

胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗心力衰竭的研究进展

胡明月¹, 陈运清^{2*}

¹重庆医科大学附属第二医院内科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2025年6月3日; 录用日期: 2025年6月27日; 发布日期: 2025年7月4日

摘要

心力衰竭(Heart Failure, HF)病理生理机制复杂, 治疗选择有限, 是全球心血管疾病的重要负担。作为代谢性疾病的治疗药物, 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)近年来被发现对心血管的保护作用显著, 为预防和治疗心力衰竭提供了新的方向。本文将对GLP-1RA治疗心力衰竭的研究进展作一综述。

关键词

胰高血糖素样肽-1受体激动剂, 心力衰竭, 心血管获益

Research Progress of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Heart Failure

Mingyue Hu¹, Yunqing Chen^{2*}

¹Department of Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 3rd, 2025; accepted: Jun. 27th, 2025; published: Jul. 4th, 2025

Abstract

Heart failure (HF) has complex pathophysiological mechanisms and limited treatment options,

*通讯作者。

文章引用: 胡明月, 陈运清. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗心力衰竭的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 314-320. DOI: 10.12677/acm.2025.1571991

serving as a significant burden of cardiovascular diseases worldwide. As therapeutic agents for metabolic diseases, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have been found to exert remarkable cardiovascular protective effects in recent years, providing a new direction for the prevention and treatment of heart failure. This article reviews the research progress of GLP-1RAs in the treatment of heart failure.

Keywords

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Heart Failure, Cardiovascular Benefits

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭(Heart failure, HF)是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂的临床综合征,主要表现为心脏无法有效泵血以满足机体代谢需求,是全球范围内发病率和死亡率居高不下的重要公共卫生问题[1]。《中国心衰诊断和治疗指南 2024》[2]根据左心室射血分数(LVEF)的不同和治疗后的变化,将心衰分为射血分数保留的心衰(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数轻度降低的心衰(Heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)、射血分数改善的心衰(HFimpEF)和射血分数降低的心衰(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。根据 Wang H [3]等的一项全国前瞻性队列研究,中国心衰患者出院后 30 天全因死亡率为 2.4%,1 年为 13.7%,3 年为 28.2%,其中 HFrEF 患者 3 年全因死亡率高达 31.9%,所有死亡中 71.5%归因为心血管死亡,这表明心衰目前的治疗状况仍有待改善,急需新的治疗策略。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)是一种源自肠道的肠促胰岛素激素,是前胰高血糖素原基因(GCG)编码的前胰高血糖素原裂解后生成,主要由肠道 L 细胞和脑干孤束核(NTS)中一部分神经元分泌,GLP-1 的功能是经由其特定受体 GLP1-R 来传递的,它能够有效刺激胰岛素的释放,同时,对胰高血糖素的分泌起到抑制作用,延缓胃部排空,进一步降低食欲并减少食物的摄取量。而胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA),能够模拟天然 GLP-1 的生理效应,最初被引入医疗领域时,是作为治疗 2 型糖尿病的一种创新性降糖手段[4]。近年来,研究发现 GLP-1RA 不仅具有显著的降糖和减重作用,还可能通过改善代谢、减轻炎症、抑制心肌纤维化等多重机制对心血管系统产生有益影响[5]。特别是以司美格鲁肽(Semaglutide)为代表的 GLP-1RA,在多项临床试验中显示出改善射血分数保留性心力衰竭患者症状、功能状态和生活质量的潜力[6]。

本文旨在综述胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)在心力衰竭治疗中的研究进展,重点探讨其作用机制、临床疗效及安全性,并展望其在心力衰竭治疗中的未来发展方向。通过梳理现有证据,我们希望为临床实践提供参考,并为未来研究指明方向。

2. GLP-1RA 的心血管获益机制

(1) 改善代谢功能: GLP-1 受体激动剂通过激活 GLP-1 受体,增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌和抑制胰岛细胞胰高血糖素分泌,同时最大限度地减少低血糖,从而改善血糖控制[7]。此外, GLP-1 受体激动剂还能促进脂肪分解和减少食欲,显著降低体重和体脂含量[8]。这些代谢改善作用均有助于减轻心脏负

荷, 改善心功能。

(2) 减轻炎症反应: 慢性心力衰竭是现代心血管医学中一项重大挑战, 其特征为舒张功能障碍以及慢性促炎环境。诸如糖尿病、内脏肥胖和老龄化等共病常会引发全身性炎症, 进而在心力衰竭的病理生理过程中起重要作用。Bray 等对包括 T2DM 患者在内的 40 项随机临床试验进行的再分化研究表明, GLP1-RAs 可降低氧化应激和包括 CRP 在内的炎症标志物水平[9]。故而这种抗炎作用有助于延缓心衰进展。

(3) 抑制心肌纤维化: 心肌纤维化是慢性心力衰竭的重要病理特征之一。心肌纤维化主要是由于心肌成纤维细胞的过度活化和增殖, 导致细胞外基质过度沉积。GLP-1RA 可能通过抑制转化生长因子- β (TGF- β)信号通路, 减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化, 降低肌成纤维细胞的活性, 从而减少胶原蛋白等细胞外基质的分泌, 抑制心肌纤维化, 从而改善心肌顺应性和舒张功能[10]。

(4) 改善血管内皮功能: GLP-1 受体激动剂能够促进一氧化氮(NO)的生成, 减少细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 的活性, 抑制血管平滑肌细胞的增殖, 减少炎症反应和脂质沉积, 有助于预防动脉斑块的形成, 进而能够减少心血管事件的发生[5]。

(5) 直接心肌保护作用: GLP-1 受体激动剂通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)和 PI3K/Akt 信号通路, 减少心肌细胞凋亡, 增强心肌细胞的存活能力[11]。此外, GLP-1 受体激动剂还能改善心肌能量代谢, 增加 ATP 生成, 从而增强心脏收缩功能[12]。

(6) 降低神经激素激活: 心力衰竭患者常伴有交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活。GLP-1 受体激动剂能够抑制这些神经激素系统的活性, 减少心脏重塑和功能恶化[13]。

GLP-1 受体激动剂通过多种机制对心力衰竭患者产生心血管保护作用, 包括改善代谢、减轻炎症、抑制心肌纤维化、改善血管内皮功能、直接心肌保护以及降低神经激素激活等。这些机制为其在心力衰竭治疗中的应用提供了坚实的理论基础。

3. GLP-1RA 的心血管获益证据

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)是一类新型降糖药物, 近年来多项大型临床试验证实其对心血管疾病(CVD)和心力衰竭(HF)患者具有显著益处。

LEADER 研究[14]是一项国际多中心、随机分组、实施双盲与安慰剂对照的长期追踪 3b 期临床试验, 覆盖了 32 个国家, 共纳入了 9340 名罹患 2 型糖尿病且伴有心血管高风险的患者。该研究的主要观察终点为: 从随机分组那一刻起, 直至患者首次经历主要不良心血管事件(包括心血管死亡、非致命性心肌梗死及非致命性卒中, 简称 MACE)的时间。最终的研究数据显示, 在经过平均 3.8 年的持续追踪后, 相较于安慰剂组, 使用利拉鲁肽的患者, 其 MACE 的发生风险显著降低了 13%, 心血管死亡风险下降了 22%, 全因死亡风险亦减少了 15%。REWIND 研究[15]是一项规模庞大、历时长久的临床试验, 专门针对中老年群体(年龄 ≥ 50 岁)展开。该研究纳入了接近一万名患者, 并进行了平均长达 5.4 年的跟踪随访。研究结果显示, 在长期应用度拉糖肽的过程中, 患者能够获得明显的血糖改善效果, 具体表现为糖化血红蛋白(HbA1C)水平显著下降 0.61%。与接受安慰剂治疗的患者相比, 使用度拉糖肽的患者在主要终点事件的发生概率上降低了 12%, 其中卒中风险更是大幅减少了 24%。虽然心梗的发生率未见明显降低, 但全因死亡率和心血管死亡率均呈现出下降的态势, 尽管这些降低尚未达到统计学上的显著差异。SUSTAIN-6 研究[16]是司美格鲁肽的 III 期临床试验, 对 T2DM 患者应用司美格鲁肽的疗效及安全性、心血管和肾脏结局等作了全面的评估, 评估了司美格鲁肽对心血管事件的影响, 结果表明其可显著降低主要不良心血管事件(MACE)的风险(MACE 风险降低 26%, 且该效应持续存在)。以上试验均体现了 GLP-1RA 对降低心血管事件风险的益处。但是 LEADER (利拉鲁肽): 显著降低 MACE (13%)、心血管死亡(22%)和全因死亡(15%), 证实了“硬终点”获益。而 REWIND (度拉糖肽): 虽降低 MACE (12%)和卒中(24%), 但对心

梗和死亡率影响未达显著性,这体现出不同 GLP-1RA 的心血管保护作用可能存在异质性,这种异质性可能与药物本身的结构、作用机制、临床试验设计及患者人群等因素有关。例如,利拉鲁肽的半衰期更短,其抗炎效果更明显;而度拉糖肽的半衰期更长,其对代谢的综合改善能力更为持久,因此出现利拉鲁肽对心血管死亡、全因死亡、心梗风险的降低较为显著,而度拉糖肽对卒中的降低作用更为突出的差异;此外,LEADER 试验中患者心血管风险更高,基线合并慢性肾病、心衰的比例更高,而REWIND 试验纳入更多低风险患者(如仅存在心血管危险因素)。这导致利拉鲁肽在高风险人群中心血管获益更明显,而度拉糖肽在更广泛人群中显示出普遍有效性。

3.1. GLP-1 受体激动剂在射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)中的疗效

射血分数保留的心力衰竭是心力衰竭中的一种常见亚型,尤其在肥胖患者中更为普遍。STEP-HFpEF 试验[17]-[19]是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,在亚洲、欧洲、北美和南美 13 个国家的 96 个地点进行。该试验结果提示,在主要终点上,从基线到第 52 周,司美格鲁肽组 KCCQ-CSS 平均变化为 16.6 分,安慰剂组 KCCQ-CSS 平均变化为 8.7 分(预估治疗差异[ETD]: 7.8 分,95%CI: 4.8~10.9, $p < 0.001$);司美格鲁肽组体重的平均变化为-13.3%,安慰剂组为-2.6%(ETD: -10.7%, 95%CI: -11.9%至-9.4%, $p < 0.001$)。在次要终点上,司美格鲁肽组 6MWD 的平均变化为 21.5 米,安慰剂组为 1.2 米(ETD: 20.3 米, 95%CI: 8.6~32.1; $p < 0.001$)。在探索性终点上,N 末端 B 型钠尿肽前体 NT-proBNP 和高敏 C-反应蛋白 hs-CRP 水平变化幅度方面,研究随访 52 周时,司美格鲁肽组和安慰剂组分别为-20.9%和-5.3%(预估治疗比 0.84, 95%CI: 0.71~0.98, $p < 0.001$)。hs-CRP 降低幅度分别为 43.5%和 7.3%(预估治疗比 39%, 95%CI: 0.51~0.72%, $p < 0.001$)。以上结果表明在 HFpEF 合并肥胖患者中,与安慰剂相比,每周一次使用 2.4mg 的司美格鲁肽治疗可以显著改善心力衰竭症状、体力活动受限和运动功能,降低炎症,并带来更多的体重减轻和更少的严重不良事件,NT-proBNP 水平亦显著降低。尤其值得注意的是心衰事件的大幅降低,这为 GLP-1RA 在难治性心衰亚型中的应用提供了高级别循证依据。此后,在 Solomon [20]等的一项 STEP-HFpEF 试验的超声心动图子研究中表明,在基线至 52 周期间,与安慰剂相比,司美格鲁肽减缓了左心房重构的进展(左心房容积的估计平均差值[EMD]为-6.13 ml; 95%CI: -9.85 至-2.41 ml; $P = 0.0013$)。这进一步说明,对于肥胖相关的 HFpEF 患者,使用司美格鲁肽进行治疗可能具有改善疾病状况的作用。SELECT 研究[21]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,是首个针对非糖尿病肥胖人群的大型心血管结局试验,评估每周一次 2.4 mg 司美格鲁肽的治疗效果,研究纳入 17,604 名 BMI ≥ 27 kg/m² 且合并心血管疾病但无糖尿病的患者,中位随访 40 个月,结果显示司美格鲁肽 2.4 mg 能使心衰住院/紧急就诊风险降低 21% (HR 0.79, $p = 0.02$)。这与 STEP-HFpEF 试验(心衰症状改善)相互印证,但需要注意的是 SELECT 研究中心衰终点仅为次要终点,需谨慎解读。FLOW 试验[22]评估了司美格鲁肽在 2 型糖尿病(T2DM)和慢性肾病(CKD)患者中的疗效,结果显示司美格鲁肽显著降低了心力衰竭事件和心血管死亡的风险。这一效应在伴有和不伴有心力衰竭的患者中均一致,进一步支持了 GLP-1 受体激动剂在心力衰竭治疗中的应用价值。

3.2. GLP-1 受体激动剂在射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)中的疗效

然而,对于 HFrEF 患者来说,早期研究提示 GLP-1 受体激动剂在 HFrEF 患者中可能存在潜在的不良反应,如: FIGHT 试验[23] (胰高血糖素样肽-1 对心力衰竭治疗功能影响的研究)纳入了近期因心力衰竭恶化而住院、有严重症状的射血分数降低的心力衰竭(HFrEF),这些患者被随机分为两组,分别接受利拉鲁肽治疗($n = 154$)或安慰剂治疗($n = 146$),并随访 180 天。结果显示利拉鲁肽治疗有增加因心血管原因再住院风险的趋势(HR 1.33, 95%CI 0.95~1.85)、再次因心力衰竭住院风险增加(HR 1.33, 95%CI 0.83~2.12),

以及急诊就诊、因心力衰竭住院或全因死亡的风险增加(HR 1.36, 95% CI 0.99~1.85)。但该试验设计存在局限性: 样本量不足导致次要终点和亚组分析效能低; 且纳入的为高风险患者(NYHA III-IV 级、LVEF $\leq$ 25%), 因患者病情较重, 部分功能指标的数据缺失, 采用多重插补法处理, 可能引入偏倚; 此外, 29%患者提前停药, 60%未达目标剂量; 以上原因均可能影响疗效的评估。另一项研究利拉鲁肽和安慰剂对稳定期 HFrEF 的影响的短期随访(180 天)的试验是 LIVE 试验[24] (利拉鲁肽对合并和不合并糖尿病的稳定期慢性心力衰竭患者左心室功能的影响)。尽管 LIVE 试验的患者较 FIGHT 的患者更稳定, 但 LIVE 的结果也提示利拉鲁肽不良心脏事件的风险增加, 尤其是室性心动过速和心房颤动。GLP-1RA 对 HFrEF 患者存在的潜在风险的可能机制如下: 1) GLP-1RA 通过促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌改善胰岛素抵抗, 但心衰患者可能存在“心肌胰岛素抵抗”的适应性机制, 增强胰岛素信号可能反而加重能量代谢紊乱[25]。其他增强胰岛素分泌和胰岛素敏感性的药物(包括二肽基肽酶 4 抑制剂和噻唑烷二酮类)也会产生类似不良的心力衰竭信号, 也间接支持上述可能性的存在[26]。2) 天然 GLP-1 的代谢产物(如 GLP-1 (9-36) amide)可能通过非受体途径发挥心脏保护作用, 而利拉鲁肽等 GLP-1RA 无法生成这些代谢物, 导致潜在获益缺失[27]。3) 利拉鲁肽可以显著增加心率(+6 bpm, $p < 0.0001$), 其可能的机制为: 通过直接激活窦房结 GLP-1 受体或干扰钙离子调控蛋白引起心率变化, 心率增快是心衰不良预后的独立危险因素之一[28]。综上所述, 当前证据暂不支持 GLP-1RA 治疗射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者, 需谨慎评估用药风险。

综上, 胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)的疗效会受到心力衰竭程度的影响。在病情稳定的射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者中, GLP-1 RA 可以明显降低心力衰竭住院率或心血管死亡率, 同时减少动脉粥样硬化事件风险。在射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者中, GLP-1 RA 可能增加不良结局的风险, 尤其是心力衰竭恶化和室性心律失常, 需进一步的试验探究其治疗 HFrEF 的可能性。

3.3. GLP-1RA 的安全性

GLP-1RA 在心力衰竭患者中的安全性良好。尽管部分患者因胃肠道不良反应(如恶心、呕吐)而停药, 但总体耐受性较高。SELECT 和 FLOW 试验均显示, 司美格鲁肽在心力衰竭患者中的安全性与其在糖尿病患者中的安全性相当, 未增加严重不良事件的风险。

4. 未来研究方向

GLP-1RA 在治疗心力衰竭方面是一种新药, 尽管它已经在 HFpEF 方面显示出了一些积极的作用, 尤其是在帮助患者减轻体重和改善心脏功能方面。但是, 要在全球范围内被广泛接受, 但仍有许多问题需要进一步研究:

1) 长期疗效和安全性: 目前的研究多为中短期随访, 未来需要更长期的临床试验来评估 GLP-1 受体激动剂的持久疗效和安全性。

2) 与其他心力衰竭药物的联合应用: GLP-1 受体激动剂与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂等药物的联合应用可能具有协同作用, 未来研究应探索这种联合治疗的潜在益处。

3) 不同心力衰竭亚型的个体化治疗: HFpEF 和 HFrEF 的病理生理机制不同, 未来研究应进一步探讨 GLP-1 受体激动剂在不同心力衰竭亚型中的个体化治疗效果。

随着未来研究的深入, GLP-1RA 类药物或许有希望成为 HFpEF 患者的一个重要治疗选择, 对于 HFrEF 患者来说, 我们仍需更多的相关试验, 探究其治疗 HFrEF 的可能。

5. 结论

GLP-1 受体激动剂, 尤其是司美格鲁肽, 在心力衰竭治疗中显示出显著的临床益处, 特别是在肥胖

和糖尿病患者中。其通过减重、抗炎和改善代谢等多重机制, 显著降低了心力衰竭患者的心血管事件和死亡率。尽管目前的研究结果令人鼓舞, 但仍需进一步的大规模临床试验来验证其长期疗效和安全性, 并探索其与其他心力衰竭药物的联合应用。GLP-1 受体激动剂有望成为心力衰竭治疗中的重要组成部分, 为患者提供新的治疗选择。

参考文献

- [1] Ponikowski, P., Anker, S.D., AlHabib, K.F., Cowie, M.R., Force, T.L., Hu, S., *et al.* (2014) Heart Failure: Preventing Disease and Death Worldwide. *ESC Heart Failure*, **1**, 4-25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>
- [2] Dunlay, S.M., Roger, V.L. and Redfield, M.M. (2017) Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
- [3] Wang, H., Chai, K., Du, M., Wang, S., Cai, J., Li, Y., *et al.* (2021) Prevalence and Incidence of Heart Failure among Urban Patients in China: A National Population-Based Analysis. *Circulation: Heart Failure*, **14**, e008406. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008406>
- [4] Drucker, D.J. and Nauck, M.A. (2006) The Incretin System: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *The Lancet*, **368**, 1696-1705. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69705-5)
- [5] 李兴红, 金春娜. 新型降糖药物 SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂的心血管获益研究进展[J]. 心电与循环, 2024, 43(5): 524-529.
- [6] Kosiborod, M.N., Abildstrøm, S.Z., Borlaug, B.A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., *et al.* (2023) Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1069-1084. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306963>
- [7] Drucker, D.J. (2018) Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metabolism*, **27**, 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- [8] Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O.K., Pakseresht, A., Pedersen, S.D., Perreault, L., *et al.* (2021) Semaglutide 2.4 mg Once a Week in Adults with Overweight or Obesity, and Type 2 Diabetes (STEP 2): A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **397**, 971-984. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00213-0)
- [9] Iacobellis, G. and Villasantè Fricke, A.C. (2020) Effects of Semaglutide versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity. *Journal of the Endocrine Society*, **4**, bvz042. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz042>
- [10] Gaspari, T., Brdar, M., Lee, H.W., Spizzo, I., Hu, Y., Widdop, R.E., *et al.* (2015) Molecular and Cellular Mechanisms of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist-Mediated Attenuation of Cardiac Fibrosis. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **13**, 56-68. <https://doi.org/10.1177/1479164115605000>
- [11] Ban, K., Noyan-Ashraf, M.H., Hoefer, J., Bolz, S., Drucker, D.J. and Husain, M. (2008) Cardioprotective and Vasodilatory Actions of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Are Mediated through Both Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Dependent and -Independent Pathways. *Circulation*, **117**, 2340-2350. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.739938>
- [12] Nikolaidis, L.A., *et al.* (2004) Recombinant Glucagon-Like Peptide-1 Increases Myocardial Glucose Uptake and Improves Left Ventricular Performance in Conscious Dogs with Pacing-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, **110**, 955-961. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD>
- [13] Kim, M., Platt, M.J., Shibasaki, T., Quaggin, S.E., Backx, P.H., Seino, S., *et al.* (2013) GLP-1 Receptor Activation and Epac2 Link Atrial Natriuretic Peptide Secretion to Control of Blood Pressure. *Nature Medicine*, **19**, 567-575. <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
- [14] Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J.F.E., Nauck, M.A., *et al.* (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **375**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- [15] Gerstein, H.C., Colhoun, H.M., Dagenais, G.R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., *et al.* (2019) Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **394**, 121-130. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31149-3)
- [16] Marso, S.P., Bain, S.C., Consoli, A., Eliaschewitz, F.G., Jódar, E., Leiter, L.A., *et al.* (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- [17] Kosiborod, M.N., Abildstrøm, S.Z., Borlaug, B.A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., *et al.* (2023) Semaglutide in

- Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1069-1084. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306963>
- [18] Kosiborod, M.N., Petrie, M.C., Borlaug, B.A., Butler, J., Davies, M.J., Hovingh, G.K., *et al.* (2024) Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1394-1407. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2313917>
- [19] Butler, J., Shah, S.J., Petrie, M.C., Borlaug, B.A., Abildstrøm, S.Z., Davies, M.J., *et al.* (2024) Semaglutide versus Placebo in People with Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the Step-STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM Randomised Trials. *The Lancet*, **403**, 1635-1648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00469-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00469-0)
- [20] Solomon, S.D., Ostrominski, J.W., Wang, X., Shah, S.J., Borlaug, B.A., Butler, J., *et al.* (2024) Effect of Semaglutide on Cardiac Structure and Function in Patients with Obesity-Related Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **84**, 1587-1602. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.021>
- [21] Lincoff, A.M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H.M., Deanfield, J., Emerson, S.S., Esbjerg, S., *et al.* (2023) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2221-2232. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2307563>
- [22] Kittipibul, V. and Mentz, R.J. (2024) Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Heart Failure Outcomes: The FLOW of Evidence. *Journal of the American College of Cardiology*, **84**, 1629-1631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.016>
- [23] Margulies, K.B., Hernandez, A.F., Redfield, M.M., Givertz, M.M., Oliveira, G.H., Cole, R., *et al.* (2016) Effects of Liraglutide on Clinical Stability among Patients with Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **316**, 500-508. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>
- [24] Jorsal, A., Kistorp, C., Holmager, P., Tougaard, R.S., Nielsen, R., Hänselmann, A., *et al.* (2016) Effect of Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, on Left Ventricular Function in Stable Chronic Heart Failure Patients with and without Diabetes (Live)—A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 69-77. <https://doi.org/10.1002/ejhf.657>
- [25] Abel, E.D. (2005) Myocardial Insulin Resistance and Cardiac Complications of Diabetes. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, **5**, 219-226. <https://doi.org/10.2174/1568008054064869>
- [26] Scirica, B.M., Braunwald, E., Raz, I., Cavender, M.A., Morrow, D.A., Jarolim, P., *et al.* (2014) Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*, **130**, 1579-1588. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010389>
- [27] Ussher, J.R. and Drucker, D.J. (2014) Cardiovascular Actions of Incretin-Based Therapies. *Circulation Research*, **114**, 1788-1803. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.301958>
- [28] Pratley, R.E., Nauck, M., Bailey, T., Montanya, E., Cuddihy, R., Filetti, S., *et al.* (2010) Liraglutide versus Sitagliptin for Patients with Type 2 Diabetes Who Did Not Have Adequate Glycaemic Control with Metformin: A 26-Week, Randomised, Parallel-Group, Open-Label Trial. *The Lancet*, **375**, 1447-1456. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60307-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60307-8)