

司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病心血管并发症的研究进展

王歆烨¹ 崔萌萌¹ 赵刚¹ 王小婷²

(1. 山东第一医科大学附属省立医院心血管内科, 山东 济南 250021; 2. 山东第一医科大学附属省立医院耳鼻咽喉科(睡眠医学), 山东 济南 250021)

【摘要】 糖尿病的发病率随着人民生活方式的改变而逐年攀升。血糖控制不达标会导致心脏、血管、肾脏等组织器官出现各种糖尿病并发症。其中, 糖尿病的心血管并发症是导致患者残疾甚至死亡的重要因素。在目前临床常用的降血糖药中, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 被证实能明显降低 2 型糖尿病患者心血管疾病的发病率和死亡率。司美格鲁肽是一种经过改进的新型长效 GLP-1RA, 不仅具有良好的控糖效应, 在保护心血管方面的效果同样突出。现通过检索 PubMed 等多个数据库来查找司美格鲁肽应用于 2 型糖尿病的研究和综述, 总结司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病患者心血管相关并发症的研究进展, 并重点关注司美格鲁肽保护心血管的具体机制。

【关键词】 2 型糖尿病; 心血管疾病; 司美格鲁肽; 并发症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.014

Treatment with Semaglutide in Cardiovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

WANG Xinye¹, CUI Mengmeng¹, ZHAO Gang¹, WANG Xiaoting²

(1. Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Department of Otolaryngology (Sleep Medicine), Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

【Abstract】 The incidence of diabetes mellitus is increasing year by year with the change of people's lifestyles. Substandard blood sugar control can lead to various diabetic complications in the heart, blood vessels, kidneys and other tissues and organs. Among them, cardiovascular complications of diabetes mellitus are an important factor leading to disability and even death of patients. Among the commonly used clinical glucose-lowering drugs, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) have been shown to significantly reduce the morbidity and mortality of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Smeaglutide is a novel modified long-acting GLP-1RA with not only good glucose control effects but also outstanding cardiovascular protection. In this review, we searched several databases such as PubMed to find studies and reviews on the application of semaglutide in type 2 diabetes mellitus, summarized the research progress of semaglutide in treating cardiovascular-related complications in type 2 diabetic mellitus patients, and focused on the specific mechanism of cardiovascular protection by semaglutide.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular disease; Semaglutide; Complication

糖尿病是由胰岛素抵抗和分泌不足引起的代谢性疾病, 2021 年全球共有 5.37 亿人患有糖尿病, 预计 2045 年将增加至 7.83 亿, 其中 95% 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。T2DM 受遗传和环境等多重因素的影响, 病理生理学机制复杂, 主要包括胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能障碍和慢性炎症等, 最终导致心血管、肾脏血管、眼底动脉等血管并发症的发生与发展^[2]。尽管在过去二十年中针对糖尿

病及其并发症的药物研究取得了巨大进展, 患者预后也得到明显改善, 但心血管疾病仍是 T2DM 患者致残致死的主要原因^[3]。

尽管血糖不是唯一因素, 但血糖控制不达标已被证实是增加 T2DM 患者心血管不良反应风险的重要因素^[1]。目前临床上常用的降血糖药按照作用机制可分为胰岛素及其衍生物、磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 α 糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受

体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)、二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂以及中成药等。其中, GLP-1RA 具备良好的长效、平稳的控糖效应, 且能有效降低体重^[4]。SUSTAIN-6 试验^[3]证实了司美格鲁肽对心血管的保护作用, 且具有良好的安全性。目前多个国际和国内的指南和专家共识^[4]均推荐将 GLP-1RA 作为患有心血管疾病的 T2DM 患者的一线用药。本综述将总结司美格鲁肽对心血管疾病的影响和具体作用机制, 为司美格鲁肽应用于 T2DM 患者以预防和治疗心脏并发症的潜在益处提供理论依据。

1 胰高血糖素样肽-1 概述

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种肠促胰岛素激素, 通过促进胰岛 β 细胞分泌葡萄糖依赖性胰岛素, 抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 减慢胃排空和增加饱腹感来降低餐后血糖^[5]。此外, GLP-1 在啮齿动物和人类中均能发挥保护心脏和血管的作用, 具体表现为对血管张力、血压、心输出量、心肌细胞和冠状动脉内皮细胞的影响^[6]。

人体内 GLP-1 的主要活性形式 GLP-1 (7-36)NH₂ 极易被体内广泛表达的 DPP-4 迅速降解从而失活, 并通过肾脏排出体外^[5]。还有研究发现, GLP-1 的 C 端衍生九肽 GLP-1 (28-36)NH₂ 也具有相似的生物活性。因而提高体内 GLP-1 (7-36)NH₂ 水平或寻找其类似物来激动其受体就成了降低血糖的重要治疗策略。

2 GLP-1RA 的发展

Eng 于 1982 年在希拉毒蜥唾液中成功提取唾液素 4 (exendin-4), 他发现 exendin-4 能与 GLP-1 共享 GLP-1 受体的信号转导途径以介导生物作用。随着研究的深入, exendin-4 被证实 N 末端第 2 位的甘氨酸代替了原本 GLP-1 所具有的丙氨酸, 因此能对抗 DPP-4 的降解, 药物代谢动力学显著延长^[5]。然后, 人工合成的艾塞那肽被确定为治疗 T2DM 的候选药物, 并于 2005 年被批准进入临床使用。然而, 30%~40% 的患者出现恶心、呕吐, 每日两次皮下注射给药对患者的依从性也是一项严峻的挑战^[7]。此外, 一项针对艾塞那肽的随机对照研究^[8]发现, 不论患者既往是否有心血管病史, 艾塞那肽组和安慰剂组之间主要不良心血管事件的发病率均无显著差异, 这意味着艾塞那肽不会减少 T2DM 患者的主要心脏病结局。随后, 一大批 GLP-1RA 相继上市, 其中包括司美格鲁肽。司美格鲁肽与艾塞那肽相比有更强、更稳定地降低糖化血红蛋白的能力, 并通过脂肪酸酰化进行优化以促进血清白蛋白结合, 显著增加了血浆半衰期, 目前每周只需注射一次, 而口服制剂正处于临床研发阶段^[5]。这种基于肠促胰岛素的疗

法在心血管系统中发挥了除控制血糖之外的多种作用, 引起了人们对其潜在心血管益处的兴趣。几项大型的临床试验^[3,8-11]中, 有 4 种 GLP-1RA 的表现让人惊喜, 分别是阿必鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽和司美格鲁肽, 它们在控糖治疗的基础上降低了 T2DM 患者的心血管疾病风险, 且显著改善了心血管并发症的预后。

在不良反应方面, 不同的 GLP-1RA 之间存在相同的类效应, 如心率增快、胆囊炎和胆石症。SUSTAIN 试验和正在进行的 PIONEER 试验针对司美格鲁肽的安全性进行了对比研究, 发现与艾塞那肽 (每周一次)、度拉糖肽和利拉鲁肽相比, 司美格鲁肽发生严重不良反应的风险更低^[12]。作为降血糖药, 低血糖风险是关注的重点。虽然 GLP-1RA 的作用特点决定了其低血糖的发生率较其他类型的降血糖药低, 但临床也报道过应用司美格鲁肽后发生低血糖的病例, 建议与胰岛素和/或磺脲类药物联用时应注意减量^[13]。司美格鲁肽的不良反应主要集中在胃肠道, 具体表现为消化不良、恶心、呕吐和腹泻, 呈剂量依赖性, 通常在开始治疗后的 8~12 周内自行消失。口服司美格鲁肽出现胃肠道反应的患者比例 (27%) 高于皮下注射 (14%)^[12]。急性胰腺炎的病例偶见报道, 但有司美格鲁肽治疗指征的糖尿病患者通常具有高血糖或高血脂等胰腺炎的危险因素, 关于 GLP-1RA 与胰腺炎或胰腺癌之间的关系还需进一步探究。有关其他不良反应的报道, 包括甲状腺癌、鼻咽炎、头痛、泌尿道和上呼吸道感染, 相对少见^[13]。

鉴于司美格鲁肽具有降糖、降体重、改善心血管疾病预后、患者依从性好 (每周 1 次) 和不良反应少等特点, 现将司美格鲁肽用于 T2DM 的心血管并发症的相关文献进行综述。

3 司美格鲁肽对心血管的保护作用

3.1 高血压

研究^[14]发现 50% 的高血压患者出现胰岛素抵抗, 而 50% 的糖尿病患者被发现患有高血压, 且共患有这两种疾病的患者比例仍在逐年增加。早期研究^[15]表明: 收缩压降低 2.4 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa), 舒张压降低 1.0 mm Hg 即可显著降低 T2DM 心血管事件的发生率。T2DM 与高血压之间的病理生理学联系非常密切, 发病机制有刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统激活增强、炎症、氧化应激、血流动力学改变等, 因而控制血糖改善代谢能在一定程度上延缓高血压的发生和发展^[5]。

通过对比多种降血糖药对 T2DM 患者的疗效, 无论是皮下注射还是口服, 司美格鲁肽降低血压的作用

最显著,且治疗效果能持续 1 年以上^[16]。(1) GLP-1RA 与 RAAS:阻断 RAAS 是治疗 T2DM 并发高血压的关键策略,GLP-1RA 能减轻啮齿动物高盐饮食和血管紧张素 II 灌注诱导的高血压^[17-18],但人体研究发现 GLP-1RA 在不伴有高血压的情况下也降低了血管紧张素 II 水平^[19]。GLP-1RA 对血浆肾素水平的调节同样存在两种矛盾的结果^[19-20],因而目前尚无足够的可靠证据能证实 GLP-1RA 可直接影响 RAAS 活性从而实现降压。(2) GLP-1RA 与水钠潴留:糖尿病患者的胰岛素抵抗增强肾小管水钠重吸收以缓解血液中高血糖导致的高渗状态,但这也导致血容量显著增加,血压升高。GLP-1RA 显著的平稳控糖效应改善了血液的高渗状态,减少了肾小管对水、钠的重吸收,通过利尿作用降低血压。(3) GLP-1RA 的肾脏保护作用:Chen 等^[21]研究发现,司美格鲁肽显著改善高脂饮食诱导的糖尿病小鼠的胰岛素抵抗,鉴于司美格鲁肽对水钠潴留的调控作用,其可能通过改善肾小球血流动力学来保护肾脏。Dalbøge 等^[22]也观察到司美格鲁肽减轻了足细胞的损伤,但并未检测到 GLP-1 受体在足细胞中表达。另外在肾毒血清诱导的小鼠慢性肾脏

病模型中,利拉鲁肽通过减少肾脏免疫细胞浸润和炎症反应来改善肾脏结局^[23]。因此笔者推测 GLP-1RA 的肾脏保护可能是通过其抗炎症和氧化应激,以及调控肾脏血流而实现的。(4) GLP-1RA 与肥胖(减重):肥胖与 T2DM 和高血压密切相关,同时也是一个难以忽视的危险因素。肥胖相关高血压和糖尿病之间的共同的发病机制主要是高胰岛素血症和胰岛素抵抗,其他还包括血流动力学改变、氧化应激增加、慢性肾损伤、睡眠呼吸暂停综合征和瘦素-黑皮质素通路等^[24]。司美格鲁肽突出的减重效果使其成为改善肥胖 T2DM 合并高血压患者生活质量的最佳选择^[25]。(5) 司美格鲁肽与炎症、氧化应激:司美格鲁肽被证实能有效改善肥胖小鼠体内氧化-抗氧化的失衡并下调血清中促炎因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和白细胞介素-1 β 的表达^[21]。司美格鲁肽有效遏制晚期糖基化终产物积聚所引起的不利影响,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、免疫细胞浸润和内皮功能障碍^[26]。因而,司美格鲁肽通过抗炎症和氧化应激而发挥保护血管和降低水钠潴留的作用也是其降低血压的重要因素之一(见图 1)。

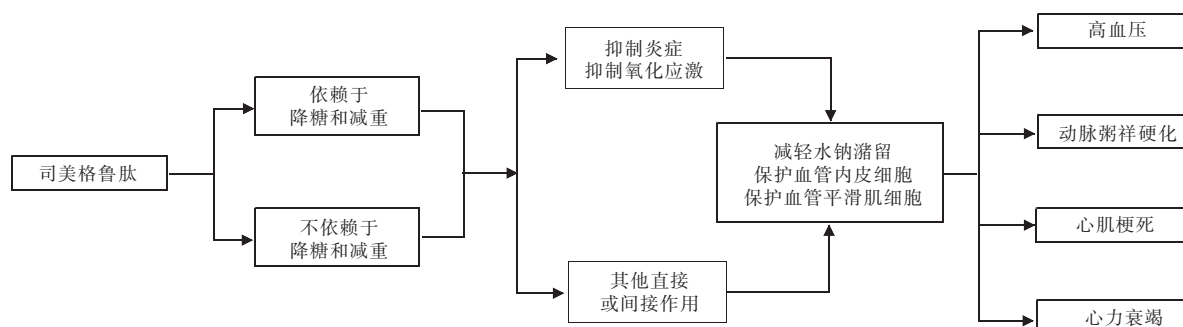


图 1 司美格鲁肽治疗糖尿病心血管并发症的机制

3.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种脂质驱动的慢性动脉内膜炎症性疾病,发展过程复杂,涉及免疫细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,局部或全身均有炎症介质参与疾病进展。高血糖所导致的代谢紊乱会加速低密度脂蛋白在内膜下蓄积,大量积累的晚期糖基化终产物在斑块内维持促炎环境并诱导血管平滑肌细胞产生大量 ROS^[27]。高血糖以及其诱导产生的炎症介质和 ROS 共同损伤血管内皮细胞、血管平滑肌细胞,这些原因最终导致动脉粥样硬化加速发展。大量试验^[28]表明,抗炎治疗可预防动脉粥样硬化及其相关并发症,免疫疗法可能超越传统疗法(心血管危险因素管理和降脂),成为一种更为有效的抗动脉粥样硬化方式。(1) 司美格鲁肽的抗炎症和抗氧化应激作用。① 司美格鲁肽通过降低体重而发挥抗炎作用:过度肥胖

堆积在内脏的脂肪组织释放促炎脂肪因子,同时抑制抗炎脂肪因子分泌,引发全身的慢性炎症,通过激活 JNK 和 IKK β /NF- κ B 信号通路,在促进胰岛素抵抗的同时,也加速动脉粥样硬化的进展^[29]。而司美格鲁肽通过降低糖化血红蛋白水平和体重来降低炎症标志物超敏 C 反应蛋白的水平,间接发挥抗炎作用^[27]。② 司美格鲁肽不依赖于降低体重和控糖而发挥抗炎作用:Jensen 等^[30]使用正电子发射断层显像/CT 对晚期动脉粥样硬化的非糖尿病新西兰白兔主动脉进行检测,结果显示应用司美格鲁肽干预的家兔血管壁中 M1 巨噬细胞数量减少,这证实司美格鲁肽可不依赖于其降体重和降糖作用而减轻血管炎症反应。另一项研究^[31]发现,司美格鲁肽在未达到减重剂量要求的条件下仍能通过抑制核因子- κ B 等多种炎症途径来抑制载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠和低密度脂蛋白受体敲除小

鼠动脉粥样硬化的发展。③司美格鲁肽减轻氧化应激水平:高血糖状态下,大量晚期糖基化产物导致内皮细胞和血管平滑肌细胞产生炎症反应和氧化应激,氧化应激与炎症相互促进形成恶性循环。研究证实司美格鲁肽显著抑制了高血糖诱导的炎症和氧化应激。(2)GLP-1RA 保护血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,维持血管结构完整。GLP-1RA 可增加人内皮细胞中 NO 的合成,并改善内皮功能和乙酰胆碱诱导的血管舒张^[5]。另外,McLean 等^[32]对比 GLP-1 受体缺失和未缺失小鼠接受司美格鲁肽治疗后的主动脉粥样硬化的进展,发现司美格鲁肽不通过血管内皮细胞上的功能性 GLP-1 受体仍能产生抗动脉粥样硬化的作用,但他们并未排除减重对动脉粥样硬化减轻的影响。其他 GLP-1RA 针对内皮功能和平滑肌增殖的研究也提供了一定的参考。在 db/db 小鼠的血管再狭窄模型中,利拉鲁肽通过提高 NO 生物利用度来抑制新生内膜增生^[33]。Jojima 等^[34]也证实利拉鲁肽能激活 AMPK 信号通路和诱导细胞周期停滞来抑制血管紧张素Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞增殖,从而延缓动脉粥样硬化的进展,同样与其降糖作用无关。综合文献来看,司美格鲁肽通过和/或不通过其减重和控糖作用来达到抗炎作用并显著减轻炎症细胞的浸润,从而降低血管组织氧化应激水平。司美格鲁肽通过其抗炎和抗氧化作用从而保护血管内皮细胞和平滑肌细胞,维持血管结构稳定和完整,这是其抗动脉粥样硬化的重要作用途径(见图 1)。

3.3 心肌梗死

研究人员在 SUSTAIN-6 试验^[3]中发现,接受司美格鲁肽治疗的患者非致死性卒中的发病率下降了 39%,而非致死性心肌梗死的发病率下降不显著,心血管死亡的发病率与安慰剂组相比无显著差异,最终导致三者的主要综合结局风险显著降低 26%,两种剂量(0.5 mg 和 1.0 mg,每周一次)的司美格鲁肽均观察到类似的表现。Zimmerman 等^[35]开展了一项大型回顾队列研究,数据分析显示,不论是否具有心血管疾病风险,T2DM 患者使用司美格鲁肽与脑卒中风险、心血管死亡风险和综合结局风险的显著降低相关,但在既往无心血管疾病的患者中,急性心肌梗死的风险无显著下降。

大量文献^[5]证实在急性心肌梗死后和接受冠状动脉旁路移植术患者的围手术期给予 GLP-1RA 能改善患者预后。目前正在进行的研究也已证实司美格鲁肽显著改善实验小鼠的冠状动脉微循环。因而司美格鲁肽的心脏保护作用很可能是通过其对冠状动脉微循环的保护而实现的,而非通过保护冠状动脉造影可见的中、大血管。缺血再灌注通常伴随着冠状动

脉微血管的损伤,微血管损伤发生的时间远早于大血管和心肌细胞的损伤。抑制缺血再灌注后 ROS 生成和细胞凋亡,对于改善心肌梗死患者的预后至关重要。另外早期研究^[36]已证明艾塞那肽通过 cAMP/PKA 通路抑制高糖环境下的心脏微血管损伤。目前强调的糖尿病微血管并发症多为糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和神经病变,针对心血管微血管损伤的研究急需引起重视(见图 1)。

3.4 心力衰竭

相较于无 T2DM 的患者而言,合并有 T2DM 的心力衰竭患者症状更严重,死亡率增加 37%^[37]。虽然 SUSTAIN-6 试验表明,每周一次应用司美格鲁肽对降低心力衰竭患者住院率无显著影响,但 Pérez-Belmonte 等^[38]通过对 T2DM 合并心力衰竭患者随访,发现司美格鲁肽降低了心力衰竭患者纽约心功能分级和血浆 N 末端脑钠肽前体水平,提高了患者的生活质量。这也提示在糖尿病初期尽早使用司美格鲁肽和长期坚持使用司美格鲁肽对心脏的保护作用。另一方面,由于司美格鲁肽降糖效应突出,能降低其他药物治疗的强度,大大减轻了患者肝肾负担^[37]。目前各研究团队针对 GLP-1RA 与心力衰竭的关系进行了大量研究,总结相关机制有以下几点^[39]:(1)改善内皮功能障碍,减少血管通透性;(2)降低血管中趋化因子、促炎介质和白细胞黏附分子的表达,抑制炎症细胞浸润;(3)RAAS 激活标志物的表达;(4)其他间接作用,如调节血压、减重、调整肠道微生物组成、改善胰岛素抵抗等。但这些机制的阐述仍具有一定的局限性,原因在于研究人员大都选择小型啮齿动物构建疾病模型,GLP-1RA 的心血管保护作用在动物实验中效果明显,而在人类是否具有相同效果尚需进一步证实^[40](见图 1)。

4 总结与展望

GLP-1RA 对心血管的保护作用主要与其降糖、控制体重、改善胰岛素抵抗、抗炎症、抗氧化应激、保护血管内皮和平滑肌细胞以及其他直接或间接的作用有关。司美格鲁肽作为新型 GLP-1RA,控制血糖能力稳定可靠,低血糖发病率低,其他副作用少,多数患者可在两周内耐受。除降糖和减重之外,司美格鲁肽在心血管方面具有显著的益处。合理运用司美格鲁肽可突出它的多效性作用,从而预防一系列糖尿病的慢性并发症。未来针对药物作用机制的研究很可能实现针对患者的个性化治疗。综合文献,笔者建议对糖尿病患者应尽早给予司美格鲁肽以尽可能减轻心血管并发症。另外,司美格鲁肽如何保护 T2DM 患者的冠状动脉微血管和其中的机制将会是今后研究的一大热点,将为糖尿病综合治疗开辟新思路。

参 考 文 献

- [1] Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Future Cardiol*, 2018, 14(6):491-509.
- [2] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15019.
- [3] Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [4] Wu Q, Li D, Huang C, et al. Glucose control independent mechanisms involved in the cardiovascular benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113517.
- [5] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*, 2019, 30:72-130.
- [6] Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1):15-30.
- [7] Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(suppl 1):22-33.
- [8] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228-1239.
- [9] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529.
- [10] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130.
- [11] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [12] Smits MM, van Raalte DH. Safety of semaglutide[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:645563.
- [13] Mahapatra MK, Karuppusamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(3):521-539.
- [14] Libianto R, Batu D, MacIsaac RJ, et al. Pathophysiological links between diabetes and blood pressure[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5):585-594.
- [15] Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(9):2116-2124.
- [16] Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4):278-286.
- [17] Sukumaran V, Tsuchimochi H, Sonobe T, et al. Liraglutide treatment improves the coronary microcirculation in insulin resistant Zucker obese rats on a high salt diet[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):24.
- [18] Torres Fernandez ED, Huffman AM, Syed M, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists in the cardiometabolic complications in a rat model of postmenopausal PCOS[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(12):2787-2799.
- [19] Asmar A, Cramon PK, Simonsen L, et al. Extracellular fluid volume expansion uncovers a natriuretic action of GLP-1: a functional GLP-1-renal axis in man[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7):2509-2519.
- [20] Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Glucagon-like peptide-1 does not have acute effects on central or renal hemodynamics in patients with type 2 diabetes without nephropathy[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(9):E744-E753.
- [21] Chen X, Chen S, Ren Q, et al. Metabolomics provides insights into renoprotective effects of semaglutide in obese mice[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:3893-3913.
- [22] Dalbøge LS, Christensen M, Madsen MR, et al. Nephroprotective effects of semaglutide as mono- and combination treatment with lisinopril in a mouse model of hypertension-accelerated diabetic kidney disease[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1661.
- [23] Ougaard ME, Sembach FE, Jensen HE, et al. Liraglutide improves the kidney function in a murine model of chronic kidney disease[J]. *Nephron*, 2020, 144(11):595-606.
- [24] El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, et al. Hypertension related to obesity: pathogenesis, characteristics and factors for control[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12305.
- [25] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11):989-1002.
- [26] Yin W, Jiang Y, Xu S, et al. Protein kinase C and protein kinase A are involved in the protection of recombinant human glucagon-like peptide-1 on glomeruli and tubules in diabetic rats[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3):613-625.
- [27] Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182:106320.
- [28] Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):389-406.
- [29] Sawami K, Tanaka A, Node K. Anti-obesity therapy for cardiovascular disease prevention: potential expected roles of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):176.
- [30] Jensen JK, Binderup T, Grandjean CE, et al. Semaglutide reduces vascular inflammation investigated by PET in a rabbit model of advanced atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 352:88-95.
- [31] Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6):844-857.
- [32] McLean BA, Wong CK, Kaur KD, et al. Differential importance of endothelial and hematopoietic cell GLP-1Rs for cardiometabolic versus hepatic actions of semaglutide[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(22):e153732.
- [33] Kushima H, Mori Y, Koshibu M, et al. The role of endothelial nitric oxide in the anti-restenotic effects of liraglutide in a mouse model of restenosis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):122.
- [34] Jojima T, Uchida K, Akimoto K, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261:44-51.
- [35] Zimmerman RS, Hobbs TM, Wells BJ, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and rates of acute myocardial infarction, stroke and overall mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in a large integrated health system[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11):1555-1561.
- [36] Wang D, Luo P, Wang Y, et al. Glucagon-like peptide-1 protects against cardiac microvascular injury in diabetes via a cAMP/PKA/Rho-dependent mechanism[J]. *Diabetes*, 2013, 62(5):1697-1708.
- [37] Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6):1277-1290.
- [38] Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, García de Lucas MD, et al. Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:851035.
- [39] Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(4):673-679.
- [40] Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular effects of incretin-based therapies: integrating mechanisms with cardiovascular outcome trials[J]. *Diabetes*, 2022, 71(2):173-183.