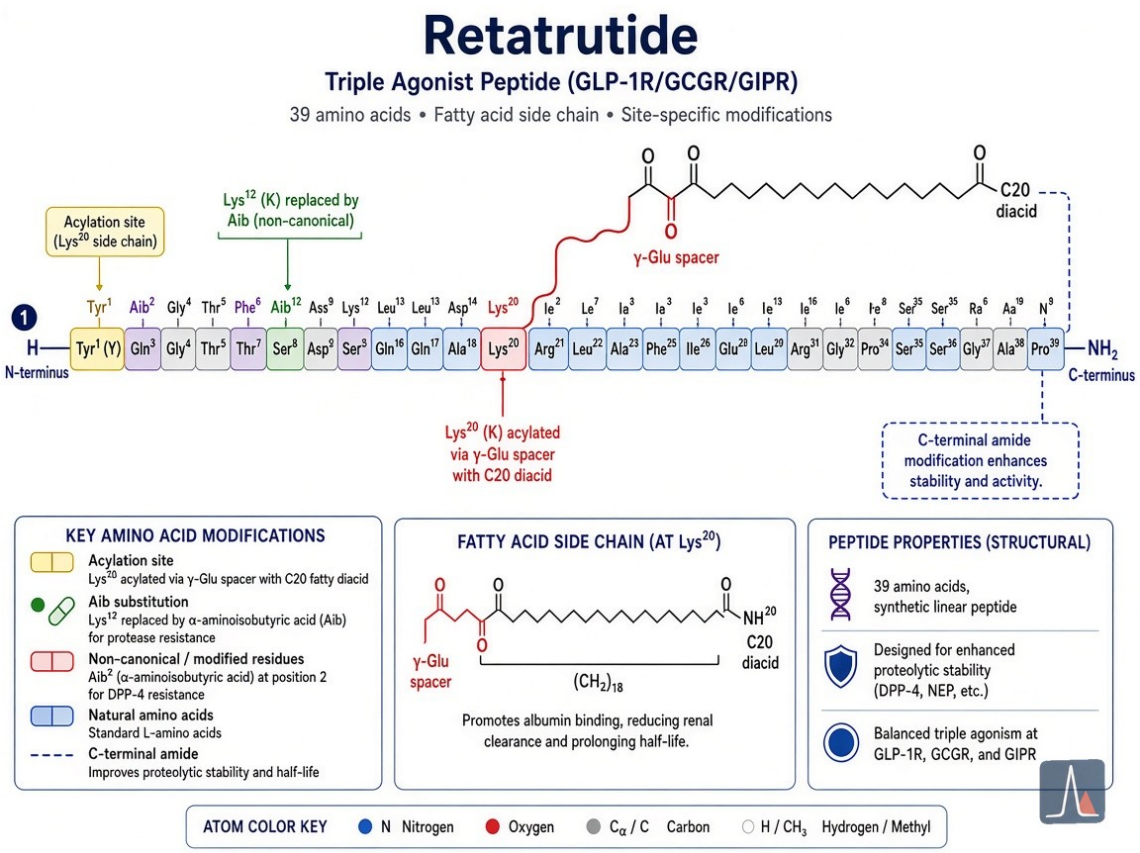
Retatrutide-drievoudig agonisme: preklinische farmacologie en klinische TRIUMPH-uitkomsten

25 oktober 2026

Geïndexeerde preklinische en klinische publicaties beschrijven retatrutide (LY3437943) als een unimoleculaire drievoudige agonist van de GIP-, GLP-1- en glucagonreceptor, onderzocht op gewichtsverlies, glykemische controle, energieverbruik

Chemische identiteit en cataloguscontext

Retatrutide is een synthetisch lineair peptide van 39 aminozuren, geconjugeerd aan een C20-dizuur-vetzuurzijketen voor een verlengde halfwaardetijd en eenmaal wekelijkse toediening. Het is ontworpen met specifieke aminozuursubstituties om gebalanceerd agonisme te bereiken aan de receptor voor glucoseafhankelijk insulinotroop polypeptide (GIPR), de glucagonachtig-peptide-1-receptor (GLP-1R) en de glucagonreceptor (GCGR), met een relatieve potentie die doorgaans het hoogst is aan GIPR. Dit drievoudige mechanisme is bedoeld om eetlustonderdrukking en insulinegevoeligheid (GIP/GLP-1) te combineren met een verhoogd energieverbruik en hepatische lipideoxidatie (glucagon). Retatrutide is opgenomen in de catalogus uitsluitend voor laboratoriumonderzoek en is geen geneesmiddel. Die gegevens stellen gebruik van het onderzoeksflesje niet vast.



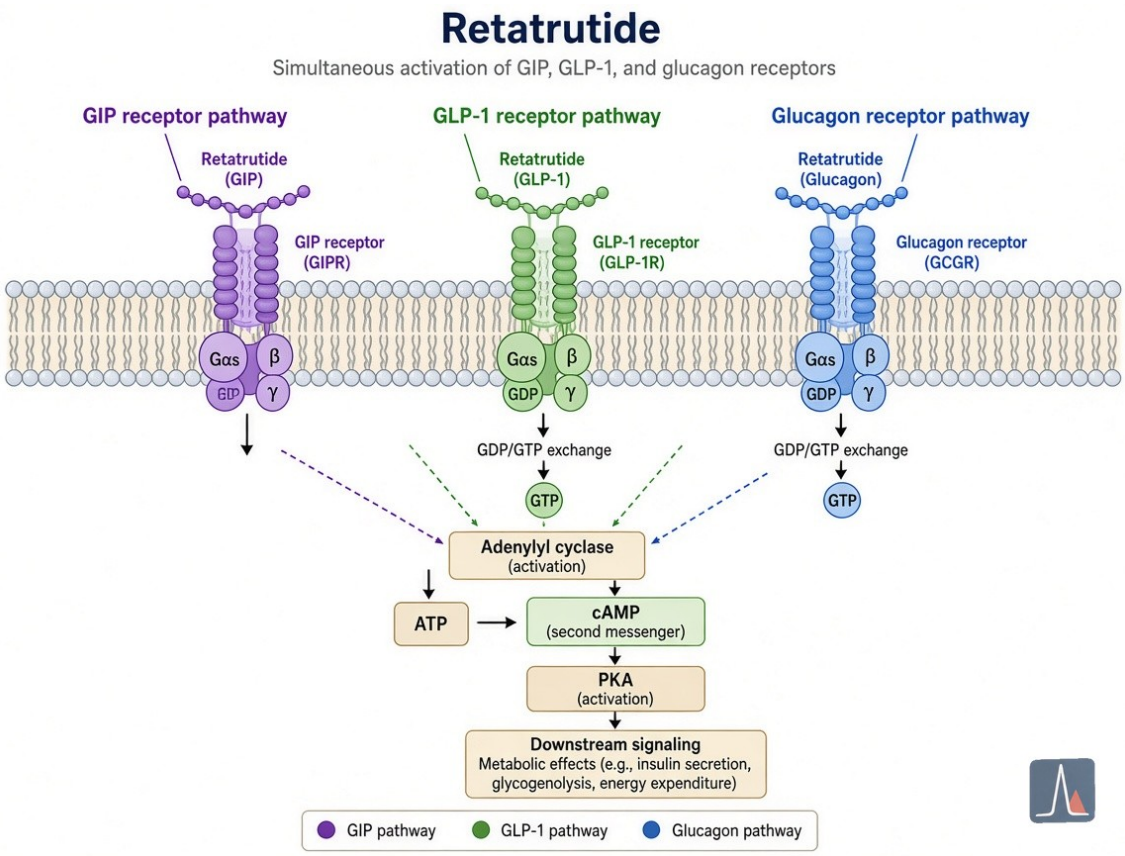
Chemische structuur van retatrutide (LY3437943).

Fundamentele ontdekking en in-vitrofarmacologie van de

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.

drievoudige receptor (in_vitro- en methodepublicaties, 2022–2025)

De fundamentele ontdekkings- en karakteriseringspublicatie beschreef de engineering van LY3437943 en toonde in celgebaseerde cAMP-accumulatieassays specifieke potentie en werkzaamheid aan de drie humane receptoren, waarmee het profiel werd onderscheiden van endogene liganden en dubbele agonisten. Later structuurbiologisch werk leverde cryo-EM-structuren van retatrutide gebonden aan elke receptor in complex met Gs-eiwit, en verduidelijkte moleculaire interacties die gebalanceerde signalering ondersteunen. Deze in-vitrostudies legden de mechanistische basis voor glucagon-gemedieerde toenames in energieverbruik en lipidenkatabolisme die in latere hepatocyt- en adipocytassays werden waargenomen. Methodepublicaties valideerden analytische detectiemethoden voor farmacokinetische en metabolietstudies.



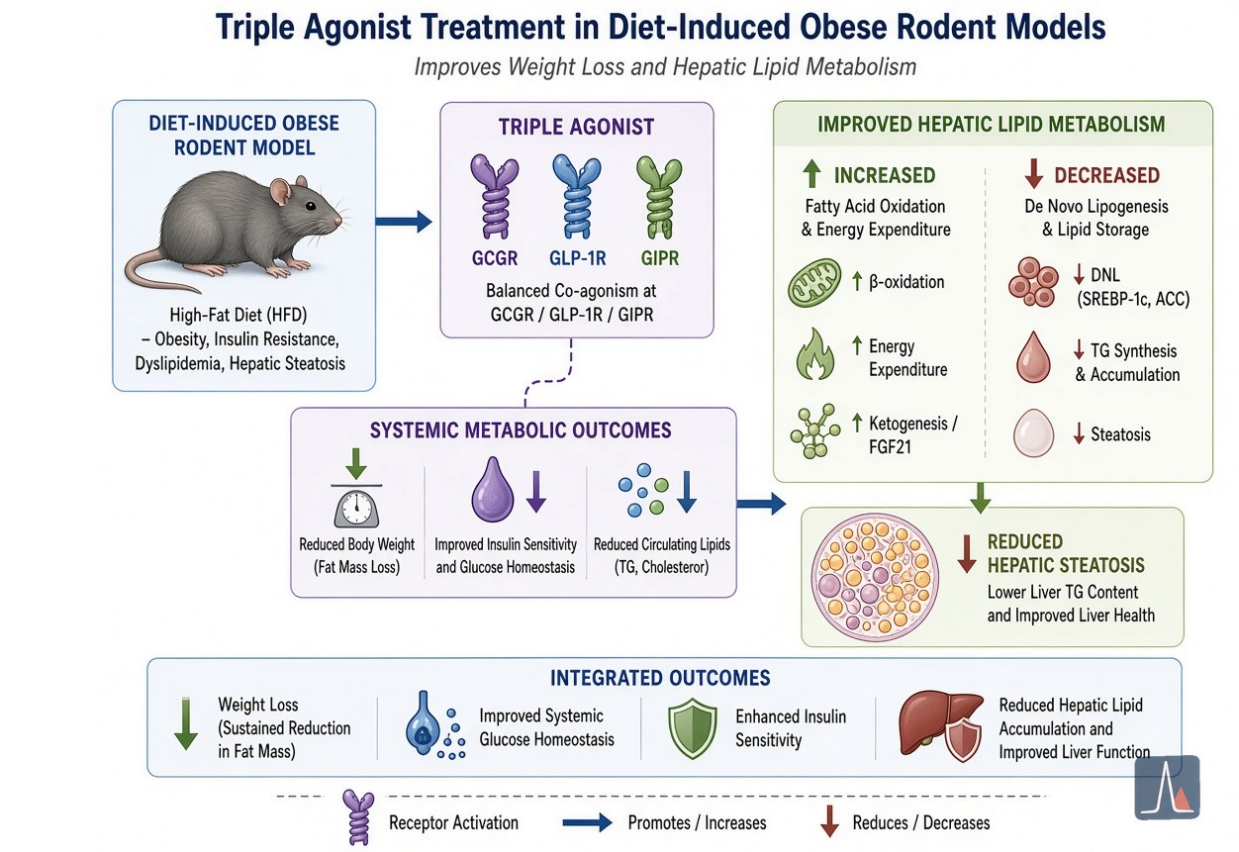
Mechanisme van drievoudig receptoragonisme door retatrutide.

Preklinische diermodellen van dieetgeïnduceerde obesitas, MASH, energieverbruik en metabole bescherming (dierpublicaties, 2022–2026)

Modellen met dieetgeïnduceerde obesitas (DIO) bij muis, rat en hamster toonden dosisafhankelijk gewichtsverlies (tot circa 31% in geselecteerde rapporten), een preferentiële afname van vetmassa, een verhoogd energieverbruik toegeschreven aan activering van de glucagonreceptor, en duidelijke verbeteringen in insulinegevoeligheid (verlaagde HOMA-IR). MASH-modellen lieten substantiële dalingen zien van hepatische triglyceriden, steatosescores en markers van ontsteking en fibrose; sommige studies rapporteerden normalisatie van het

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.

levervetgehalte. Aanvullende modellen onderzochten cognitieve effecten bij diabetische ratten, trends naar nierbescherming in acute STZ-modellen (hoewel niet altijd statistisch significant na correctie voor meervoudige vergelijkingen) en effecten bij monogene obesitas. De resultaten waren over het algemeen gunstig voor metabole parameters, maar benadrukten contextafhankelijke uitkomsten en de noodzaak van langere studies.

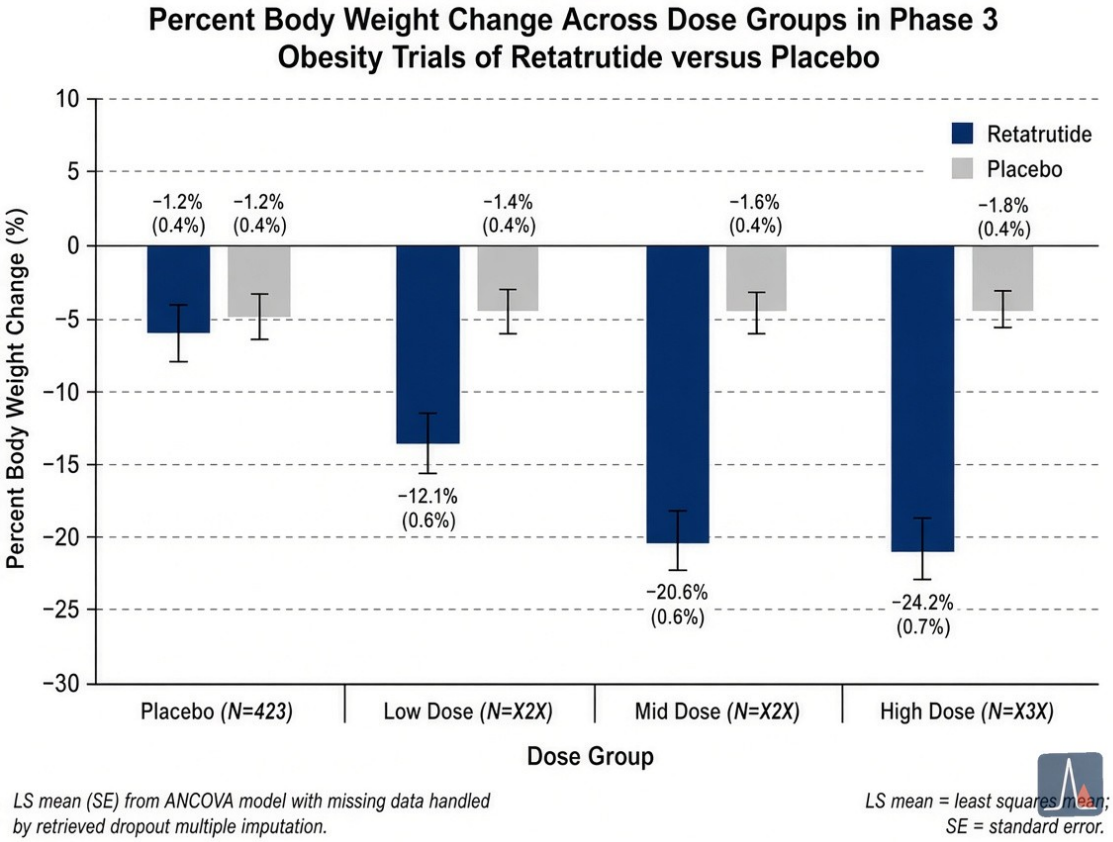


Resultaten van preklinische DIO- en MASH-modellen.

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 2-dosisbereikstudies bij obesitas en diabetes type 2 (klinische studies, 2023–2024)

Een belangrijke fase 2-studie bij volwassenen met obesitas (NEJM, 2023; n=338; 48 weken) rapporteerde een least-squares-gemiddelde gewichtsverandering tot −24,2% bij 12 mg tegenover −2,1% met placebo, met hoge aandelen die ≥ 15%en ≥ 20%verlies bereikten. Een parallelle studie bij diabetes type 2 toonde HbA1c-dalingen tot −2,02 procentpunten en gewichtsverlies tot −16,9%. Een substudie naar levervet (Nature Medicine, 2024) toonde relatieve dalingen van 82,4% bij 12 mg, waarbij 86% van de deelnemers een normaal levervetniveau bereikte. Gastro-intestinale voorvallen (misselijkheid, diarree, braken) waren de meest voorkomende bijwerkingen, meestal licht tot matig en afnemend bij dosisescalatie. Ernstige hypoglykemie of nieuwe veiligheidssignalen buiten de incretineklasse werden niet gemeld.

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.

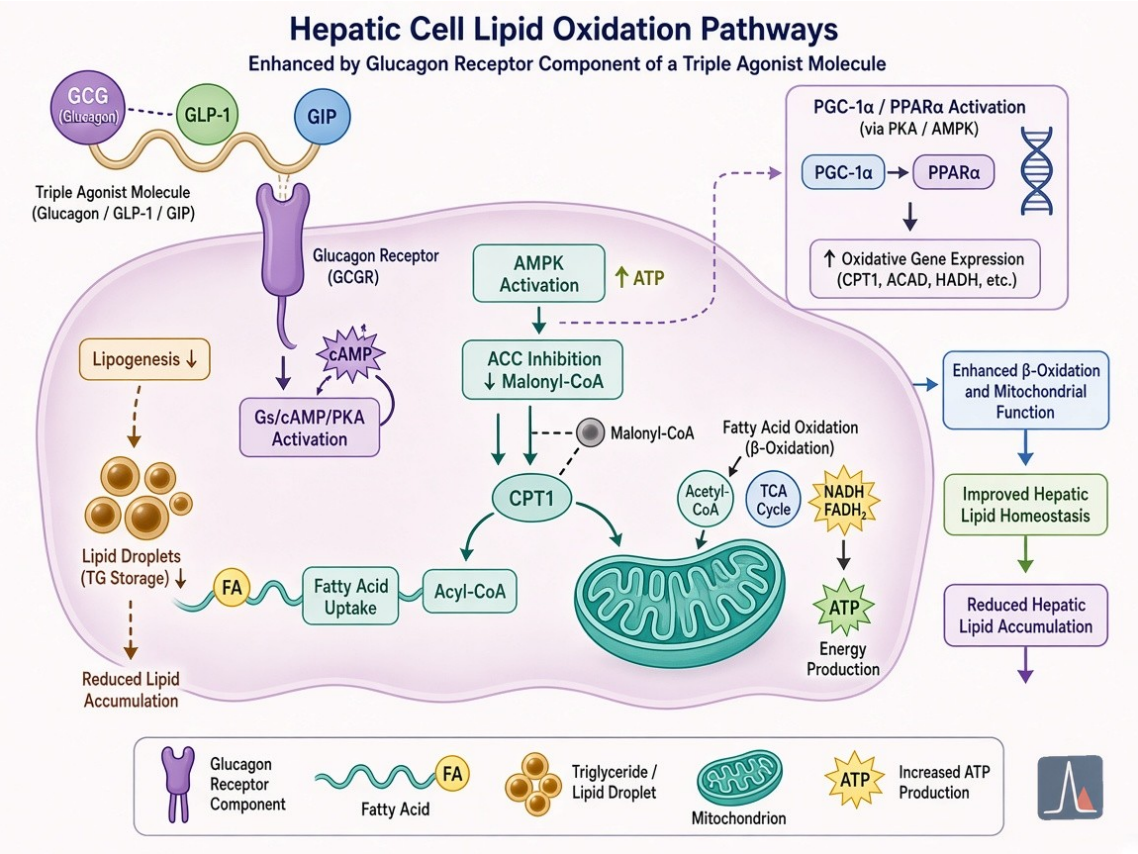


Gewichtsreductie-uitkomsten van fase 3 TRIUMPH-1 (schematisch).

Centrale fase 3-TRIUMPH-programma-studies bij obesitas, diabetes type 2, artrose en slaapapneu (klinische studies, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 volwassenen met obesitas zonder diabetes; 80 weken) rapporteerde een gemiddelde gewichtsverandering volgens het behandelregime van −17,6% (4 mg), −23,7% (9 mg) en −25,0% (12 mg) tegenover −3,9% met placebo. Waarden volgens de efficacy-estimand waren hoger; substantiële aandelen bereikten 30%verlies bij de hoogste dosis. Geneste cohorten toonden significante dalingen van pijnscores bij knieartrose en van de apneu-hypopneu-index bij deelnemers met OSA. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 met obesitas en diabetes type 2) toonde gewichtsverlies van −11,9% tot −18,8% en HbA1c-dalingen van ongeveer 1,4–1,6 procentpunten tegenover placebo. Aanvullende TRIUMPH-uitkomsten in CVD-populaties en andere subgroepen bevestigden consistente cardiometabole verbeteringen in lipiden, bloeddruk en ontstekingsmarkers. Gastro-intestinale bijwerkingen waren dosisafhankelijk en de voornaamste reden voor stopzetting (percentages doorgaans 2–12%).

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.



Glucagon-gemedieerde hepatische effecten in retatrutide-onderzoek.

Recente reviews, meta-analyses, mechanistische syntheses, regulatoire context en terugkerende beperkingen (review- en meta-analysepublicaties, 2024–2026)

Systematische reviews en meta-analyses van beschikbare gerandomiseerde studies bevestigden statistisch significante en klinisch betekenisvolle dalingen van lichaamsgewicht (gewogen gemiddelde verschillen van meer dan 10–20 kg in hogere-dosisarmen), BMI, middelomtrek en HbA1c, met hogere aandelen die categorische gewichtsverliesdrempels bereikten (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%).Reviews vatten het additieve voordeel van glucagonagonisme voor energieverbruik en hepatische uitkomsten samen ten opzichte van dubbele agonisten zoals tirzepatide. De regulatoire context vermeldt de status van onderzoeksmiddel, met een verwachte indiening rond 2027 na afronding van de cardiovasculaire-uitkomstcomponenten van het TRIUMPH-programma. Terugkerende beperkingen zijn onder meer industriesponsoring van vrijwel alle grote studies, een relatief korte tot middellange duur ten opzichte van een levenslange aandoening (de meeste primaire eindpunten ≤ 80–104weken), gastro-intestinale verdraagbaarheid die zorgvuldige titratie vereist, vragen over het aandeel verlies van vetvrije massa, het ontbreken van voltooide langetermijngegevens over harde cardiovasculaire uitkomsten per eind 2026, en beperkte head-to-head-vergelijkingen met andere middelen van de volgende generatie. Bepaalde acute diermodellen toonden trends in plaats van statistisch bevestigde histopathologische bescherming na aanpassing voor multipliciteit.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

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.

De geïndexeerde literatuur over retatrutide is snel gevorderd van karakterisering op receptorniveau in 2022 tot robuuste fase 3-uitkomsten in 2026, waarmee het molecuul wordt gepositioneerd als een van de meest werkzame onderzoeksmiddelen voor obesitas en verwante metabole aandoeningen. Preklinische gegevens ondersteunen robuust de mechanistische bijdrage van glucagonreceptoragonisme aan energieverbruik en klaring van levervet, boven duale incretine-effecten. Klinische programma's tonen dosisafhankelijke gewichtsreducties die in sommige analyses drempels benaderen of overschrijden die historisch met bariatrische chirurgie worden geassocieerd, samen met brede verbeteringen in glykemische controle, levervet, artrosepijn, slaapapneu en cardiometabole biomarkers. Gastro-intestinale bijwerkingen blijven echter prominent; langetermijnduurzaamheid, harde cardiovasculaire uitkomsten, maligniteitssignalen, botgezondheid en therapietrouw in de praktijk vragen nadere observatie, en de zekerheid van het bewijs wordt getemperd door studieduur, sponsoring en nog ontbrekende vergelijkende gegevens. Zoals bij alle gecatalogiseerde onderzoeksmaterialen karakteriseren deze publicaties laboratoriumhulpmiddelen en vormen zij geen leidraad voor humane of therapeutische toepassing.

Bronnen

• 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.
• Multiple 2024–2026 meta-analyses in *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, and related journals confirming weight and metabolic marker improvements with increased non-severe GI and hypersensitivity events.

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.