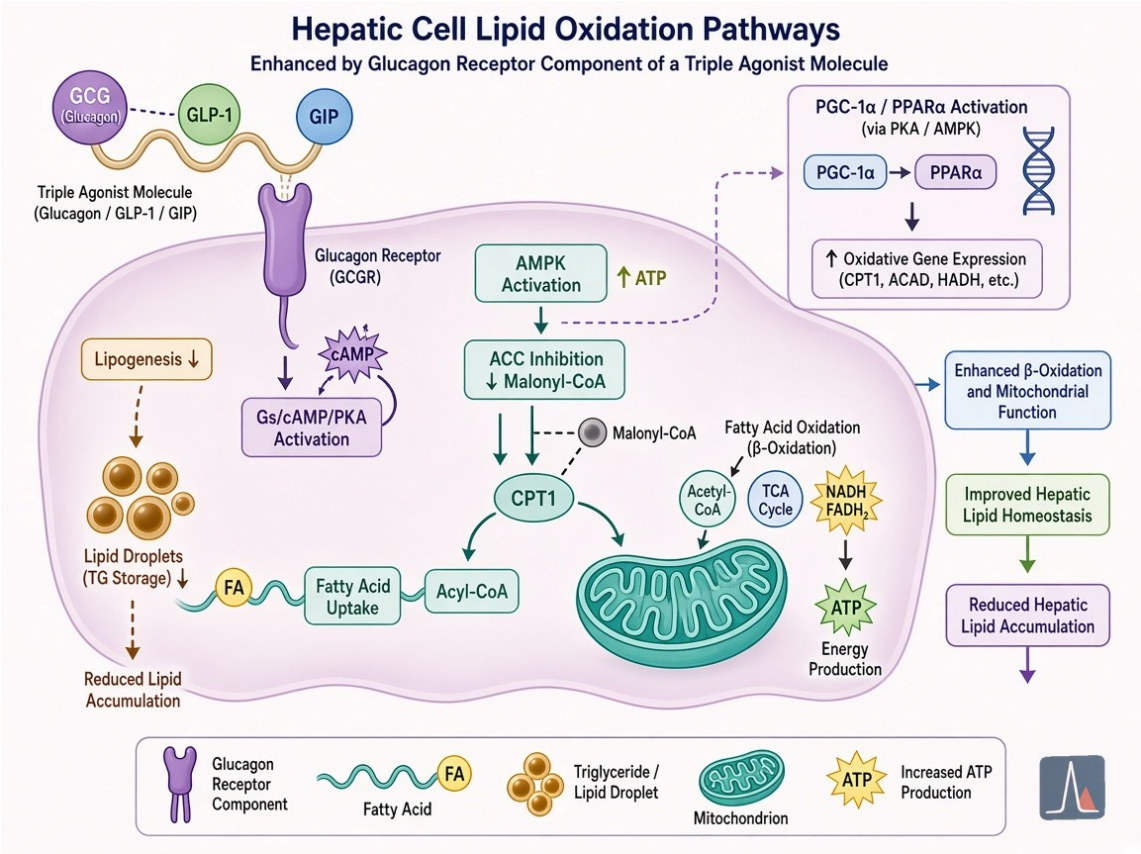


Esiti della riduzione del peso nello studio di Fase 3 TRIUMPH-1 (schema).

Studi pivotali di Fase 3 del programma TRIUMPH nell’obesità, nel diabete di tipo 2, nell’osteoartrite e nell’apnea del sonno (studi clinici, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 adulti con obesità senza diabete; 80 settimane) ha riportato una variazione media del peso secondo il regime di trattamento pari a −17.6% (4 mg), −23.7% (9 mg) e −25.0% (12 mg) rispetto a −3.9% con placebo. I valori dello stimatore di efficacia erano più elevati; quote sostanziali hanno raggiunto una perdita 30%alla dose più alta. Coorti nidificate hanno dimostrato riduzioni significative dei punteggi del dolore da osteoartrite del ginocchio e dell’indice di apnea-ipopnea nei partecipanti con OSA. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 con obesità e diabete di tipo 2) ha mostrato una perdita di peso da −11.9% a −18.8% e riduzioni dell’HbA1c di circa 1.4–1.6 punti percentuali rispetto al placebo. Ulteriori risultati TRIUMPH in popolazioni con CVD e in altri sottogruppi hanno confermato miglioramenti cardiometabolici coerenti nei lipidi, nella pressione arteriosa e nei marcatori infiammatori. Gli eventi avversi gastrointestinali erano dose-dipendenti e costituivano il motivo principale di interruzione (tassi generalmente 2–12%).

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.



Effetti epatici mediati dal glucagone nella ricerca sul retatrutide.

Revisioni recenti, meta-analisi, sintesi meccanicistiche, contesto regolatorio e limitazioni ricorrenti (articoli di revisione e meta-analisi, 2024–2026)

Revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi randomizzati disponibili hanno confermato riduzioni statisticamente significative e clinicamente rilevanti del peso corporeo (differenze medie ponderate superiori a 10–20 kg nei bracci a dose più elevata), del BMI, della circonferenza vita e dell'HbA1c, con quote maggiori che raggiungono le soglie categoriali di perdita di peso (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%). Le revisioni sintetizzano il beneficio additivo dell'agonismo del glucagone per il dispendio energetico e gli esiti epatici rispetto agli agonisti doppi quali tirzepatide. Il contesto regolatorio segnala lo status sperimentale, con presentazione prevista intorno al 2027 a seguito del completamento delle componenti relative agli esiti cardiovascolari del programma TRIUMPH. Le limitazioni ricorrenti comprendono la sponsorizzazione industriale di quasi tutti gli studi di grandi dimensioni, una durata relativamente breve-media rispetto a una patologia cronica (la maggior parte degli endpoint primari ≤ 80–104 settimane), la tollerabilità gastrointestinale che richiede una titolazione attenta, interrogativi sulla proporzione di perdita di massa magra, l'assenza di dati completati sugli esiti cardiovascolari hard a lungo termine alla fine del 2026 e confronti head-to-head limitati con altri agenti di nuova generazione. Alcuni modelli animali acuti hanno mostrato tendenze piuttosto che una protezione istopatologica confermata statisticamente dopo correzione per molteplicità.

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.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura indicizzata su retatrutide è progredita rapidamente dalla caratterizzazione a livello recettoriale nel 2022 a solidi esiti di fase 3 entro il 2026, collocando la molecola tra gli agenti sperimentali più efficaci per l'obesità e le condizioni metaboliche correlate. I dati preclinici sostengono in modo robusto il contributo meccanicistico dell'agonismo del recettore del glucagone alla spesa energetica e alla clearance del grasso epatico, oltre gli effetti dual-incretinici. I programmi clinici dimostrano riduzioni ponderali dose-dipendenti che, in alcune analisi, si avvicinano o superano soglie storicamente associate alla chirurgia bariatrica, unitamente ad ampi miglioramenti del controllo glicemico, del grasso epatico, del dolore da osteoartrite, dell'apnea del sonno e dei biomarcatori cardiometabolici. Tuttavia, gli eventi avversi gastrointestinali restano rilevanti; la durabilità a lungo termine, gli outcome cardiovascolari hard, i segnali di malignità, la salute ossea e l'aderenza nel mondo reale richiedono ulteriore osservazione, e la certezza delle evidenze è temperata dalla durata degli studi, dalla sponsorizzazione e dai dati comparativi ancora in attesa. Come per tutti i materiali di ricerca catalogati, queste pubblicazioni caratterizzano strumenti di laboratorio e non costituiscono una guida per l'applicazione umana o terapeutica.

Fonti

• 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.
• Molteplici meta-analisi del 2024–2026 in *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* e riviste correlate, che confermano miglioramenti del peso e dei marcatori metabolici, con aumento degli eventi gastrointestinali non gravi e di ipersensibilità.

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.

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.