
CLINIC TERRAIN

Научная монография

Ретатрутид: тройной агонизм рецепторов GIP, GLP-1 и глюкагона

В этой монографии ретатрутид рассматривается как единый сконструированный агонист трёх рецепторов. Разобраны профиль рецепторной активности, экспозиция, метаболические эффекты, данные о составе тела и жире в печени, а также границы имеющихся данных об исходах. Результаты исследований семаглутида, тирзепатида или нативного глюкагона не переносятся на ретатрутид.

Версия 5.0

7 источников

Определённая конструкция с активностью на трёх рецепторах

Данные по состоянию на 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ru/issledovaniya/peptidy/retatrutide

Аннотация

В этой монографии ретатрутид рассматривается как единый сконструированный агонист трёх рецепторов. Разобраны профиль рецепторной активности, экспозиция, метаболические эффекты, данные о составе тела и жире в печени, а также границы имеющихся данных об исходах. Результаты исследований семаглутида, тирзепатида или нативного глюкагона не переносятся на ретатрутид.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

01 · Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Ретатрутид является единым сконструированным пептидом длительного действия, активирующим рецепторы GIP, GLP-1 и глюкагона. Это выверенная многорецепторная фармакология, а не сумма трёх препаратов.

02 · Заключительная проверка у человека

В исследовании ожирения фазы 2 с 338 участниками среднее изменение массы тела на 48-й неделе составляло от $-8,7\%$ при 1 мг до $-24,2\%$ при 12 мг против $-2,1\%$ при плацебо. В подисследовании MASLD с 98 участниками выявлено значительное снижение жира в печени на 24-й неделе. Предварительные основные результаты фазы 3, сообщённые спонсором, сохраняют соответствующее обозначение до появления полных рецензируемых отчётов.

03 · Противоречащие данные и причинные границы

Желудочно-кишечные явления зависели от дозы, а частота сердечных сокращений сначала дозозависимо повышалась, затем снижалась. Масса тела не позволяет оценить безжировую массу, достаточность питания, симптомы со стороны желчного пузыря или поджелудочной железы, нагрузку на почки при тяжёлом желудочно-кишечном заболевании либо долгосрочные исходы.

Содержание

Научная позиция

Молекулярное досье

Сила причинных доказательств и границы переноса выводов

Исторический и международный корпус исследований

Исследования до создания конструкции · Три зрелые области рецепторной науки предшествуют одной новой молекуле

2022–2026 · Быстрое развитие исследований конкретной конструкции у человека

Механистический и биохимический анализ

ОГРАНИЧЕНО КОНСТРУКЦИЕЙ · Одна конструкция, а не три независимых препарата

ИЗМЕРЕНО · Доза меняет и пользу, и биологическую цену

ВЫВЕДЕНО · Вклад глюкагона пока можно отделить лишь частично

Связывание с рецептором является первым причинным событием

Интеграция вторичных посредников

Противоречивость действий глюкагона механистически содержательна

Для переноса выводов нужен состав тела, а не только вес

Что установлено

Что остаётся нерешённым

Семь уровней доказательств

Применение правила идентичности

Применение правила достижимости

Применение правила силы причинной связи

Применение правила оценки данных у человека

Применение правила переноса выводов

Применение правила опровержения

Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Биохимический механизм и архитектура мишеней

Фармакология *in vivo* и экспозиция

Интегративная физиология и индивидуальный фон

Заключительная проверка у человека

Противоречащие данные и причинные границы

Научный вывод

Молекулярная архитектура и рецепторный баланс

Экспозиция и схема дозирования

Метаболические данные и состав тела у человека

Сигнал изменения жира в печени

Противоречащие данные и нерешённые вопросы об исходах

Программа при диабете и зрелость данных об исходах

Методы, охват и прослеживаемость

Что может опровергнуть положение?

Программа дальнейших исследований

Авторство и ответственность

Научная позиция

Монография начинается с молекулы и прослеживает причинную цепь через биохимию, клеточные механизмы, экспозицию и интегративную физиологию. Популяционные исследования рассматриваются лишь на этапе заключительной проверки: они полезны для оценки действительно проверяемого положения, но не могут определить молекулу или заменить причинную модель.

Идентичность устанавливает, какая сущность существует. Биохимия определяет, что способно реагировать. Фармакология показывает, достижима ли эта реакция. Физиология устанавливает, как система на неё отвечает. Статистическое наблюдение у человека следует последним и оценивает только действительно изученные путь введения, экспозицию, популяцию и исход.

Среднее по популяции не может идентифицировать молекулу, создать механизм или определить индивидуальный ответ. Доказанный механизм остаётся ограниченным тем причинным звеном, которое было показано. Заключительное исследование может подтвердить или опровергнуть его реализацию в заданных условиях, но не переписать лежащую в основе химию.

Молекулярное досье

Один липидированный пептид со сконструированной последовательностью, а не смесь трёх продуктов

Пептид длительного действия с тройным агонизмом

GIPR · GLP-1R · GCGR

Соотношение рецепторных активностей и экспозиция относятся к конкретной молекулярной конструкции ретатрутида. Данные о нативном глюкагоне, GLP-1, GIP или другом коагонисте представляют связанный контекст, но не заменяют доказательства для этой молекулы.

Сила причинных доказательств и границы переноса выводов

Одна молекулярная конструкция задействует три определённые системы GPCR класса В, метаболические действия которых могут противодействовать друг другу и дополнять друг друга.

I-III установлены: конструкция, рецепторная фармакология и экспозиция у человека охарактеризованы

Класс А для определённых метаболических исходов; устойчивость эффекта и отдалённые органы изучены не полностью

Как соотношение рецепторных активностей, дефицит энергии и тканеспецифическая сигнализация распределяют вклад в наблюдаемую потерю жировой массы, жира в печени и безжировой ткани у отдельного человека.

Более выраженное среднее изменение массы тела не доказывает универсально лучшего метаболического состояния, сохранения функции или благоприятного исхода во всех тканях.

Эта характеристика относится только к указанным пути введения, популяции и исходу. Она не ранжирует и не создаёт биохимическую научную основу молекулы.

Польза представляет собой клиническую оценку на последующих этапах. Научный объект здесь само действие: что меняется, при какой экспозиции, в каком биологическом состоянии и где заканчивается допустимый вывод.

Исторический и международный корпус исследований

Ретатрутид является новой молекулярной сущностью, созданной на основе гораздо более давней исследовательской традиции в области инкретинов и глюкагона. Давность изучения рецепторов нельзя приписывать конкретному тройному агонисту.

Современная программа необычно богата информацией для нового пептида. Тем не менее точная конструкция, ацилирование, соотношение рецепторных активностей и достигнутая экспозиция остаются неотделимыми от каждого вывода.

Исследования до создания конструкции · Три зрелые области рецепторной науки предшествуют одной новой молекуле

Биологию GLP-1, GIP и глюкагона изучали задолго до появления ретатрутида. Эта историческая глубина объясняет логику конструирования, но не служит доказательством для интегрированной конструкции: одновременный агонизм может создавать неаддитивные и противоположно направленные эффекты. [3]

2022–2026 · Быстрое развитие исследований конкретной конструкции у человека

За ранними исследованиями фармакологии у человека последовали работы по ожирению, диабету, жиру в печени и составу тела. Таким образом, короткая история разработки сочетается с необычно плотным массивом прямых данных об экспозиции и исходах. Сама по себе новизна не является научной слабостью. [1,2,3,4,5,6]

Механистический и биохимический анализ

Биохимическое положение может быть убедительным и без клинического испытания, но его предпосылки, экспозиция и область применимости должны оставаться явными. Каждое приведённое ниже утверждение обозначено по типу обосновывающей его операции.

ОГРАНИЧЕНО КОНСТРУКЦИЕЙ · Одна конструкция, а не три независимых препарата

Наблюдаемый фенотип создаётся одним ацилированным пептидом и его относительной активностью на GIPR, GLP-1R и GCGR. Эффекты рецепторов нельзя арифметически складывать из отдельных массивов литературы о разных препаратах. [3]

ИЗМЕРЕНО · Доза меняет и пользу, и биологическую цену

Увеличение экспозиции усиливает средние эффекты в отношении жировой массы и жира в печени; одновременно меняются желудочно-кишечные явления и частота сердечных сокращений. Корректный объект анализа представляет собой многомерную зависимость доза-ответ, а не правило максимизации. [1,2,3]

ВЫВЕДЕНО · Вклад глюкагона пока можно отделить лишь частично

Расход энергии и мобилизация липидов согласуются с активацией GCGR. Однако сопутствующие уменьшение потребления энергии и потеря жировой ткани не позволяют просто приписать печёночный и общесистемный фенотип одной рецепторной ветви. [1,2,3]

Связывание с рецептором является первым причинным событием

Ретатрутид активирует GIPR, GLP-1R и GCGR посредством одного сконструированного пептида. Поэтому значимым биохимическим объектом является совокупный профиль активности конструкции, а не словесная сумма трёх названий рецепторов. Изменение последовательности, ацилирования или экспозиции может изменить это соотношение и возникающий вслед за ним фенотип. [1,3]

Интеграция вторичных посредников

Все три рецептора относятся к сопряжённым с G-белком рецепторам класса В и тесно связаны с передачей сигнала через циклический АМФ. Однако они экспрессируются в разных тканях и включены в разные контуры обратной связи. Секрецию инсулина поджелудочной железой, контуры регуляции аппетита, физиологию желудка, потоки субстратов в печени и мобилизацию жира следует рассматривать как взаимосвязанную систему. [1,3]

Противоречивость действий глюкагона механистически содержательна

Активация GCGR может повышать продукцию глюкозы печенью, одновременно поддерживая мобилизацию липидов и расход энергии. Параллельная сигнализация инкретиновых рецепторов и уменьшение потребления пищи могут сдерживать гликемическое давление. Итог возникает из сочетания экспозиции, нутритивного состояния и рецепторного баланса. Он не доказывает, что сигнализация глюкагона по своей природе полезна или вредна. [1,3]

Для переноса выводов нужен состав тела, а не только вес

Изменения массы тела и жира в печени являются интегральными результатами последующих звеньев. Они не устанавливают долю, связанную с аппетитом, прямой тканевой сигнализацией, изменением потоков субстратов или потерей безжировой ткани. Поэтому DXA, функциональные измерения и продольные метаболические маркеры служат средствами различения механизмов, а не необязательными дополнениями. [2,4]

Что установлено

Определённая конструкция с активностью на трёх рецепторах

Выраженный метаболический сигнал в контролируемых исследованиях

Дозозависимый профиль переносимости

Что остаётся нерешённым

Долгосрочные клинические исходы

Полное рецензирование данных фазы 3

Индивидуальная динамика безжировой массы

Семь уровней доказательств

Уровни I-V формируют причинную и трансляционную модель. Наблюдения у человека и контролируемые клинические испытания затем проверяют полное положение применительно к действительно изученным пути введения, экспозиции, популяции и исходу. Испытание является заключительной проверкой, а не источником молекулярной истины.

I. Молекулярная идентичность и химия: Каковы точные последовательность, химия концевых групп, лекарственная форма и путь введения?

II. Биохимия и архитектура мишеней: Какие реакции, события связывания и сигнальные этапы физически возможны?

III. Клетки и ткани *ex vivo*: Что меняется в соответствующей клетке или изолированной тканевой системе?

IV. Исследования на животных и фармакология *in vivo*: Достигает ли экспозиция механизма в целостном организме?

V. Интегративная физиология и перенос выводов: Как состояние ткани, обратная связь, доза и индивидуальный физиологический фон меняют ответ?

VI. Фармакокинетика у человека и наблюдательный сигнал: Присутствует ли сущность в организме человека, переносится ли она и связана ли с определённым сигналом?

VII. Контролируемые клинические испытания: Меняет ли заданный протокол заранее определённый значимый для пациента исход?

Применение правила идентичности

Соотношение рецепторных активностей и экспозиция относятся к конкретной молекулярной конструкции ретартутида. Данные о нативном глюкагоне, GLP-1, GIP или другом коагонисте представляют связанный контекст, но не заменяют доказательства для этой молекулы.

Применение правила достижимости

Разработка у человека устанавливает длительную дозозависимую экспозицию и поддерживает введение один раз в неделю. Значимой единицей интерпретации служат аутентичная молекулярная конструкция, лекарственная форма, система введения и изученный график повышения дозы. Поэтому решающая граница экспозиции ретатрутида остаётся специфичной для молекулы, формы и пути введения.

Применение правила силы причинной связи

Одна молекулярная конструкция задействует три определённые системы GPCR класса B, метаболические действия которых могут противодействовать друг другу и дополнять друг друга. Текущая глубина причинных доказательств тем самым соответствует установленным уровням I–III: конструкция, рецепторная фармакология и экспозиция у человека охарактеризованы. Эта градация описывает доказанные звенья механизма, а не потребительский рейтинг, и не может превращаться в общее обещание пользы.

Применение правила оценки данных у человека

Класс А для определённых метаболических исходов; устойчивость эффекта и отдалённые органые исходы изучены не полностью. Эта заключительная характеристика относится только к действительно наблюдавшимся популяции, пути введения, экспозиции и исходу. Она не повышает статус другого звена причинной цепи ретатрутида и не отменяет его.

Применение правила переноса выводов

Необходимо установить, как соотношение рецепторных активностей, дефицит энергии и тканеспецифическая сигнализация распределяют вклад в наблюдаемую потерю жировой массы, жира в печени и безжировой ткани у отдельного человека. Более выраженное среднее изменение массы тела не доказывает универсально лучшего метаболического состояния, сохранения функции или благоприятного исхода во всех тканях.

Применение правила опровержения

Интерпретация должна измениться, если не подтвердится любое из её решающих положений. Для ретатрутида заранее заданы следующие проверки: активация рецепторов без предсказанной зависимости экспозиция-ответ ослабит модель интегрированного агонизма. Изменение жира в печени, не связанное с экспозицией и метаболическими потоками, потребует другого распределения причинных вкладов. Потеря функции или несоразмерная потеря безжировой ткани на фоне уменьшения жировой массы опровергнет утверждение о благоприятном ответе в целом. Это действующие границы вывода, а не исследовательские вопросы, добавленные после благоприятного изложения.

Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Ретатрутид является единым сконструированным пептидом длительного действия, активирующим рецепторы GIP, GLP-1 и глюкагона. Это выверенная многорецепторная фармакология, а не сумма трёх препаратов.

Биохимический механизм и архитектура мишеней

Активность рецепторов GIP и GLP-1 объединяет глюкозозависимую секрецию инсулина и снижение аппетита. Активность рецептора глюкагона может увеличивать расход энергии и мобилизацию липидов, одновременно меняя гликемическую и сердечно-сосудистую нагрузку. Рецепторный баланс, экспозиция и повышение дозы являются неотъемлемыми составляющими эффекта.

Фармакология *in vivo* и экспозиция

Разработка у человека устанавливает длительную дозозависимую экспозицию и поддерживает введение один раз в неделю. Значимой единицей интерпретации служат аутентичная молекулярная конструкция, лекарственная форма, система введения и изученный график повышения дозы.

Интегративная физиология и индивидуальный фон

Результат на уровне организма возникает из конкурирующих потоков: снижения потребления пищи, инкретинзависимой эндокринной сигнализации, связанной с глюкагоном обработки субстратов печенью, мобилизации липидов и возможного изменения расхода энергии. Поэтому состав тела, динамика глюкозы, изменения жира в печени, частота сердечных сокращений в покое, достаточность питания и физическая функция точнее описывают биологический ответ, чем одна лишь масса тела.

Заключительная проверка у человека

В исследовании ожирения фазы 2 с 338 участниками среднее изменение массы тела на 48-й неделе составляло от $-8,7\%$ при 1 мг до $-24,2\%$ при 12 мг против $-2,1\%$ при плацебо. В подисследовании MASLD с 98 участниками выявлено значительное снижение жира в печени на 24-й неделе. Предварительные основные результаты фазы 3, сообщённые спонсором, сохраняют соответствующее обозначение до появления полных рецензируемых отчётов.

Противоречащие данные и причинные границы

Желудочно-кишечные явления зависели от дозы, а частота сердечных сокращений сначала дозозависимо повышалась, затем снижалась. Масса тела не позволяет оценить безжировую массу, достаточность питания, симптомы со стороны желчного пузыря или поджелудочной железы, нагрузку на почки при тяжёлом желудочно-кишечном заболевании либо долгосрочные исходы.

Научный вывод

Для метаболических исходов у ретатрутида сформирована развитая цепь от молекулярной идентичности до эффекта у человека. Её интерпретация остаётся специфичной для фенотипа, лекарственной формы и экспозиции. Научно её нельзя свести к утверждению о 'более сильном GLP-1'.

Молекулярная архитектура и рецепторный баланс

Ретатрутид не является смесью трёх агонистов. Это один ацилированный пептид, сконструированный для активации рецепторов GIP, GLP-1 и глюкагона с определённым соотношением активности. Этот баланс имеет значение: изменение последовательности, ацилирования, лекарственной формы или экспозиции может изменить относительный вклад подавления аппетита, инсулинотропной сигнализации, желудочных эффектов, мобилизации липидов и расхода энергии. [1,3]

Глюкагоновый компонент создаёт центральное механистическое противоречие. Сигнализация рецептора глюкагона может повышать выход глюкозы из печени и одновременно способствовать мобилизации липидов и расходу энергии. Активность GIP и GLP-1 может компенсировать гликемическое давление за счёт глюкозозависимой секреции инсулина и снижения потребления энергии. Следовательно, наблюдаемый фенотип относится к интегрированной конструкции, а не к любому отдельно взятому рецептору. [1,3]

Экспозиция и схема дозирования

В исследованиях у человека применяется подкожное введение один раз в неделю с поэтапным повышением дозы. График повышения является частью вмешательства: желудочно-кишечная переносимость, прекращение лечения и достигнутая экспозиция зависят от начальной дозы и скорости перехода к более высоким дозам. Указание номинальной поддерживающей дозы без истории её повышения даёт неполное фармакологическое описание. [1,3]

Зависимость доза-ответ заметна и в эффективности, и в переносимости. В исследовании ожирения фазы 2 группы более высоких доз достигали большего среднего снижения массы тела; желудочно-кишечные явления и временное учащение сердечных сокращений также зависели от дозы. Это не простая линейная закономерность, согласно которой большая экспозиция всегда лучше, а соотношение пользы и биологической цены, определяемое фенотипом, переносимостью и длительностью. [1]

Метаболические данные и состав тела у человека

Исследование ожирения с 338 участниками даёт наиболее убедительный опубликованный сигнал эффективности. Через 48 недель среднее изменение массы тела составляло от -8,7% при 1 мг до -24,2% при 12 мг против -2,1% при плацебо. Это средние значения групп лечения у взрослых, соответствовавших критериям исследования. Они не предсказывают величину, состав или устойчивость изменения массы тела у конкретного человека. [1]

Масса тела является неполной конечной точкой. Заранее предусмотренное подисследование DXA у людей с сахарным диабетом 2 типа оценивало жировую и безжировую массу, а не только вес. Это повышает биологическую точность, но подисследование остаётся меньше основной программы и не решает вопрос об индивидуальном сохранении функции мышц, достаточности белка или ответе на силовые тренировки. [4]

Сигнал изменения жира в печени

В подисследовании MASLD с 98 участниками относительное изменение жира в печени на 24-й неделе составляло от -42,9% при 1 мг до -82,4% при 12 мг против +0,3% при плацебо. Нормального содержания жира в печени ниже 5% достигли 86% участников группы 12 мг. Это выраженный сигнал визуализации, но улучшение MRI-PDFF не равнозначно гистологической регрессии фиброза или улучшению долгосрочных печёночных исходов. [2]

Снижение жира в печени сопровождалось изменениями массы тела, абдоминального жира и метаболических маркеров. Эта связь поддерживает интегрированный метаболический механизм, но не отделяет прямое действие рецептора глюкагона в печени от последствий дефицита энергии и потери жировой ткани. Поэтому механистическая атрибуция остаётся множественной, а не сводится к одной причине. [2]

Противоречащие данные и нерешённые вопросы об исходах

Опубликованная программа устанавливает выраженный метаболический эффект, но пока не устанавливает долгосрочные сердечно-сосудистые, почечные, скелетные исходы или влияние на смертность. Желудочно-кишечное заболевание также может вызывать обезвоживание, нагрузку на почки и нарушения питания. Эти исходы требуют прямого измерения, а не успокоения по аналогии с другим препаратом на основе инкретинов. [1,3]

При обсуждении предварительных основных результатов фазы 3, сообщённых спонсором, необходимо сохранять обозначение 'не прошли рецензирование', пока полные методы и результаты не станут общедоступными. Большая выборка не компенсирует недоступность раздела методов. Поэтому количественные выводы этой монографии опираются на доступные первичные публикации. [1,2,4]

Программа при диабете и зрелость данных об исходах

Исследование фазы 2 у взрослых с сахарным диабетом 2 типа расширило контролируемую программу у человека за пределы ожирения и показало дозозависимые эффекты на гликемию и массу тела по сравнению с плацебо и дулаглутидом. Это устанавливает реализацию эффекта во втором метаболическом фенотипе. Однако препарат сравнения, фоновая терапия и специфичное для диабета исходное состояние не позволяют прямо заменить этими оценками результаты популяции только с ожирением. [5]

TRANSCEND-T2D-1 представляет собой рандомизированное исследование фазы 3 у взрослых с сахарным диабетом 2 типа и ожирением или избыточной массой тела. Его рецензируемая публикация существенно повышает зрелость данных об эффективности и безопасности, при этом сердечно-сосудистые, почечные исходы и смертность остаются отдельными вопросами. Метаболомный анализ и анализ липидных профилей могут уточнять гипотезы о сигнальных путях, но остаются промежуточными измерениями, а не значимыми для пациента исходами. [6,7]

Методы, охват и прослеживаемость

Это механистическая монография, составленная по отобранным первичным источникам. Она не претендует на полноту систематического обзора. Отсутствие найденного результата не доказывает отсутствия эффекта.

Используются первичные записи PubMed/MEDLINE, индексируемые русскоязычные аннотации и поиск по цепочкам ссылок для исследований, определяющих сущность, исторических и трансляционных работ. Язык, география, регуляторный статус и мода на журналы не являются уровнями доказательств.

12 развёрнутых единиц утверждений, а также 2 исторические записи и 3 записи механистического анализа; 7 цитируемых источников в полном корпусе.

Идентичность → физическое ограничение → измеренная реакция или связывание → достижимая экспозиция → ответ системы → исход. Статистическая значимость не создаёт механизм; механистическая правдоподобность не создаёт исход для пациента.

Номера ссылок ведут непосредственно к индексируемым записям. Этот корпус документирует приведённые здесь утверждения и не представляется исчерпывающим поиском для систематического обзора. Наличие в индексе не повышает доказательный класс исследования.

Что может опровергнуть положение?

Научная монография должна указывать не только причины, по которым механизм может быть верен, но и наблюдения, способные ослабить или опровергнуть вывод.

Активация рецепторов без предсказанной зависимости экспозиция-ответ ослабит модель интегрированного агонизма.

Изменение жира в печени, не связанное с экспозицией и метаболическими потоками, потребует другого распределения причинных вкладов.

Потеря функции или несоразмерная потеря безжировой ткани на фоне уменьшения жировой массы опровергнет утверждение о благоприятном ответе в целом.

Программа дальнейших исследований

Полезная исследовательская программа устраняет неопределённость в самом слабом звене цепи от идентичности до исхода. Она не сводится к добавлению новых наблюдений того же типа.

Рецензируемые отчёты фазы 3 об эффективности и безопасности

Данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах

Продольные измерения DXA и функциональные мышечные исходы

Устойчивость эффекта и физиология после отмены

Механистическое разделение эффектов рецептора глюкагона и эффектов, опосредованных снижением массы тела

Авторство и ответственность

Valentine Wibowo, клинический исследователь Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, выполнил концептуальную разработку, синтез доказательств, научную интерпретацию и подготовку текста. dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH провёл медицинскую проверку и одобрил исходную англоязычную публикацию. Внутренняя медицинская проверка не представляется независимым научным рецензированием.

Новые данные пациентов не собирались, новые исследования с участием людей не проводились. Автор и медицинский рецензент заявляют об отсутствии личных финансовых конфликтов интересов. Clinic Terrain и Klinik Pratama Cepat Sehat оказывают клинические услуги; эта институциональная связь раскрыта.

Список литературы

[1] Jastreboff et al. N Engl J Med. 2023;389:514–526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366315/>

[2] Sanyal et al. Nat Med. 2024;30:2037–2048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38858523/>

[3] Urva et al. Lancet. 2022;400:1869–1881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36354040/>

[4] Coskun et al. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40609566/>

[5] Rosenstock et al. Lancet. 2023;402:529–544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385280/>

[6] Bajaj et al. Lancet. 2026;407:2402–2413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42250575/>

[7] Pearson et al. J Clin Endocrinol Metab. 2026. Retatrutide and lipid and metabolite profiles.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135195/>