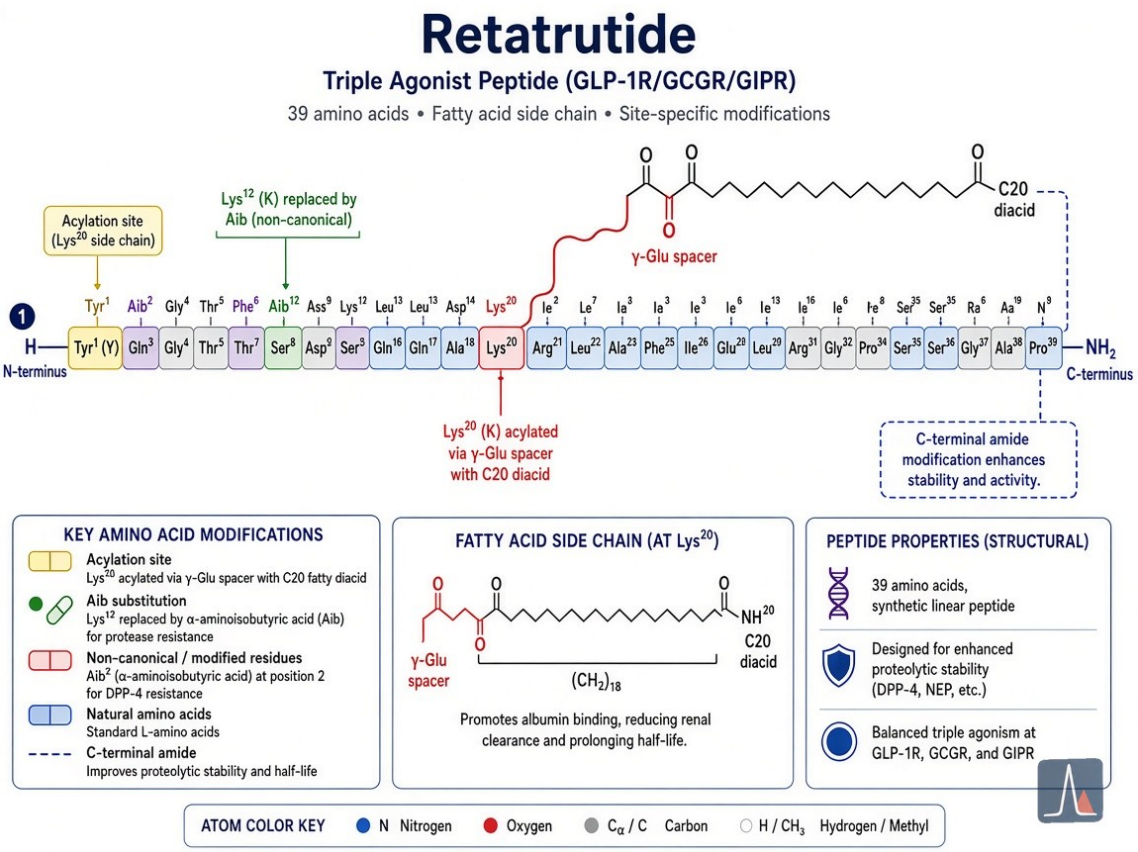
Retatrutide — potrójny agonizm: farmakologia przedkliniczna i wyniki kliniczne TRIUMPH

25 października 2026

Indeksowane prace przedkliniczne i kliniczne opisują retatrutide (LY3437943) jako jednocząsteczkowego potrójnego agonistę receptorów GIP, GLP-1 i glukagonu, badanego pod kątem utraty masy ciała, kontroli glikemii, wydatku energetycznego oraz odczytów kardiometabolicznych. Pha

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Retatrutide jest syntetycznym liniowym peptydem złożonym z 39 aminokwasów, sprzężonym z łańcuchem bocznym diacidu tłuszczowego C20 w celu wydłużenia okresu półtrwania oraz dawkowania raz w tygodniu. Zaprojektowano go z określonymi podstawieniami aminokwasowymi, aby uzyskać zrównoważony agonizm wobec receptora polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIPR), receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1R) oraz receptora glukagonu (GCGR), przy czym względna siła działania jest zazwyczaj najwyższa wobec GIPR. Ten potrójny mechanizm ma łączyć hamowanie apetytu i uwrażliwienie na insulinę (GIP/GLP-1) ze zwiększonym wydatkiem energetycznym oraz wątrobowym utlenianiem lipidów (glukagon). Retatrutide jest katalogowany wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie jest lekiem. Zapisy te nie stanowią podstawy stosowania fiolek badawczych.

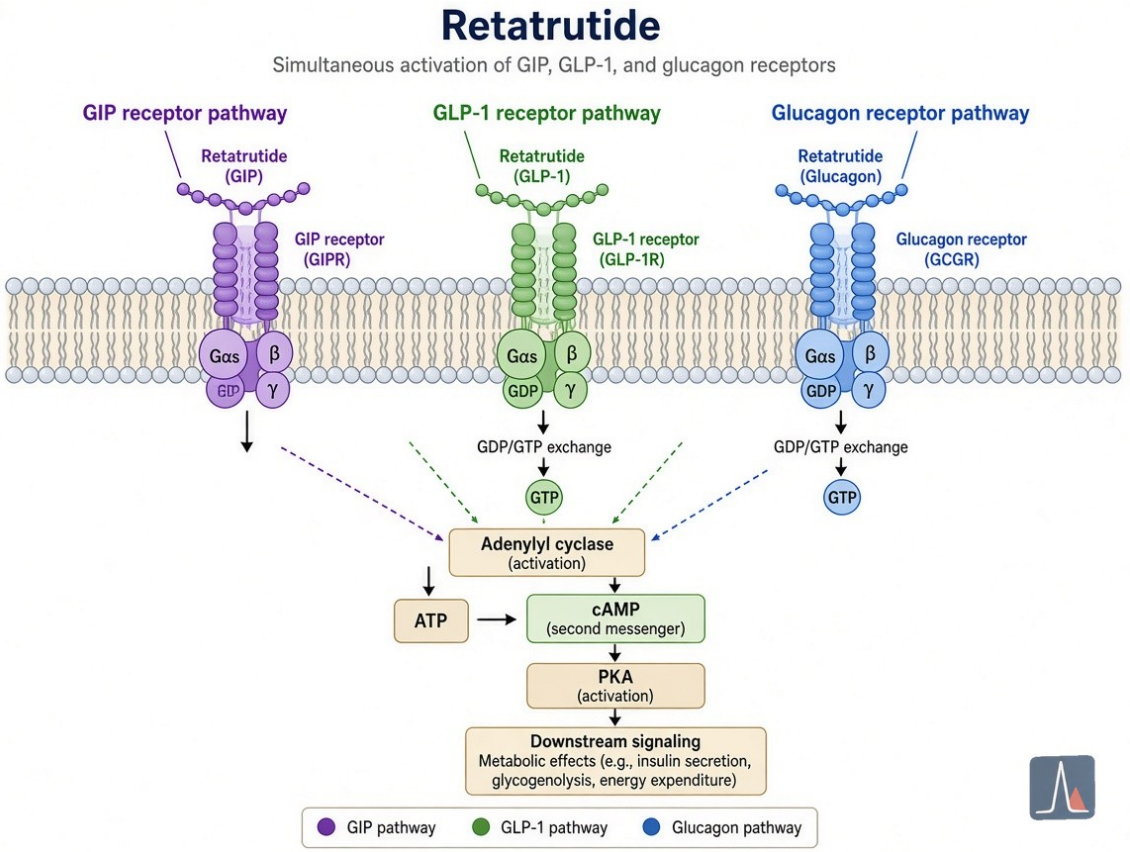


Struktura chemiczna retatrutide (LY3437943).

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Podstawowe odkrycie i badania farmakologii in vitro wobec trzech receptorów (prace in_vitro i metodyczne, 2022–2025)

Podstawowa praca dotycząca odkrycia i charakterystyki opisała inżynierię LY3437943 oraz wykazała w komórkowych testach akumulacji cAMP swoistą siłę i skuteczność wobec trzech receptorów ludzkich, odróżniając jego profil od ligandów endogennych i podwójnych agonistów. Późniejsze prace z biologii strukturalnej dostarczyły struktur cryo-EM retatrutide związanego z każdym receptorem w kompleksie z białkiem Gs, wyjaśniając oddziaływania molekularne wspierające zrównoważoną sygnalizację. Te badania in vitro ustaliły mechanistyczną podstawę glukagonozależnego wzrostu wydatku energetycznego i katabolizmu lipidów obserwowanego w dalszych testach na hepatocytach i adipocytach. Prace metodyczne zwalidowały analityczne metody detekcji do badań farmakokinetycznych i metabolitów.



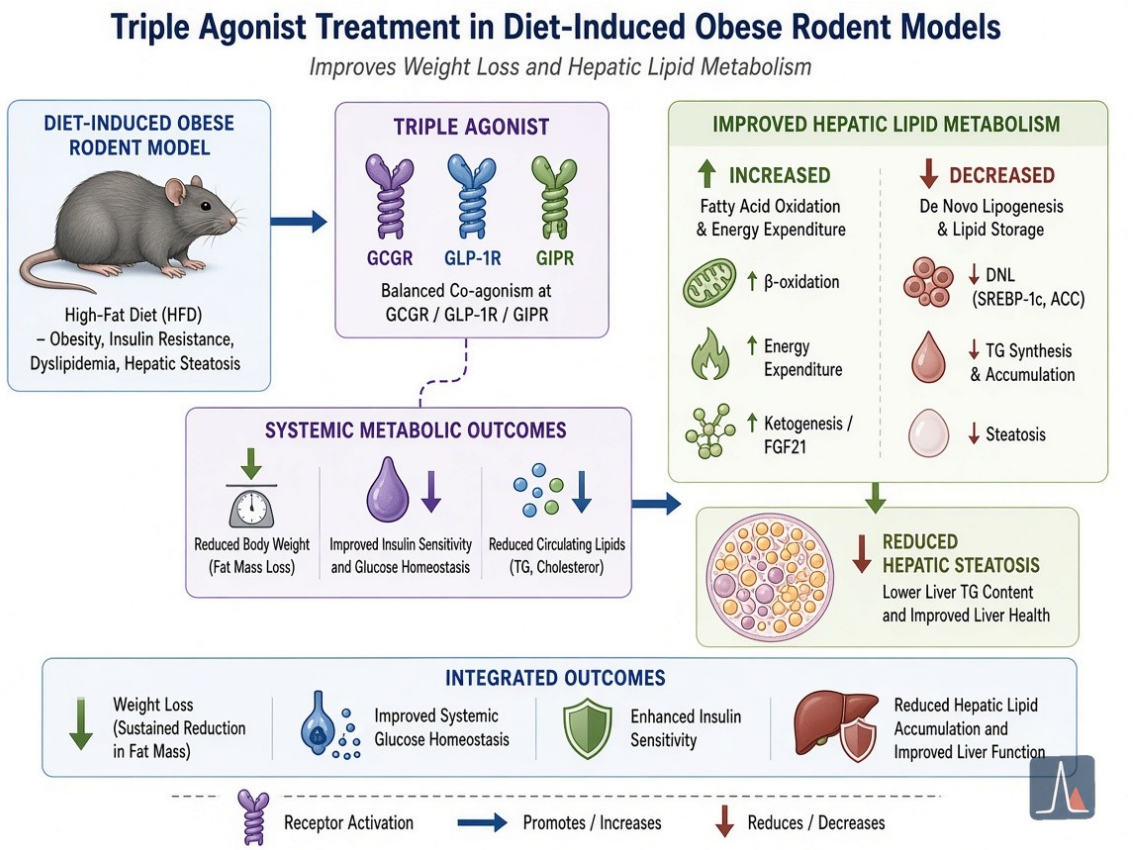
Mechanizm potrójnego agonizmu receptorowego wywoływanego przez retatrutide.

Przedkliniczne modele zwierzęce otyłości indukowanej dietą, MASH, wydatku energetycznego i ochrony metabolicznej (prace na zwierzętach, 2022–2026)

Modele myszy, szczura i chomika z otyłością indukowaną dietą (DIO) wykazały zależną od dawki utratę masy ciała (do ~31% w wybranych doniesieniach), preferencyjne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, zwiększony wydatek energetyczny przypisywany aktywacji receptora glukagonu oraz wyraźną poprawę wrażliwości na insulinę (obniżony HOMA-IR). Modele MASH wykazały istotne zmniejszenie triglicerydów wątrobowych, wskaźników stłuszczenia oraz markerów

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

zapalenia i włóknienia, a w części badań odnotowano normalizację zawartości tłuszczu w wątrobie. Dodatkowe modele dotyczyły korzyści poznawczych u szczurów z cukrzycą, tendencji do ochrony nerek w ostrych modelach STZ (choć nie zawsze istotnych statystycznie po korekcie dla porównań wielokrotnych) oraz efektów w otyłości monogenowej. Wyniki były na ogół korzystne dla parametrów metabolicznych, lecz uwypukliły zależność rezultatów od kontekstu oraz potrzebę badań długoterminowych.

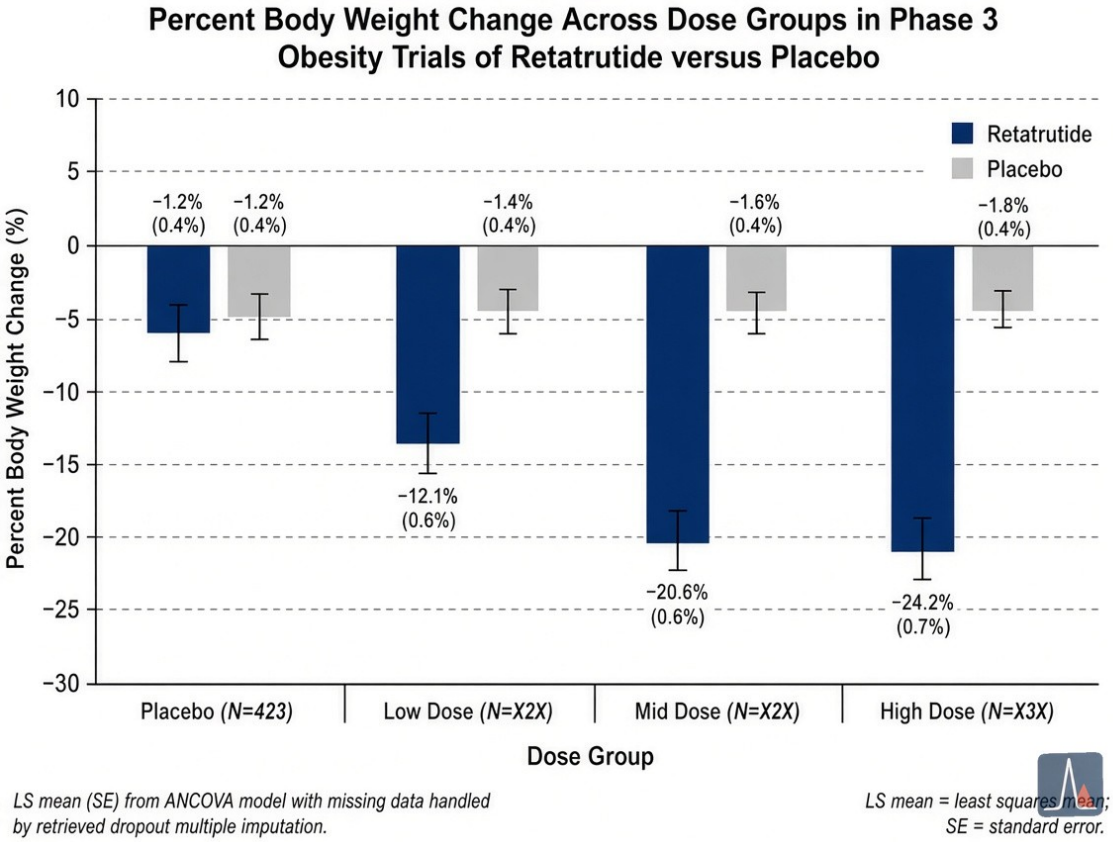


Wyniki przedklinicznych modeli DIO i MASH.

Randomizowane, kontrolowane placebo badania fazy 2 z zakresem dawek w otyłości i cukrzycy typu 2 (badania kliniczne, 2023–2024)

Kluczowe badanie fazy 2 u dorosłych z otyłością (NEJM, 2023; n=338; 48 tygodni) wykazało zmianę masy ciała według średniej najmniejszych kwadratów do −24.2% przy 12 mg wobec −2.1% w grupie placebo, przy wysokim odsetku osób osiągających utratę □ 15%i □ 20%. Równoległe badanie w cukrzycy typu 2 wykazało obniżenie HbA1c do −2.02 punktu procentowego oraz utratę masy ciała do −16.9%. Badanie cząstkowe dotyczące tłuszczu wątrobowego (Nature Medicine, 2024) wykazało względne zmniejszenie o 82.4% przy 12 mg, przy czym 86% uczestników osiągnęło prawidłowy poziom tłuszczu w wątrobie. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, wymioty) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, przeważnie łagodnymi do umiarkowanych i słabnącymi wraz z eskalacją dawki. Nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii ani nowych sygnałów bezpieczeństwa wykraczających poza klasę inkretyn.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

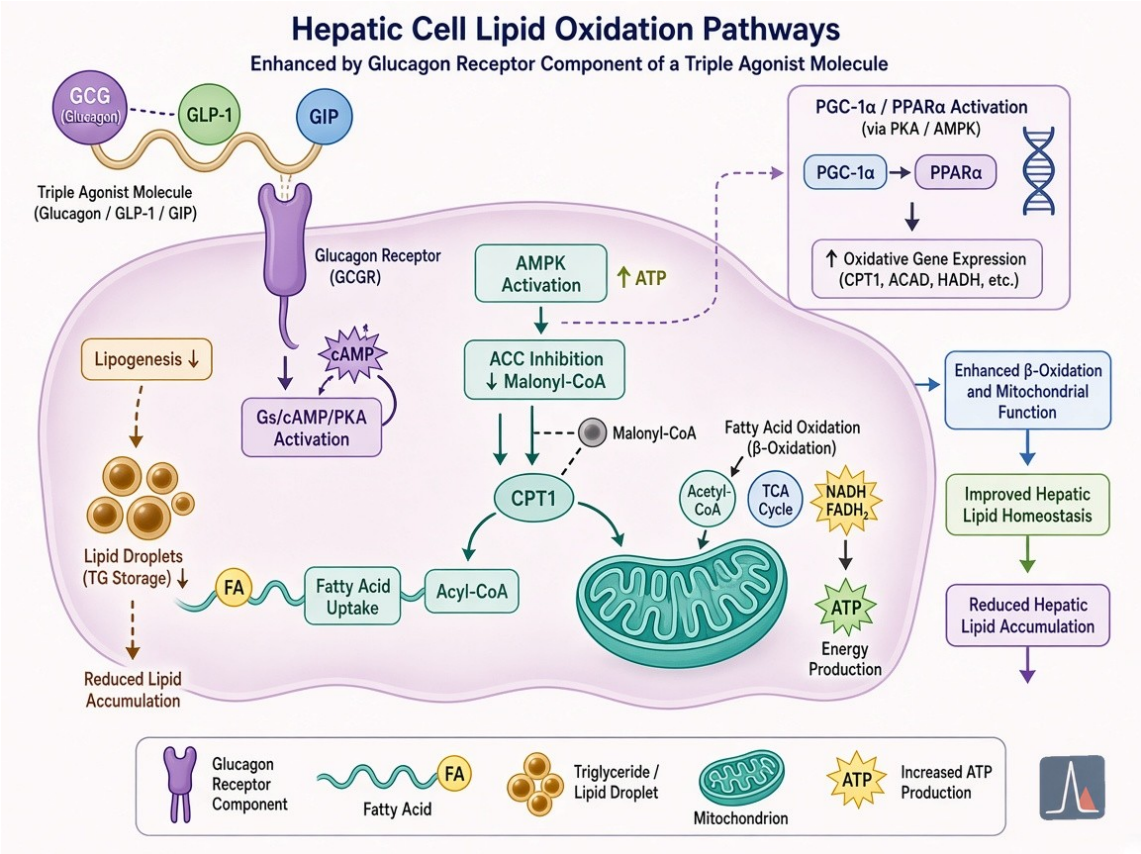


Wyniki redukcji masy ciała w badaniu fazy 3 TRIUMPH-1 (schemat).

Kluczowe badania fazy 3 programu TRIUMPH w otyłości, cukrzycy typu 2, chorobie zwyrodnieniowej stawów i bezdechu sennym (badania kliniczne, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026; n=2339 dorosłych z otyłością bez cukrzycy; 80 tygodni) wykazało średnią zmianę masy ciała według estymandy schematu leczenia wynoszącą −17.6% (4 mg), −23.7% (9 mg) i −25.0% (12 mg) wobec −3.9% w grupie placebo. Wartości estymandy skuteczności były wyższe; istotne odsetki uczestników osiągnęły utratę 30%przy najwyższej dawce. Zagnieżdżone kohorty wykazały istotne zmniejszenie wyników bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego oraz wskaźnika bezdechu i spłyconego oddechu u uczestników z OSA. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026; n=1152 z otyłością i cukrzycą typu 2) wykazało redukcję masy ciała od −11.9% do −18.8% oraz obniżenie HbA1c o około 1.4–1.6 punktu procentowego wobec placebo. Dodatkowe odczyty TRIUMPH w populacjach z CVD i w innych podgrupach potwierdziły spójną poprawę parametrów kardiometabolicznych w zakresie lipidów, ciśnienia tętniczego i markerów zapalnych. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane były zależne od dawki i stanowiły główną przyczynę przerwania leczenia (odsetki na ogół 2–12%).

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Wątrobowe działania mediowane przez glukagon w badaniach nad retatrutide.

Najnowsze przeglądy, metaanalizy, syntezy mechanistyczne, kontekst regulacyjny i powtarzające się ograniczenia (artykuły przeglądowe i metaanalizy, 2024–2026)

Przeglądy systematyczne i metaanalizy dostępnych badań randomizowanych potwierdziły statystycznie istotne i klinicznie znaczące redukcje masy ciała (ważone średnie różnice przekraczające 10–20 kg w ramionach z wyższymi dawkami), BMI, obwodu talii i HbA1c, przy zwiększonych odsetkach osiągających kategoryczne progi redukcji masy ciała (≥ 10%, ≥ 15%, ≥ 20%).Przeglądy syntetyzują addytywną korzyść agonizmu glukagonu dla wydatku energetycznego i wyników wątrobowych względem podwójnych agonistów, takich jak tirzepatide. Kontekst regulacyjny odnotowuje status produktu badanego z przewidywanym złożeniem wniosku około 2027 r. po zakończeniu komponentów dotyczących wyników sercowo-naczyniowych programu TRIUMPH. Powtarzające się ograniczenia obejmują sponsorowanie przez przemysł niemal wszystkich dużych badań, stosunkowo krótki do średniego czas trwania względem choroby trwającej całe życie (większość pierwszorzędowych punktów końcowych ≤ 80–104tygodni), tolerancję żołądkowo-jelitową wymagającą ostrożnej titracji, pytania dotyczące odsetka utraty masy beztłuszczowej, brak zakończonych długoterminowych danych dotyczących twardych wyników sercowo-naczyniowych według stanu na koniec 2026 r. oraz ograniczone porównania bezpośrednie z innymi środkami nowej generacji. Niektóre ostre modele zwierzęce wykazały trendy, a nie statystycznie potwierdzoną ochronę histopatologiczną po korekcie wielokrotności.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Kontekst dowodów i powtarzające się ograniczenia

Indeksowana literatura dotycząca retatrutide rozwijała się szybko — od charakterystyki na poziomie receptorów w 2022 r. do solidnych wyników fazy 3 do 2026 r. — sytuując tę cząsteczkę jako jeden z najskuteczniejszych badanych środków w otyłości i powiązanych schorzeniach metabolicznych. Dane przedkliniczne solidnie potwierdzają mechanistyczny udział agonizmu receptora glukagonu w wydatku energetycznym i usuwaniu tłuszczu wątrobowego, wykraczający poza efekty podwójnych inkretyn. Programy kliniczne wykazują zależne od dawki redukcje masy ciała, które w niektórych analizach zbliżają się do progów historycznie kojarzonych z chirurgią bariatryczną lub je przekraczają, wraz z szeroką poprawą kontroli glikemii, tłuszczu wątrobowego, bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, bezdechu sennego oraz biomarkerów kardiometabolicznych. Jednak żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane pozostają istotne; długoterminowa trwałość efektu, twarde wyniki sercowo-naczyniowe, sygnały dotyczące nowotworów, zdrowie kości oraz przestrzeganie zaleceń w warunkach rzeczywistych wymagają dalszej obserwacji, a pewność dowodów jest ograniczana przez czas trwania badań, sponsoring oraz oczekujące dane porównawcze. Podobnie jak w przypadku wszystkich skatalogowanych materiałów badawczych, publikacje te charakteryzują narzędzia laboratoryjne i nie stanowią wskazówek dotyczących zastosowania u ludzi ani zastosowania terapeutycznego.

Źródła

• 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.
• Liczne metaanalizy z lat 2024–2026 w *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* oraz w pokrewnych czasopismach potwierdzające poprawę masy ciała i markerów metabolicznych przy zwiększonej liczbie nieciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych i zdarzeń nadwrażliwości.

Wszystkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.