Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 28 Septiembre 2026 12:00
Escrito por: Sofia
Visitas: 882

Cómo logra este triagonista mediar el descenso del peso corporal y cuál es su efecto sobre el lipidoma y metaboloma de personas con obesidad con y sin diabetes.

Retatrutide y perfiles de lípidos y metabolitos en participantes con obesidad con o sin diabetes tipo 2

Retatrutide and lipid and metabolite profiles in participants with obesity with or without type 2 diabetes.

Valentina Pirro y col. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2026.

Puntos de interés: Este trabajo evalúa los cambios del metaboloma y lipidoma en distintos puntos de tiempo en pacientes con obesidad, con o sin diabetes tipo 2, que participaron en dos ensayos de fase 2.

Disculpe, su navegador no soporta audio.
Descargar podcast: Cuando la realidad supera la expectativa: retatrutide y sus efectos metabólicos

Resumen:

Contexto: En estudios de fase 2, retatrutide (RTR) redujo el peso corporal, la hemoglobina A1c, y mejoró el perfil lipídico de participantes que viven con obesidad, con y sin Diabetes tipo 2 (DM2).

Objetivo: Evaluar los cambios plasmáticos del lipidoma y metaboloma asociados con el tratamiento con retatrutide.

Métodos: Se realizaron determinaciones del metaboloma y lipidoma en muestras en ayunas de participantes de dos estudios de fase 2 aleatorizados, controlados con placebo, como análisis exploratorio post hoc.

- Los participantes que vivían con obesidad con o sin DM2 fueron tratados con RTR por 36 y 48 semanas respectivamente. Hubo 282 y 213 participantes en el ensayo de obesidad y DM2 respectivamente.
- Las intervenciones fueron: En el estudio de obesidad RTR (1,2,8 y 12 mg) versus placebo. En el ensayo de DM2 RTR (0.5, 4, 8 y 12 mg) versus placebo o dulaglutide (1.5 mg).

Phoca PDF

- Los principales resultados evaluados fueron los cambios en el metaboloma y lipidoma con RTR comparados con los niveles basales y placebo, utilizando múltiples correcciones.

Resultados:

- Tanto en el tiempo del objetivo primario (24 semanas) como en los objetivos del estudio para ambas poblaciones (36 semanas en pacientes con DM2 Y 48 semanas en pacientes con obesidad), **las dosis más altas de RTR se asociaron con cambios en un grupo de metabolitos relacionados con la oxidación de ácidos grasos comprendido por 3-hidroxibutirato (3HB), acetilcarnitina (AC), carnitina libre (CL) y acetilcarnitinas de cadena larga (ACL). Los análisis de mediación sugieren que los cambios en estos biomarcadores intervinieron en la reducción de peso un 23,2% en pacientes sin DM2 y solo un 12,7% en los pacientes con DM2.**
- **El tratamiento con RTR también se asoció con cambios en metabolitos relacionados con la insulino resistencia**, incluyendo aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y los productos de su catabolismo ácido 2-aminoadípico, 2 hidroxibutirato (2 HB), urato, y triglicéridos enriquecidos en cadena corta y cadenas laterales de ácidos saturados. **Estos cambios fueron encontrados en ambas poblaciones de estudio y sostenidos en todos los tiempos evaluados.**

Conclusión: ***El tratamiento con RTR se asoció con cambios en dos grupos de metabolitos relacionados con la oxidación de ácidos grasos y la insulino resistencia, en dirección hacia una mayor salud metabólica y reducción del riesgo cardiovascular.***

Puntos a destacar:

- **RTR** es una molécula sintética **con actividad sobre tres receptores:** polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa **(GIP);** péptido similar al glucagón tipo 1 **(GLP1)** y glucagón **(GCG).**
- En estudios de fase 2 de adultos con obesidad, el RTR logró una pérdida de peso promedio de hasta 24% luego de 48 semanas con la dosis más alta evaluada. Además, los participantes mostraron una reducción significativa en el perímetro de cintura.
- Asimismo, en un estudio de un subgrupo de pacientes con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) se observó, por resonancia magnética la desaparición casi total de la grasa hepática, reducción del volumen hepático y reducción de la grasa visceral.
- **Si bien el mecanismo de acción de RTR no está del todo**

Phoca PDF

elucidado, se cree que este fármaco aumenta el gasto energético mediante el receptor de GCG, reduce la ingesta regulando la saciedad mediante el receptor del GLP1 y mejora el funcionamiento del tejido adiposo y la insulino sensibilidad mediante el GIP.

- El estudio del metaboloma consistió en medir en plasma, en ayunas, mediante cromatografía líquida asociada a espectrometría de masas (LC-MS) 143 pequeños metabolitos polares. El estudio del lipidoma evaluó 566 especies lipídicas.
- **El 3HB fue el metabolito con más cambio en ambas cohortes.** No se asoció con cetoacidosis, excepto en un paciente en la cohorte de DM2.
- **El aumento del 3HB indicaría activación de la vía de oxidación de ácidos grasos mitocondrial, favorecida, al menos en parte, por la activación del receptor de GCG.**
- El grupo de metabolitos de oxidación de ácidos grasos se vio muy afectado a las 24 semanas en la cohorte de obesidad, con una atenuación a las 48 semanas. La oxidación de ácidos grasos medió el descenso de peso en un 23,2% en los pacientes con obesidad versus 12,7% en los DM2. Esta gran diferencia entre ambas poblaciones podría reflejar inflexibilidad metabólica en los pacientes con obesidad y DM2.
- El concepto de inflexibilidad metabólica se refiere a la pérdida de la regulación del catabolismo de distintos nutrientes frente a cambios fisiológicos. Se cree que tiene un rol en la acumulación de grasa ectópica y el desarrollo de insulino resistencia. También entorpece la pérdida de peso y predispone a su re ganancia.
- **Los cambios metabólicos observados con RTR son similares a los observados con la cirugía bariátrica: una aumento temprano y robusto en la oxidación de ácidos grasos que se atenúa con el tiempo y una mejoría sostenida en la sensibilidad a la insulina.**
- Este estudio debe considerarse como generador de hipótesis y no como algo definitivo. Se requieren comparaciones directas entre mono agonistas (GLP1), agonistas duales (GLP1-GIP) y triples como este fármaco.

Copyright 2026. Endoweb.net

Phoca PDF