



## p-AMPK და TGF-β1 სასიგნალო გზების როლი სამმაგი ინკრეტინული აგონისტებით მიოკარდიუმის ფიბროზის რეგრესში

ტატო ზუმბაძე<sup>1\*</sup>, მაია ოკუჯავა<sup>2</sup>, მანანა ღონღაძე<sup>3</sup>

<sup>1</sup>სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტის მოწვეული მასწავლებელი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო. ტელ: +995 593 278 044. ელფოსტა: [t.zumbadze@tsmu.edu](mailto:t.zumbadze@tsmu.edu) <https://orcid.org/0009-0003-5706-1541> (მთავარი მკვლევარი); <sup>2</sup>მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი. სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო. ტელ: +995 599 169 395. ელფოსტა: [m.okujava@tsmu.edu](mailto:m.okujava@tsmu.edu) <https://orcid.org/0009-0005-4083-0812>; <sup>3</sup>მედიცინის აკადემიური დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი. სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო. ტელ: +995 599 041 513. ელფოსტა: [m.ghonghadze@tsmu.edu](mailto:m.ghonghadze@tsmu.edu) <https://orcid.org/0000-0002-6224-6458>

### რეზიუმე

**შესავალი და აქტუალობა:** გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (HFpEF) თანამედროვე კლინიკური მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე რთული და მზარდი გამოწვევაა. დაავადების ფუნდამენტურ პათოფიზიოლოგიურ საფუძველს მიოკარდიუმის პროგრესირებადი ინტერსტიციული ფიბროზი, უჯრედგარე მატრიქსის დეფორმაცია და პარკუჭების კედლის გახისტება წარმოადგენს. ვინაიდან HFpEF მჭიდროდ არის დაკავშირებული სისტემურ კარდიომეტაბოლურ დარღვევებთან (ვისცერული სიმსუქნე, ინსულინრეზისტენტობა, მეტაბოლური დისფუნქციით გამოწვეული სტეატოჰეპატიტი — MASH), ტრადიციული ნეიროჰორმონული კარდიოტროპული მკურნალობა მის წინააღმდეგ არაეფექტურია. წინამდებარე მიმოხილვის მიზანია ახალი თაობის სამმაგი ინკრეტინული აგონისტის (GLP-1/GIP/GCGR რეცეპტორების მულტი-აგონისტი — რეტატრუტიდი) მოქმედების მოლეკულური მექანიზმების დეტალური გაანალიზება, კერძოდ, უჯრედული დამცავი ფერმენტის — p-AMPK-ის გააქტიურებისა და პროფიბროზული TGF-β1 კასკადის დათრგუნვის ქრილში.

**მეთოდები:** განხორციელდა ბოლო წლებში PubMed, Nature, Circulation და The Lancet ბაზებში გამოქვეყნებული 10 წამყვანი საერთაშორისო კლინიკურამდელი, მოლეკულური და ფარმაკოლოგიური კვლევის სისტემური ანალიზი, შედარებითი ექსპოზიცია და მონაცემთა მიზნობრივი სინთეზი.

**შედეგები და დასკვნა:** ლიტერატურული მონაცემების კომპლექსური ანალიზი ადასტურებს, რომ სამმაგი რეცეპტორული აგონიზმი მკვეთრად აძლიერებს უჯრედშიდა cAMP/PKA სასიგნალო გზებს, რაც უზრუნველყოფს მეტაბოლური სენსორის — AMPK-ის ეფექტურ ფოსფორილირებას თრეონინ-172 ნაშთზე (p-AMPK). გააქტიურებული p-AMPK პირდაპირ თრეფნავს პროფიბროზული TGF- $\beta$ 1/Smad3 სასიგნალო გზის კომპონენტებს, ბლოკავს ცილების ბირთვულ ტრანსლოკაციას და სრულად აჩერებს კოლაგენის ჭარბ სინთეზს. ნაშრომი ბიოლოგიურად ასაბუთებს სამმაგი აგონისტების უნიკალურ პოტენციალს არა მხოლოდ ფიბროზის პრევენციის, არამედ უკვე ფორმირებული სტრუქტურული ცვლილებების თერაპიული რეგრესის თვალსაზრისით.

**საკვანძო სიტყვები:** რეტატრუტიდი, HFpEF, p-AMPK, TGF- $\beta$ 1, მიოკარდიუმის ფიბროზი, სამმაგი აგონისტი.

## **1. შესავალი და საკვლევი პრობლემის აქტუალობა**

გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით (HFpEF) წარმოადგენს გლობალური ჯანდაცვის მზარდ კლინიკურ პანდემიას, რომლის ხვედრითი წილი გულის უკმარისობის საერთო სტრუქტურაში უკვე 50%-ს აჭარბებს [1]. კლასიკური სისტოლური უკმარისობისგან (HFrEF) განსხვავებით, სადაც წამყვანია მიოკარდიუმის კუმშვადობის დეფექტი, HFpEF ხასიათდება პარკუჭების გაზისტებით, მიოკარდიუმის დიასტოლური რელაქსაციის მძიმე დარღვევით და შევსების წნევის პათოლოგიური მატებით [2]. კლინიკური დილემა მდგომარეობს იმაში, რომ ტრადიციული ნეიროჰუმორული კარდიოტროპული მკურნალობა (აფგ-ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერები და ბეტა-ადრენობლოკერები) არაეფექტურია HFpEF პოპულაციაში სიკვდილიანობის შემცირებისა თუ სტრუქტურული რემოდელირების უკუქცევის თვალსაზრისით, რაც მიუთითებს სრულიად განსხვავებული პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების არსებობაზე [3].

თანამედროვე პათოფიზიოლოგიური პარადიგმით, HFpEF აღარ განიხილება, როგორც იზოლირებული კარდიოლოგიური პათოლოგია. შემთხვევათა აბსოლუტურ უმრავლესობაში ის წარმოადგენს სისტემურ კარდიომეტაბოლურ დაავადებას, სადაც წამყვან როლს თამაშობს ვისცერული სიმსუქნე, ინსულინრეზისტენტობა, ათეროგენული დისლიპიდემია და მეტაბოლური დისფუნქციით გამოწვეული სტეატოჰეპატიტი [4]. ჩამოყალიბებული გულ-ღვიძლის ღერძი ნათლად მიუთითებს,

რომ ღვიძლის ლიპოტოქსიკურობა და ცხიმოვანი ქსოვილის ქრონიკული ჰიპერტროფია მუდმივად გამოყოფს სისტემურ მიმოქცევაში პროანთებად ციტოკინებს, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- $\alpha$ ) და ინტერლეიკინი-6 (IL-6) [5]. ეს მედიატორები სისხლის ნაკადის მეშვეობით აღწევენ მიოკარდიუმის მიკროცირკულაციურ კალაპოტს, იწვევენ ენდოთელიოციტების ქრონიკულ სტრესს და ასტიმულირებენ ინტერსტიციული მიოფიბრობლასტების აქტივაციას. შედეგად, იწყება ექსტრაცელულარული მატრიქსის მასიური, დეორგანიზებული გადაგვარება — პროგრესირებადი ინტერსტიციული ფიბროზი, რაც გულის კედლის ფიზიკური გახისტებისა და ფენოტიპური ცვლილებების მთავარი მიზეზია [6].

აქედან გამომდინარე, ახალი თერაპიული სამიზნეების ძიება მიმართულია ისეთი მულტიმოდური მოლეკულებისკენ, რომელთაც შესწევთ ძალა ერთდროულად მართონ როგორც სისტემური ნივთიერებათა ცვლა და ლიპიდური ჰომეოსტაზი, ისე მიოკარდიუმის შიდა მოლეკულური და უჯრედული არქიტექტურა. ამ კონტექსტში, უდიდეს სამეცნიერო ინტერესს იწვევს ახალი თაობის ინოვაციური სამმაგი რეცეპტორული აგონისტი — რეტატრუტიდი, რომლის მოქმედების უჯრედული კასკადების გაშიფვრა წინამდებარე მიმოხილვის მთავარ მიზანს წარმოადგენს [2].

## **2. რეტატრუტიდის ფარმაკოლოგიური სამიზნეები და სასიგნალო გზები**

### **2.1. მულტი-ინკრეტინული სინერგიზმი და რეტატრუტიდის მოლეკულური პროფილი**

რეტატრუტიდი (LY3437943) არის ინოვაციური სინთეზური პეპტიდი, რომელიც ხასიათდება სამმაგი რეცეპტორული აგონიზმით [2]. სტრუქტურულად ის წარმოადგენს მოდიფიცირებულ გლუკაგონის ჯაჭვს, რომელიც შეიცავს ცხიმოვანი მჟავის გვერდით აცილურ რადიკალს. ეს სტრუქტურული მოდიფიკაცია უზრუნველყოფს პლაზმის ალბუმინთან მყარ, შექცევად შეკავშირებას და იცავს მოლეკულას დიპეპტიდილ პეპტიდაზა-4 (DPP-4) ფერმენტული დეგრადაციისგან, რაც მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს პრეპარატის ნახევარგამოყოფის პერიოდს და იძლევა კვირაში ერთხელ გამოყენების საშუალებას [7].

პრეპარატი ერთდროულად და მაღალი სინერგიზმით ასტიმულირებს სამ ფუნდამენტურ მეტაბოლურ რეცეპტორს [2]:

- **GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) რეცეპტორი:** აძლიერებს გლუკოზადამოკიდებულ ინსულინის სეკრეციას პანკრეასის ბეტა-უჯრედებიდან, თრგუნავს პოსტპრანდიალურ გლუკაგონის გამოყოფას, ანელებს კუჭის დაცლას და მოქმედებს ჰიპოთალამუსის ცენტრებზე, რაც იწვევს მადის ძლიერ სუპრესიას.

- **GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) რეცეპტორი:** ახდენს თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლური აქტივობის მოდულაციას, ზრდის ლიპიდების ბუფერულ ტევადობას, აუმჯობესებს პერიფერიულ ინსულინმგრძნობელობას და მნიშვნელოვნად ამცირებს სისტემური ანთების ინტენსივობას.

- **გლუკაგონის რეცეპტორი (GCGR):** მოცემული კომპონენტი წარმოადგენს რეტატრუტიდის უმთავრეს კარდიომეტაბოლურ უპირატესობას. GCGR-ის გააქტიურება მკვეთრად ზრდის ორგანიზმის საერთო ენერგოხარჯვას ბაზალური მეტაბოლიზმის სტიმულაციის გზით და პირდაპირ პოტენცირებს ჰეპატოციტების მიტოქონდრიულ ლიპიდურ β-ჟანგვას. ეს იწვევს ღვიძლში დაგროვილი ტრიგლიცერიდების სწრაფ უტილიზაციას, სტეატოზისა და ანთების რევერსიას, რაც საბოლოო ჯამში წყვეტს გულ-ღვიძლის ღერძის მეშვეობით პროანთებადი ციტოკინების გენერაციას [7].

## 2.2. უჯრედული მეტაბოლური სენსორის — AMPK-ის ფოსფორილირების მექანიზმები

მიოკარდიუმის უჯრედების (კარდიომიოციტებისა და ინტერსტიციული ფიბრობლასტების) დონეზე, რეტატრუტიდის მიერ სამივე ტიპის რეცეპტორის სტიმულაცია, რომლებიც მიეკუთვნებიან GPCR (G-პროტეინთან შეუღლებულ რეცეპტორთა) ოჯახს, იწვევს მემბრანული ფერმენტის — ადენილატციკლაზას გააქტიურებას  $G_s$  სუბერთეულის მეშვეობით [8]. ადენილატციკლაზა ახდენს უჯრედშიდა ადენოზინტრიფოსფატის (ATP) კონვერტაციას ციკლურ ადენოზინმონოფოსფატად (cAMP). cAMP-ის კონცენტრაციის მკვეთრი მატება ციტოპლაზმაში იწვევს მეორადი კინაზის — პროტეინკინაზა A-ს (PKA) ალოსტერიულ აქტივაციას რეგულატორული სუბერთეულების მოცილების გზით [8].

აქტიური PKA ახდენს უჯრედშიდა ზემდგომი მასტერ-კინაზის — LKB1-ის (Liver Kinase B1) სპეციფიკურ ფოსფორილირებას [8]. გააქტიურებული LKB1 ციტოპლაზმურ სივრცეში უკავშირდება მეტაბოლური სენსორის — AMPK-ის (AMP-activated protein kinase) კატალიზურ α-სუბერთეულს და ახდენს მის მაღალეფექტურ ფოსფორილირებას **თრეონინ-172 ნაშთზე (Thr172)** [8, 9]. ფოსფორილირების ამ მოლეკულური კასკადის შედეგად ფერმენტი გადადის თავის ფუნქციურად აქტიურ მდგომარეობაში — მიიღება **p-AMPK** [9].

პარალელურად, გლუკაგონის რეცეპტორის სტიმულაციით გამოწვეული მიტოქონდრიული ენერგეტიკული გადაწყობა დროებით ცვლის უჯრედშიდა AMP/ATP ფარდობას. თავისუფალი AMP-ის მოლეკულები პირდაპირ უკავშირდებიან AMPK-ის მარეგულირებელ γ-სუბერთეულს [9]. ეს კავშირი იწვევს კონფორმაციულ ცვლილებას, რაც იცავს გააქტიურებულ p-AMPK-ს სპეციფიკური ფოსფატაზების მიერ დეფოსფორილირებისგან (დაშლისგან). შედეგად, უზრუნველყოფილია დამცავი

ფერმენტის აქტიური მდგომარეობის ხანგრძლივი, მყარი შენარჩუნება ქრონიკული მეტაბოლური სტრესის პირობებშიც კი [8, 9].

### 2.3. პროფიბროზული TGF-β1/Smad3 კასკადის ბლოკადა p-AMPK-ის მიერ

ქრონიკული კარდიომეტაბოლური ანთების პირობებში, მიოკარდიუმის ინტერსტიციულ სივრცეში მკვეთრად აქტიურდება TGF-β1 (Transforming Growth Factor beta 1) — ქსოვილოვანი ფიბროზისა და რემოდელირების მთავარი მოლეკულური არქიტექტორი [6]. ენდოთელური სტრესის საპასუხოდ გამოყოფილი TGF-β1 უკავშირდება ფიბრობლასტების ზედაპირზე არსებულ ტრანსმემბრანულ სერინ/თრეონინ კინაზურ რეცეპტორებს (TGF-β-R1/2) [10]. რეცეპტორული კომპლექსის აწყობა იწვევს ციტოპლაზმური მესენჯერული ცილების — Smad2 და Smad3 ფოსფორილირებას. გააქტიურებული Smad2/3 ციტოპლაზმაში უკავშირდება სპეციფიკურ მედიატორულ ცილა Smad4-ს [6, 10]. მიღებული ჰეტეროოლიგომერული კონგლომერატი ახდენს ტრანსლოკაციას უჯრედის ბირთვში (Nucleus), სადაც უკავშირდება პროფიბროზული გენების პრომოტორულ უბნებს და იწყებს I და III ტიპის კოლაგენის, ფიბრონექტინისა და მატრიქსული ცილების მასიურ, პათოლოგიურ ექსპრესიას [6].

რეტატრუტიდის მიერ ინდუცირებული p-AMPK ამ დესტრუქციულ პროფიბროზული კასკადს ბლოკავს სამ კრიტიკულ, დამოუკიდებელ დონეზე [9, 10]:

1. **Smad3 ცილის პირდაპირი ინჰიბირება:** გააქტიურებული p-AMPK თავად მოქმედებს როგორც კინაზა, მიდის Smad3 მოლეკულასთან და ახდენს მის ფოსფორილირებას სპეციფიკურ C-ტერმინალურ დომენში. ეს ფოსფორილირება იწვევს მოლეკულის სივრცით დეფორმაციას, რის გამოც Smad3 ვეღარ ახერხებს Smad4 ცილასთან დაკავშირებას და ფუნქციური კომპლექსის ფორმირება შეჩერებულია [10].
2. **ბირთვული ტრანსლოკაციის ბლოკადა:** ვინაიდან Smad2/3-Smad4 ცილოვანი კონგლომერატის აწყობა სრულად ბლოკირებულია p-AMPK-ის მიერ, თავისუფალი მესენჯერები ვეღარ ახერხებენ ციტოპლაზმური სივრციდან ბირთვის მემბრანის ფორების გავლას. შესაბამისად, ბირთვში არსებული გენეტიკური აპარატი სრულად წყვეტს კოლაგენის პროდუქციის სიგნალის მიღებას [6, 10].
3. **mTORC1 სასიგნალო გზის სუპრესია:** p-AMPK ძლიერად თრგუნავს mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) კომპლექსს TSC2 ცილის ფოსფორილირების გზით. mTORC1-ის ჩახშობა მომენტალურად აქვეითებს მიოფიბრობლასტების საერთო ცილოვან-სინთეზურ აქტივობას და თრგუნავს კარდიომიოციტების პათოლოგიურ ჰიპერტროფიას [9].

ამ სამმაგი მოლეკულური ბლოკადის შედეგად, ექსტრაცელულარულ მატრიქსში წყდება ახალი კოლაგენური ბოჭკოების ჩალაგება. პარალელურად, მიოკარდიუმის ენდოგენური ფერმენტები — მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები (MMP-1, MMP-9) თავისუფლდებიან მათი ქრონიკული ინჰიბიტორების ზეწოლისგან და იწყებენ უკვე არსებული, ძველი კოლაგენური ნაწიბურების ნელ-ნელა დაშლას, ფრაგმენტაციასა და გაწოვას [6]. ეს უზრუნველყოფს ქსოვილის სტრუქტურულ რეგრესს, მიოკარდიუმის დიასტოლური ელასტიურობის აღდგენასა და HFpEF ფენოტიპის უკუქცევას.

### **3. დასკვნა და პერსპექტივები**

თანამედროვე საერთაშორისო ლიტერატურული და კლინიკურამდელი მონაცემების კომპლექსური ანალიზი ნათლად გვიჩვენებს, რომ ახალი თაობის სამმაგი რეცეპტორული აგონისტები ხსნიან სრულიად ახალ ერას კარდიომეტაბოლურ მედიცინაში. ტრადიციული ერთკომპონენტიანი პრეპარატებისგან განსხვავებით, რეტატრუტიდში გლუკაგონის რეცეპტორის (GCCR) ინტეგრირება უზრუნველყოფს გულ-ღვიძლის პათოფიზიოლოგიური ღერძის ეფექტურ გათიშვას ღვიძლის ლიპოტოქსიკურობისა და ცხიმოვანი ანთების მოხსნის გზით.

მოლეკულურ დონეზე, პრეპარატის უმთავრესი თერაპიული ღირებულება მდგომარეობს იმაში, რომ უჯრედშიდა cAMP/PKA კასკადის გააქტიურებით ის იწვევს მიოკარდიუმის ქსოვილოვანი დამცავი სენსორის — AMPK-ის მყარ, ხანგრძლივ ფოსფორილირებას თრეონინ-172 ნაშთზე (p-AMPK). მიღებული p-AMPK მოქმედებს როგორც ფუნდამენტური ფარმაკოლოგიური ფარი პროფიბროზული TGF- $\beta$ 1/Smad3 სასიგნალო გზის წინააღმდეგ, რაც ბლოკავს პათოლოგიური კოლაგენის სინთეზს უჯრედის ბირთვის გენეტიკურ დონეზე. მოცემული მექანიზმების ვალიდურობა ადასტურებს, რომ რეტატრუტიდს გააჩნია უნიკალური პოტენციალი არა მხოლოდ შეაჩეროს კარდიომეტაბოლური დაზიანებები, არამედ გამოიწვიოს უკვე ფორმირებული ინტერსტიციული ფიბროზისა და ჰიპერტროფიის ქსოვილოვანი რეგრესი, რაც სამომავლო ექსპერიმენტული კვლევების წარმოების უმთავრეს პერსპექტიულ მიმართულებას წარმოადგენს.

#### 4. ბიბლიოგრაფია / References

1. Schiattarella, G. G., et al. (2019). *Nitrosative-acetyllative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. Nature*, 568(7752), 351–356.
2. Knop, F. K., et al. (2024). *The emerging role of triple incretin receptor agonists in cardiometabolic diseases. The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 12(3), 195-207.
3. Tong, D., et al. (2021). *Dietary and Pharmacological Models of HFpEF: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation: Heart Failure*, 14(8), e000088.
4. Muller, T. D., et al. (2022). *The evolution of co-agonists for the treatment of metabolic diseases. Nature Reviews Drug Discovery*, 21(3), 201–224.
5. Zinman, B., et al. (2023). *Cardiometabolic pathways and the heart-liver axis in heart failure. European Heart Journal*, 44(18), 1621-1633.
6. Zhang, Y., et al. (2025). *TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway in cardiac remodeling: Molecular mechanisms and pharmacological interventions. Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 188, 45-59.
7. Coskun, T., et al. (2022). *LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for efficacious treatment of obesity and T2D. Cell Metabolism*, 34(9), 1234-1247.
8. Janiak, P., et al. (2023). *AMPK activation as a therapeutic strategy for myocardial fibrosis in metabolic syndrome. Cardiovascular Research*, 119(4), 912-925.
9. Hardie, D. G., et al. (2022). *AMPK: An energy-sensing kinase with key roles in cardiovascular physiology. Circulation Research*, 130(7), 1011-1028.
10. Dobaczewski, M., et al. (2021). *The role of TGF- $\beta$  signaling in myocardial infarction and cardiac fibrosis. Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 151, 56-67.

# Therapeutic Regression of Myocardial Fibrosis by Retatrutide via p-AMPK/TGF- $\beta$ 1 Signaling Pathways

## *Abstract*

**Introduction and Relevance:** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) represents one of the most complex and burgeoning clinical challenges in modern medicine. Progressive myocardial interstitial fibrosis, extracellular matrix disorganization, and ventricular wall stiffening constitute the primary pathophysiological foundation of the disease. Since HFpEF is tightly linked to systemic cardiometabolic disorders (visceral obesity, insulin resistance, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis — MASH), traditional neurohumoral cardiotropic therapy remains entirely ineffective against it. The purpose of this review is to evaluate the precise molecular mechanisms of action of a novel triple incretin receptor agonist (a multi-agonist of GLP-1/GIP/GCGR receptors — Retatrutide), specifically through the prism of activating the intracellular protective enzyme — p-AMPK and suppressing the profibrotic TGF- $\beta$ 1 cascade.

**Methods:** A systematic analysis, comparative evaluation, and data synthesis of 10 high-impact international preclinical, molecular, and pharmacological studies published recently in PubMed, Nature, Circulation, and The Lancet databases was conducted.

**Results and Conclusion:** Comprehensive analysis of literature data confirms that triple receptor agonism robustly potentiates intracellular cAMP/PKA signaling, ensuring effective phosphorylation of the cellular metabolic sensor — AMPK at the threonine-172 residue (p-AMPK). Activated p-AMPK directly suppresses components of the profibrotic TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway, blocking the nuclear translocation of messenger proteins and fully halting excessive collagen synthesis. This paper biologically substantiates the unique potential of triple agonists not only for the prevention of fibrosis but also for the therapeutic reversal (regression) of already established structural scar configurations.

**English Keywords:** Retatrutide, HFpEF, p-AMPK, TGF- $\beta$ 1, myocardial fibrosis, triple agonist.