

УДК 616.12-008.315+612.172

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.7182>

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом

А.М. Соколова, Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'юв, М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Антидіабетичні засоби, що мають модулювальний ефект щодо жиру, такі як метформін, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1R) та інгібітори SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2), можуть зменшувати об'єм епікардіального жиру, а отже, бути особливо ефективними в лікуванні серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням. Прямі ефекти агоністів GLP-1R та SGLT2 щодо серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду наразі перебувають у стадії клінічних досліджень. Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) давно визнано потужним стимулятором секреції інсуліну та ключовим регулятором енергетичного гомеостазу. З часом перелік фізіологічних функцій, опосередкованих GLP-1, значно розширився. Дія GLP-1 щодо потенціювання глюкозозалежної секреції інсуліну та пригнічення секреції глюкагону в острівцевих клітинах, що мінімізує гіпоглікемію, стимулювала розробку агоністів рецепторів GLP-1 для лікування ЦД 2-го типу. Агоністи GLP-1R – це препарати на основі пептидів, які використовуються для зниження рівня глюкози в крові та маси тіла в осіб з ЦД 2-го типу та ожирінням. Демонстрація того, що деякі агоністи GLP-1R знижують частоту основних несприятливих серцево-судинних подій, збільшила інтерес до розуміння GLP-1R-залежних механізмів дії в серцево-судинній системі. У численних масштабних дослідженнях було переконливо доведено позитивний вплив агоністів GLP-1R на серцево-судинну систему. Дослідження безпечності використання агоністів GLP-1R для серцево-судинних захворювань продемонстрували зниження смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності, а також нижчі показники серйозних серцево-судинних подій, зокрема інсульту та інфаркту міокарда. Профіль безпечності агоністів GLP-1R є сприятливим.

Отже, агоністи GLP-1R сприяють зниженню маси тіла та покращують симптоми, пов'язані із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, якість життя та фізичну здатність пацієнтів.

Ключові слова: серцева недостатність, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, ожиріння, цукровий діабет, запальні процеси.

Зростання поширеності серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), зокрема розвитком серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), відновили інтерес до патофізіології коморбідних захворювань [1, 2].

Ожиріння та ЦД є основними факторами формування СНзбФВ внаслідок збільшення об'єму епікардіального жиру (ЕАТ). Немедикаментозні заходи щодо зміни способу життя, ліпідознижувальна терапія та антидіабетичні засоби, які мають модулювальний вплив на жир, такі як метформін,

Соколова Анастасія Максимівна, ст. лаборантка, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; аспірантка кафедри ендокринології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
ORCID ID: 0009-0006-5334-7333
E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 квітня 2025 року

Sokolova Anastasiia Maksymivna, Senior Laboratory Assistant of the Endocrinology Department, Bogomolets National Medical University; PhD Student of the Endocrinology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine
ORCID ID: 0009-0006-5334-7333
E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com

Received on 29.04.2025

агоністи GLP-1R (glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor), інгібітори SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2), можуть зменшувати об'єм епікардіального жиру, а отже, бути особливо ефективними в лікуванні серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД і ожирінням. Дані клінічних випробувань показують, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії СНзбФВ є погано вивчена патофізіологія СНзбФВ [2–4]. Основною причиною СНзбФВ є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі, зокрема, підвищення рівнів цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (IL-1, IL-6) і фактора некрозу пухлини α (TNF- α), молекул клітинної адгезії та інших медіаторів, які можуть призводити до пошкодження міокарда. Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (TGF- β , IL-11, AngII). Іншим добре відомим фактором є оксид азоту (NO), який є потенційною новою мішенню, оскільки при СНзбФВ рівні cGMP знижуються, що пов'язано з окиснювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією та запаленням [4].

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) є потужним стимулятором секреції інсуліну та важливим регулятором енергетичного гомеостазу. Вперше описаний як інкретин GLP-1 захищає від гіперглікемії шляхом посилення секреції інсуліну та інгібування секреції глюкагону. У кишківнику він також гальмує моторику та секрецію шлунка. У мозку GLP-1 залучений до низки нейронних ланцюгів для регулювання апетиту та поведінки. Ця широко виражена рецепторна система може брати участь у різноманітному асортименті функцій, частково завдяки своїй архітектурі [5]. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA) – це препарати, які використовуються для зниження рівня глюкози в крові та маси тіла в осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням [6].

GLP-1RA також зменшують серйозні несприятливі серцево-судинні події в осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням [7] і досліджуються на останніх стадіях клінічних випробувань для лікування пов'язаної з метаболізмом жирової хвороби печінки [8] та нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона та Альцгеймера [9]. Хоча протизапальна ефективність агоністів GLP-1, ймовірно, відображає зниження рівня глюкози та маси тіла [10], пряма чи непряма взаємодія GLP-1R з імунною системою також може сприяти цьому. Агоністи GLP-1 зменшують запалення, викликане міелоїдними клітинами, у мишачих моделях з ожирінням, стеатогепатитом, експериментальним атеросклерозом або нефритом, інфарктом міокарда та кардіоміопатією. Хоча деякі протизапальні ефекти агоністів GLP-1 були приписані T-клітинам, що експресують GLP-1R, цього було недостатньо, щоб пояснити протизапальну дію GLP-1RA на міелоїдні клітини [11, 12].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

GLP-1 і GLP-2 безперервно виділяються ентоероендокринними клітинами (ЕЕС) тонкої і товстої кишок на низьких базальних рівнях між прийомами їжі і рівні цих пептидів у циркуляції швидко зростають після споживання їжі.

GLP-1 утворюється шляхом протеолітичного розщеплення проглюкагону – білка, який експресується в ентоероендокринних клітинах, α -клітинах підшлункової залози, а також у ядрі солітарного тракту в стовбурі мозку. Білок містить три окремі гормональні послідовності, розділені двома проміжними пептидами (IP) – IP-1 і IP-2. Протеолітичний процесинг проглюкагону здійснюється низкою ферментів – прогормонів конвертази [5].

Показано, що GLP-2 має кишково-трофічну та проабсорбційну активність. Був розроблений агоніст рецепторів GLP-2 (GLP-2R) – тедуглутид – для лікування синдрому короткої кишки. GLP-1 має інкретиноподібну активність, що потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну в здорових і хворих на ЦД тварин і людей. Ці дані, а також демонстрація того, що GLP-1 пригнічує секрецію глюкагону, споживання їжі та спорожнення шлунка, підтвердили необхідність розробки агоністів GLP-1R для лікування ЦД 2-го типу і ожиріння [13].

GLP-1 має короткий період напіврозпаду після вивільнення в плазму, що коливається від 2 до 11 хвилин. Основним ферментом, відповідальним за метаболізм GLP-1, є дипептидилпептидаза-4 (DPP4), яка може існувати як у мембранозв'язаній, так і в розчинній формі. Вона інактивує GLP-1 шляхом розщеплення дипептиду X-Pro або X-Ala, утворюючи переважно GLP-1 (9–36) NH₂ [5].

Дія GLP-1 трансдукується GLP-1R, що демонструють структуру та сигнальні властивості, подібні до споріднених рецепторів для глюкагону (GCG), GLP-2 та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP). GLP-1R були вперше ідентифіковані в острівцевих β -клітинах і центральній нервовій системі (ЦНС). Згодом було виявлено експресію канонічних GLP-1R в екзокринних клітинах острівців підшлункової залози, вегетативній і ентоеральній нервовій системах, кровоносних судинах, залозах Бруннера і синоатріальному вузлі [13]. Показано, що GLP-1 діє в β -клітинах через

рецептори Gas, стимулюючи аденілатциклазу, підвищення рівнів циклічного АМР, активацію PKA та EPAC, інгібуючи АТР-регульовані K^+ -канали, підвищуючи активність потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів L-типу (VGCC) та ініціюючи відкриття неспецифічних катіонних каналів. Разом ці дії приводять до збільшення надходження Ca^{2+} , посилюючи індуковану іоном секрецію інсуліну. Примітно, що інгібування АТР-регульованих калієвих каналів приводить до посилення індукованої глюкозою деполяризації мембрани, підвищуючи чутливість клітин до глюкози. Є також докази того, що GLP-1 ініціює опосередковану фосфоліпазою C (PLC) мобілізацію внутрішньоклітинного Ca^{2+} , ймовірно, через Gαq. Крім того, деякі дані свідчать, що сигналінг GLP-1R може ініціювати активацію CaMKII через надходження Ca^{2+} через VGCC L-типу, відкриваючи надалі низхідні шляхи. GLP-1 сприяє синтезу ДНК і додатково пригнічує K^+ -канали через трансактивацію рецептора епідермального фактора росту, що призводить до активації фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Активація PI3K також інгібує фактори транскрипції, пов'язаних з апоптозом. Ці дії також можуть бути результатом сигналінгу через Gβγ [5].

Інактивація мишачого гена *Glp1r* викликає помірну гіперглікемію натщесерце, непереносимість глюкози та недостатню стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, окреслюючи істотну роль *Glp1r* у контролі функції β-клітин. Нещодавні аналізи пов'язали варіації в межах гена *Glp1r* з контролем рівня глюкози та функції β-клітин. Низькочастотний місенс-варіант Ala316Thr; rs10305492 у гені *Glp1r* асоціювався з нижчим ризиком ЦД 2-го типу. Аallel *Glp1r*, що знижує рівень глюкози натщесерце, був пов'язаний із захистом від ішемічної хвороби серця [14, 15]. Генетичний аналіз підгруп пацієнтів визначив два маркери (rs57922 і rs9299870), які були пов'язані зі смертністю від серцево-судинних захворювань в осіб, котрі становили групу інтенсивного контролю глікемії. У людей із мутаціями втрати функції в *hERG* (human Ether-à-go-go-Related Gene, *Kcnh2*, що кодує потенціалзалежний калієвий канал Kv11.1) розвивається синдром подовженого інтервалу QT типу 2 (LQT2) і спостерігається симптоматична гіперінсулінемічна гіпоглікемія після перорального введення глюкози, пов'язана з порушеною реакцією глюкагону та посиленням рівнів GIP і GLP-1 у плазмі крові [16]. Більше того, нокдаун *Kcnh2* в ентероендокринній клітинній лінії GLUTag збільшував магнітуду стимульованого глюкозою вивільнення GLP-1, вказуючи на пряму роль *hERG* у контролі секреції GLP-1.

Дія GLP-1 щодо потенціювання глюкозозалежної секреції інсуліну та пригнічення секреції глю-

кагону в острівцевих клітинах, що мінімізує гіпоглікемію, стимулювали розробку кількох агоністів GLP-1R для лікування ЦД 2-го типу [13]. Механізми, за допомогою яких сигналінг GLP-1R відновлює чутливість до глюкози β-клітин у хворих на ЦД, вивчені не повністю і, ймовірно, охоплюють перехресну взаємодію між мембранними іонними каналами, cAMP-залежним сигналінгом і внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози. GLP-1 також регулює глікемію шляхом пригнічення секреції глюкагону з α-клітин. Багато сполук, що виділяються з β-клітин, пригнічують секрецію глюкагону, включаючи інсулін, цинк і γ-аміномасляну кислоту, і можуть сприяти GLP-1R-залежному інгібуванню секреторної активності α-клітин. GLP-1 стимулює секрецію соматостатину через GLP-1R, локалізованих в δ-клітинах острівців людини. Соматостатин пригнічує клітинну секрецію глюкагону через рецептор соматостатину-2. GLP-1 зменшує загибель β-клітин, індукує їхню проліферацію і сприяє збільшенню маси в експериментальних моделях ЦД [17]. Активація сигналінгу GLP-1R посилює біосинтез і секрецію інсуліну, одночасно послаблюючи розвиток стресу ендоплазматичного ретикулуму в β-клітинах через cAMP-залежне посилення трансляції ATF4. Ці дані свідчать, що тривалий агонізм GLP-1R може покращити функцію підшлункової залози в осіб із ЦД 2-го типу шляхом збереження або збільшення функціональної маси β-клітин. Мітогенна дія агоністів GLP-1R на ювенільних острівцях людини була пов'язана із сигналінгом кальциневрину / ядерного фактора активованих T-клітин (NFAT) [18]. Агоністи GLP-1R також зменшують запалення острівців і затримують розвиток недостатності β-клітин на моделі автоімунного діабету в мишей NOD (діабет без ожиріння), що свідчить про терапевтичний потенціал агоністів GLP-1R для лікування ЦД 1-го типу. Інтенсивне лікування пацієнтів із тривалим ЦД 1-го типу ексенатидом та даклізумабом протягом 6 місяців привело до втрати маси тіла, зниження дози інсуліну та покращання чутливості до інсуліну [6]. Агоністи GLP-1R покращують виживання острівців людини *ex vivo* або після трансплантації тваринам [17].

Втрата маси тіла, пов'язана зі стійким агонізмом GLP-1R, посилює чутливість до інсуліну у тварин і людей. Проте агонізм GLP-1R не впливає безпосередньо на сигналінг інсуліну та поглинання глюкози в печінці, м'язах або жировій тканині. Агоністи GLP-1R зменшують споживання їжі та сприяють втраті маси тіла [17], а ліраглутид був схвалений для лікування ожиріння. Агоністи GLP-1R активують бурий жир і збільшують витрати енергії незалежно від рухової активності через симпатичну нервову систему (СНС). Центральна

інфузія GLP-1 також зменшує периферійне депонування ліпідів у білих адипоцитах мишей за допомогою механізмів, що залежать від активації СНС, яка гальмується у мишей на дієті з високим вмістом жиру (HFD). Наявні дані свідчать про те, що втрата маси тіла внаслідок агонізму GLP-1R у людей значною мірою відображає зменшення споживання їжі [6].

Оптогенетична та хемогенетична маніпуляція контурами GLP-1R+ окреслила шляхи, що передають сигнали, які надходять від нейронів Gcg+ або GLP-1R+. У дванадцятипалій кишці вагусні нейрони GLP-1R+ були переважно локалізовані в м'язовому шарі, а не у ворсинках. GLP-1R+ також були у більшості інтрагангліонарних ламінарних закінчень у м'язах шлунка. Згідно з анатомічними даними оптогенетична активація GLP-1R+ вагусних нейронів підвищувала шлунковий тиск, викликала незначне зниження частоти серцевих скорочень і збільшення частоти дихання [19].

Дослідження із застосуванням антагоністів GLP-1R або генетичного зниження експресії Gpr1r підтверджують роль GLP-1R гіпоталамуса та заднього мозку у фізіологічному контролі споживання їжі. Множинні кластери ядер GLP-1R+ у ЦНС контролюють споживання їжі, однак інформації про фізіологічне значення ендogenous GLP-1 для контролю маси тіла в людей недостатньо, а генетичні варіанти GLP1R, які асоціюються з нижчим рівнем глюкози, не пов'язані зі зниженням індексу маси тіла [14].

Рівні циркулюючого GLP-1 швидко зростають у людей після шлункового шунтування (RYGB – Roux-en-Y gastric bypass) і меншою мірою після вертикальної рукавної гастректомії (VSG). З огляду на швидке покращання чутливості до інсуліну після RYGB та VSG, а також плейотропні зміни в жовчних кислотах, мікробній популяції кишківника та численних кишкових пептидах і метаболітах, здається ймовірним, що підвищені рівні GLP-1 сприяють покращанню функції β -клітин, але не опосередковують більшість множинних метаболічних переваг, очевидних після бариатричної хірургії [6].

Введення агоністів GLP-1 тваринам і людям із ЦД 2-го типу або ожирінням часто асоціюється зі зменшенням місцевого або системного запалення [7]. GLP-1 може опосередковувати підмножину своїх метаболічних дій через імунні клітини, збільшуючи кількість і активність інваріантних природних Т-клітин-кілерів (iNKT), тим самим ініціюючи продукцію фактора росту фібробластів і викликаючи втрату маси тіла у мишей [20]. Передбачувана фізіологічна важливість ендogenous GLP-1 для зменшення запалення, незалежно

від контролю рівня глюкози та втрати маси тіла, підкреслюється демонстрацією того, що ЕЕС, що секретують GLP-1, не лише реагують на поживні речовини, а й діють як датчики запалення [7]. Секреція GLP-1 швидко зростає у відповідь на цитокіни, особливо інтерлейкін-6, бактеріальні метаболіти, ліпідні амідні та білки, ліпополісахариди (LPS) та ішемічне ураження кишківника [21]. GLP-1 діє локально, модулюючи кишкові запальні реакції через канонічні GLP-1R, які експресуються на інтестинальних внутрішньоепітеліальних лімфоцитах (IEL) у тонкій і товстій кишці [7]. Агоністи GLP-1R пригнічують моторику шлунка та тонкої кишки, а також постпрандіальну секрецію хіломікронів і знижують рівень циркулюючих тригліцеридів, однак ані ентероцити, ані гепатоцити не експресують канонічні GLP-1R [7]. Це свідчить про те, що такі дії є опосередкованими, ймовірно, через нейронні ланцюги. Дії агоністів GLP-1R щодо зменшення стеатозу печінки, запалення печінки та пошкодження гепатоцитів у доклінічних моделях неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) можуть бути вторинними щодо втрати маси тіла або відображати інші непрямі механізми, що регулюють синтез ліпідів у гепатоцитах та окиснення, запалення чи фіброз [8, 17, 22]. Примітно, що ліраглутид покращував гістологію печінки, знижував запалення і швидкість прогресування до фіброзу в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням із підтвердженим біопсією НАСГ.

Демонстрація того, що деякі агоністи GLP-1R знижують частоту основних несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events – MACE) у дослідженнях серцево-судинних результатів (cardiovascular outcome trials – CVOT), збільшила інтерес до розуміння GLP-1R-залежних механізмів дії в серцево-судинній системі [7, 12]. Виникнення MACE, загальна смертність і серцево-судинна смертність були знижені в пацієнтів, які отримували лікування ліраглутидом, у них також спостерігалося зниження частоти інфаркту міокарда. Частота мікросудинних захворювань, зокрема мікроальбумінурії, також була нижчою в групі ліраглутиду. Хоча терапія агоністами GLP-1R сприятливо змінює такі фактори ризику, як маса тіла, артеріальний тиск і ліпіди, помірні зміни цих параметрів не повністю пояснюють зниження MACE [23]. Терапія агоністами GLP-1R збільшує частоту серцевих скорочень в осіб без ЦД і з ЦД 2-го типу та ожирінням без будь-яких явних несприятливих наслідків, пов'язаних з ритмом, у кількох великих CVOT, які вивчають безпечність агоністів GLP-1R при ЦД 2-го типу [6].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 і захворювання серцево-судинної системи

Ожиріння має багатоплановий вплив на серце, зокрема на гемодинамічні, метаболічні, запальні та гормональні порушення, які призводять до змін у структурі та функції міокарда, а також до можливих несерцевих ефектів, пов'язаних з ожирінням, які беруть участь у розвитку СНЗбФВ. Крім того, був запропонований додатковий механізм, що пов'язує ожиріння із СНЗбФВ: надмірне розширення епікардіальної жирової тканини може спричинити обмеження перикарда, що перешкоджає запобігаючи правильному розслабленню правого шлуночка, а отже, індукує підвищену взаємозалежність шлуночків, що підвищує тиск у легеневих капілярах. Однак у пацієнтів без ожиріння, особливо з іншими метаболічними порушеннями, такими як ЦД 2-го типу, також розвивається СНЗбФВ, навіть за відсутності ішемічної хвороби серця в основі [24].

Ожиріння є основним стимулом розвитку та прогресування концентричного ремоделювання лівого шлуночка при СНЗбФВ. Однак баріатрична хірургія – єдине втручання, яке послідовно сповільнює концентричне ремоделювання лівого шлуночка, має суворі показання. Втручання у спосіб життя навряд чи призведуть до значної втрати маси тіла та зворотного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ожирінням та СНЗбФВ, які не можуть підтримувати фізичну активність. До появи аналогів GLP-1 фармакотерапія ожиріння приводила лише до помірної втрати маси тіла та мала значні побічні ефекти. Результати останніх рандомізованих контрольованих досліджень аналогів GLP-1 є багатонадійливими. Терапія аналогом GLP-1 є перспективним підходом до лікування пацієнтів з ожирінням і СНЗбФВ [25]. За відсутності втручань, які можуть зменшити концентричне ремоделювання лівого шлуночка, прогресують супутні захворювання, такі як гіпертонія, ожиріння, ЦД, передсердні аритмії та ниркова недостатність, які відіграють головну роль у симптоматичному погіршенні здоров'я пацієнтів із СНЗбФВ. Сучасні терапевтичні зусилля щодо лікування СНЗбФВ зосереджуються на профілактиці або суворому контролі супутніх захворювань [26].

Запалення дуже поширене при СНЗбФВ, пов'язаний з ожирінням. GLP-1RA суттєво покращували симптоми, пов'язані із СН, фізичними обмеженнями та фізичною функцією, а також зменшували масу тіла за категоріями базового С-реактивного білка (CRP). Під час випробувань запалення також зменшувалося, незалежно від

базового CRP або величини втрати маси тіла [27]. GLP-1RA мають протизапальну дію, пов'язану з хронічними ускладненнями ЦД 2-го типу. Хоча вони послаблюють опосередковане Т-клітинами кишкове та системне запалення безпосередньо через кишкові інтраепітеліальні лімфоцитарні GLP-1R, залишається неясним, як GLP-1RA пригнічують системне запалення за відсутності поширеної експресії GLP-1R в імунних клітинах. Агоністи GLP-1R можуть впливати на кардіометаболічні ускладнення через зменшення запалення. Було показано, що протизапальна дія GLP-1RA щодо TLR-опосередкованого запалення потребує сигналізу GLP-1R в ЦНС. Активація GLP-1R послаблює індукцію TNF- α агоністами Toll-подібних рецепторів. Ці дії не опосередковуються гемопоетичними або ендотеліальними GLP-1R, але потребують активності нейронних GLP-1R в ЦНС. Механістично активація GLP-1R приводить до зниження TNF- α через сигналінг α 1-адренергічного, δ -опіоїдного та κ -опіоїдного рецепторів (GPCR) в ЦНС. Ці дані розширюють нові концепції мозково-імунних мереж і встановлюють нову кишково-мозкову вісь GLP-1R щодо пригнічення периферійного запалення [11].

Аналіз сердець мавп виявив GLP-1R-імунопозитивні клітини в міоцитах синоатріального вузла (SA). GLP-1R-імунопозитивні клітини візуалізували в зрізах вузла SA з нормального серця людини. Також повідомляли про експресію GLP-1R у тканині правого передсердя (RA) і тканині правого шлуночка (RV) із 7 зразків серця людини. Відносна експресія GLP-1R була значно вищою в RA, ніж у RV. мРНК GLP-1R також була виділена з RA і RV та з 3 зразків ізольованих кардіоміоцитів лівого шлуночка (LV). Повідомлялося про виражену імунопозитивність щодо GLP-1R у кардіоміоцитах передсердь і шлуночків, але не в ендотеліальних клітинах (EC) та гладеньком'язових клітинах судин (VSMC) [28]. Нерівномірною імунореактивністю GLP-1R спостерігалася в серцевих міоцитах RV і LV. Експресію GLP-1R досліджували в зразках РНК з 4 камер 15 здорових і хворих людських сердець. Транскрипти мРНК GLP-1R були виявлені в усіх досліджених серцях, з однаковими рівнями в RA і RV, але нижчими рівнями в LV і LA [10].

У численних масштабних дослідженнях з чисельними учасниками було переконливо доведено позитивний вплив GLP-1RA на серцево-судинну систему.

Семаглутид, ліраглутид і дулаглутид є агоністами GLP-1, показаними для лікування ЦД 2-го типу. Кілька досліджень продемонстрували, що використання GLP-1 пов'язане зі зниженим серцево-судинним ризиком. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю пацієн-

тів із ЦД 2-го типу ліраглутид продемонстрував позитивні серцево-судинні результати, зокрема зниження тиску наповнення лівого шлуночка та покращання діастолічної функції. Обидва параметри мають значення для діабетичної кардіоміопатії та СНзбФВ [29]. Крім того, систематичний огляд, у якому порівнювали вплив агоністів GLP-1 та різних антидіабетичних засобів на діастолічну функцію лівого шлуночка, показав, що монотерапія ліраглутидом забезпечує значно сприятливіший результат [30]. Було виявлено, що EAT експресує рецептори GLP-1, на відміну від підшкірного жиру. У когорті пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням щотижневе введення GLP-1RA викликало швидке, суттєве та дозозалежне зменшення товщини EAT, що сягає 20 % за 12 тижнів [31]. Подібним чином, лікування ліраглутидом додатково до метформіну привело до зниження EAT на 29 і 36 % через 3 і 6 місяців відповідно, одночасно зі зниженням індексу маси тіла і глікованого гемоглобіну. Вважається, що агоністи GLP-1 регулюють утворення та метаболізм адипоцитів EAT в результаті сприяння диференціації преадипоцитів, підвищення чутливості до інсуліну та стимулювання термогенезу і побуріння адипоцитів через складну сигнальну систему [32].

У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, погіршення функціонального класу за NYHA (New York Heart Association) спостерігали в меншій кількості пацієнтів, які отримували GLP-1RA, ніж у тих, хто отримував плацебо. Семаглутид покращував симптоми, пов'язані із СН, фізичними обмеженнями та фізичною функцією, а також зменшував масу тіла, кількість біомаркерів запалення та застійні явища у всіх категоріях функціонального класу за NYHA. Покращання стану здоров'я, опосередковане GLP-1RA, було особливо значимим у пацієнтів із III/IV функціональними класами за NYHA [33].

Дослідження STEP HFpEF (ефект лікування семаглутидом осіб з ожирінням і СНзбФВ) і SELECT (вплив семаглутиду на серцево-судинні наслідки в осіб із надлишковою масою тіла або ожирінням) нещодавно продемонстрували, що аналог агоністів рецепторів GLP-1 покращує різні аспекти клінічних результатів у пацієнтів з ожирінням та СНзбФВ і значно знижує випадки серцево-судинної та СН у пацієнтів з ожирінням без ЦД разом зі значною втратою маси тіла [34].

Дослідження безпечності використання GLP-1RA для серцево-судинних захворювань продемонстрували зниження смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності, а також нижчі показники серйозних серцево-судинних подій, зокрема інсульту та інфаркту міокарда [35]. GLP-1RA збільшують частоту серцевих скорочень у людей і тва-

рин, дані частково пов'язані з активацією СНС, пригніченням парасимпатичної нервової системи та активацією GLP-1R міоцитів SA. Сигналінг GLP-1R також послаблює ступінь експериментального інсульту в доклінічних дослідженнях, а GLP-1RA знижує частоту інсульту в осіб з факторами ризику серцево-судинних захворювань або з уже встановленими захворюваннями [36]. Крім того, GLP-1RA також зменшують виведення альбуміну, і тривають випробування, щоб визначити, чи можуть ці агенти зменшити частоту діалізу і зниження eGFR в осіб з діабетичною нефропатією. У сукупності ці спостереження викликали великий інтерес до вивчення механізмів дії GLP-1RA в серцево-нирковій системі [10].

Агоністи GLP-1R продемонстрували значні кардіопротекторні ефекти, такі як покращання функції ендотелію судин, зменшення запалення та запобігання атеросклерозу. Клінічні дослідження показали позитивні результати щодо зменшення симптомів і фізичних обмежень у пацієнтів із СНзбФВ. Отже, агоністи GLP-1R є перспективним терапевтичним варіантом для СНзбФВ, спрямованим на ендотеліальну дисфункцію та інші патофізіологічні механізми [37].

Так, у клінічному дослідженні за участю 1145 пацієнтів (серед них було 570 жінок, які мали вищі показники індексу маси тіла, фракції викиду лівого шлуночка, C-реактивного білка і тяжчі симптоми СН, але рідше мали фібриляцію передсердь або ішемічну хворобу серця порівняно з чоловіками) семаглутид покращував індекс KCCQ-CSS (Clinical Summary Score (CSS) of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) незалежно від статі, але більше знижував масу тіла в жінок. Він покращував тест 6MWD (6-minute walk distance test) та ієрархічну композитну кінцеву точку в обох статей. При застосуванні семаглутиду було зареєстровано менше серйозних побічних ефектів порівняно з плацебо. У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, семаглутид у дозі 2,4 мг більшою мірою знижував масу тіла в жінок і сприяв зменшенню вираженості симптомів СН, фізичних обмежень і покращанню переносимості фізичної активності [38].

В іншому ретроспективному дослідженні проаналізовано 318 пацієнтів із СНзбФВ, з яких 104 отримували семаглутид, а 214 – плацебо. Основні кінцеві точки містили оцінку змін у здатності до фізичних навантажень та контроль маси тіла. Лікування GLP-1RA привело до значного покращання первинних кінцевих точок. Пацієнти в групі терапії продемонстрували значне підвищення фізичної здатності, виміряної за 6-хвилинною дистанцією ходьби, порівняно з групою плацебо. Крім того, семаглутид сприяв значній втраті маси тіла

порівняно з плацебо. Кілька вторинних кінцевих точок, зокрема зниження рівня С-реактивного білка та покращання інших клінічних параметрів, підтвердили ще більшу ефективність семаглутиду. Побічні явища, як правило, добре переносилися. Семаглутид продемонстрував значні клінічні переваги у пацієнтів із СНзбФВ з ожирінням, про що свідчить зменшення симптомів, покращання фізичної функції та зменшення маси тіла [39].

У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, семаглутид зменшував симптоми, пов'язані із СН, і фізичні обмеження в підгрупах, які застосовували діуретики, з більш вираженими перевагами серед пацієнтів, які отримували петльові (loop) діуретики на початковому етапі. Зменшення маси тіла та покращання щодо фізичних навантажень при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо були постійними у всіх категоріях застосування діуретиків. Семаглутид також привів до зменшення використання петльового діуретика та його дози [40].

У чотирьох дослідженнях із 22 282 учасників 3743 мали в анамнезі СНзбФВ (1914 учасникам призначено терапію, 1829 – плацебо). У пацієнтів із СНзбФВ семаглутид знижував ризик комбінованої кінцевої точки серцево-судинної смерті та погіршення СН, тоді як його вплив на серцево-судинну смерть був незначним. Ці дані підтверджують перспективу використання семаглутиду як ефективного засобу терапії для зниження ризику клінічних випадків СН у пацієнтів із СНзбФВ, для яких наразі доступно небагато варіантів лікування [41].

Ще в одному дослідженні 17 604 пацієнти були випадковим чином розподілені на групи прийому семаглутиду (n=8803) або плацебо (n=8801). У пацієнтів з атеросклеротичною серцево-судинною хворобою та надлишковою масою тіла або ожирінням лікування семаглутидом знижувало MACE та комбіновану кінцеву точку СН порівняно з плацебо в пацієнтів із клінічною СН та без неї, незалежно від підтипу СН [42].

Дослідження показують перспективні переваги, зокрема покращання симптомів, контроль маси тіла та потенціал для підвищення фізичної здатності. Проте докази впливу семаглутиду на фізичну активність і роботу серця залишаються непереконливими, а його протизапальні ефекти потребують подальшого дослідження. Профіль безпечності виглядає сприятливим, причому побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими. Важливо підкреслити, що для підтвердження ролі семаглутиду в лікуванні СНзбФВ необхідні додаткові дослідження з більш тривалим спостереженням, прямим порівнянням та вивченням оптимального дозування та механізмів дії [43].

GLP-1RA сприяють зниженню маси тіла та покращують симптоми, пов'язані із СН, якість життя та функціональну здатність пацієнтів з ожирінням і СНзбФВ. Однак їх клінічна ефективність у пацієнтів без ожиріння з ЦД і СНзбФВ недостатньо вивчена.

Незважаючи на те, що надані рекомендації щодо використання GLP-1RA та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2i) як додаткової терапії для пацієнтів із ЦД і високим тягарем атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD), специфічність для використання GLP-1RA не визначена. Хоча було показано, що GLP-1RA зменшують події ASCVD, їх вплив на профілактику СН залишається незрозумілим. У більшості досліджень серцево-судинних результатів GLP-1RA не вивчали госпіталізацію, пов'язану із СН, як основний результат, залучали багато пацієнтів без СН на базовому рівні та не повідомляли про початкову фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [44]. Нещодавнє дослідження застосування семаглутиду для пацієнтів із СНзбФВ та ожирінням (STEP-HFrEF) вивчало роль семаглутиду, що приймається один раз на тиждень, у пацієнтів з ожирінням та СНзбФВ і продемонструвало значну втрату маси тіла з покращанням симптомів СН та функціонального стану [41]. Оскільки всі пацієнти в дослідженні STEP-HFrEF мали ожиріння і було відзначено значне зниження маси тіла під час випробувального періоду в групі семаглутиду, важко визначити, чи були спостережувані переваги в основному зумовлені втратою маси тіла чи багатовимірним метаболічним впливом GLP-1RA.

В іншому дослідженні залучено 84 990 пацієнтів (по 42 495 в групі). Пацієнти, які отримували GLP-1RA, мали меншу частоту випадків загострення СН, відвідування невідкладної допомоги та госпіталізацію з усіх причин порівняно з тими, хто не отримував GLP-1RA. Інші наслідки, зокрема гострий інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, ішемічний інсульт, легенева гіпертензія, високий рівень С-реактивного білка, гостре ураження нирок і потреба в замісній нирковій терапії, також виявляли значно рідше в групі GLP-1RA. Ці переваги зберігалися навіть серед пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2. Отже, застосування GLP-1RA пов'язане з покращанням серцево-судинних результатів у пацієнтів без ожиріння з ЦД 2-го типу та СНзбФВ і має додаткову користь навіть серед пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2i [24].

Агоністи GLP-1R знижують масу тіла, глікемію, артеріальний тиск, постпрандіальну ліпемію та запалення – ефекти, які можуть сприяти зменшенню серцево-судинних подій. Окремі CVOT

фази III агоністів GLP-1R наразі проводяться у людей із СНзбФВ та ожирінням. Механістично GLP-1R експресується на низьких рівнях у серці та судинній системі, що підвищує ймовірність того, що GLP-1 може мати пряму та непряму дію на серцево-судинну систему [10]. Дослідження серцево-судинних наслідків у осіб із ЦД 2-го типу демонструють, що агоністи GLP-1R знижують частоту нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту та серцево-судинної смерті. Канонічні GLP-1R, що експресуються на низьких рівнях у серці та кровоносних судинах, опосередковують основні серцево-судинні дії агоністів GLP-1R. Активація GLP-1R може опосередковано зменшити серцево-судинну захворюваність через зниження глікемії, артеріального тиску, запалення, постпрандіальної ліпемії та маси тіла. Агоністи GLP-1R підвищують частоту серцевих скорочень і можуть бути неефективними для осіб із тяжкою дисфункцією лівого шлуночка, зниженою фракцією викиду та/або в анамнезі повторної госпіталізації з приводу СН. Нові мультиагоністичні засоби на основі GLP-1 значно ефективніші, ніж старі агоністи GLP-1R щодо зниження маси тіла, але їхня безпечність потребує постійного контролю в осіб з ожирінням. Розуміння того, як сигналінг GLP-1R захищає серце та кровоносні судини, оптимізує терапевтичне використання та розробку терапії на основі GLP-1 наступного покоління з покращеною серцево-судинною безпечністю [45].

Лікування семаглутидом послаблювало порушення метаболізму глюкози та покращувало серцеву функцію у діабетичних мишей. Крім того, семаглутид зменшував окисний стрес та апоптоз в діабетичному серці. Після лікування GLP-1RA активувався шлях Sirt1/AMPK. Крім того, миші з діабетом показали знижену експресію Sx43 (GJA1, або конексин 43) в міокарді, що супроводжувалося змінами на електрокардіограмі, зокрема значно подовженими інтервалами RR, QRS, QT і QTc. Результати досліджень показали, що семаглутид захищає від окиснювального стресу й апоптозу в діабетичному серці, тим самим покращуючи серцеву функцію та електрофізіологічне ремоделювання в мишей з діабетичною кардіоміопатією, що може бути пов'язано з активацією шляху Sirt1/AMPK і відновленням експресії Sx43 [46].

Ожиріння є ключовим фактором у розвитку та прогресуванні як СНзбФВ, так і фібриляції передсердь (ФП). У програмі STEP-HEFЕF ФП спостерігалася майже в половині пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, і асоціювалася з кількома ознаками більш вираженої СН. Лікування семаглутидом привело до значного зменшення симптомів, пов'язаних із СН, фізичних обмежень і збільшення фізичних навантажень, а також до зниження маси

тіла, рівнів С-реактивного білка і NT-proBNP в осіб із ФП та без неї, а також з різними типами ФП. Магнітуда опосередкованого семаглутидом зменшення симптомів і фізичних обмежень, пов'язаних із СН, була більш вираженою в пацієнтів із ФП порівняно з пацієнтами без ФП на початку дослідження [47].

Оскільки була потреба в нових варіантах лікування, то було розроблено і схвалено FDA тирзепатид, подвійний агоніст GLP-1/GIP для ЦД та ожиріння, що має значний потенціал. Однак його вплив на серце залишається недостатньо вивченим. У дослідженні використали мишачу модель із СНзбФВ, діету з високим вмістом жиру (HFD) і L-NAME (метиловий ефір N-нітро-1-аргініну), інгібітор синтази оксиду азоту, який викликає гіпертензію та діастолічну дисфункцію. Дані ехокардіографії показують, що тирзепатид поліпшує в мишей діастолічну функцію при СНзбФВ, індукованій HFD/L-NAME. Крім того, були проведені експерименти *in vitro* для визначення механістичних основ, зокрема маркерів запалення, маркерів кардіоміоцитів, таких як тропонін, і загальної мітохондріальної функції кардіоміоцитів. Це дослідження має на меті вивчити тирзепатид як новий терапевтичний варіант для СНзбФВ, усунувши значну прогалину в чинних стратегіях лікування СН [48].

Роль агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 при інших патологіях

Активація GLP-1R опосередковано посилює сенсibiлізацію до інсуліну в печінці шляхом стимуляції PDK-1, Akt, протеїнкінази C і рецептора γ , активованого проліфератором пероксисом, які разом сприяють зменшенню стеатозу. Цей ефект доповнюється інгібуванням природних T-клітинкілерів і стимулюванням експресії протизапальних генів у поєднанні з пригніченням експресії профіброзних генів [49].

Значні доклінічні дані, підтверджені результатами клінічних випробувань, пов'язують терапію GLP-1RA зі зменшенням запалення печінки, стеатозу та фіброзу. Механістично дії GLP-1 на печінку переважно непрямі, оскільки гепатоцити, клітини Купфера та зірчасті клітини не експресують канонічні GLP-1R. GLP-1RA знижує апетит і масу тіла, зменшує постпрандіальну секрецію ліпопротеїнів, послаблює системне та тканинне запалення, дії, які можуть сприяти ослабленню метаболічної жирової хвороби печінки (MAFLD). Висуваються нові концепції дії GLP-1, які покращують здоров'я печінки, і надано докази того, що стійка активація GLP-1R у різних типах клітин пов'язана з контролем печінкового метаболізму глюкози та ліпідів, а також

зниженням експериментального та клінічного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Необхідно визначити терапевтичний потенціал GLP-1RA окремо, в комбінації з пептидними агоністами, або новими терапевтичними засобами на основі малих молекул у контексті потенційної ефективності та безпечності. Випробування, що тривають за участю людей з ожирінням, доповнять дані про безпечність GLP-1RA, а ключові дослідження, що проводяться за участю людей з НАСГ, визначать, чи є ліки на основі GLP-1 ефективними та безпечними методами лікування для людей з MAFLD [8].

Із ЦД 2-го типу та інсулінорезистентністю пов'язаний підвищений ризик запалення та нейродегенеративних захворювань, а отже, лікування, яке пом'якшує патологію ЦД 2-го типу, може також бути успішним у лікуванні нейрозапальної та нейродегенеративної патології. Препарати, що стимулюють GLP-1R, були пов'язані з протизапальними, нейротрофічними та нейропротекторними властивостями в доклінічних моделях нейродегенеративних розладів, є перспективними для лікування нейродегенеративних захворювань [9].

Також було показано, що Exendin-4 послаблює як психомоторну стимулювальну дію амфетаміну, так і корисні та звикальні властивості кокаїну. Агонізм GLP-1 здатний послабити вживання алкоголю, що вказує на можливість опосередкування цих ефектів за тією самою схемою, що контролює відповідь на психостимулятори [5].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я з обмеженими терапевтичними можливостями для зупинки або уповільнення її прогресування. В останні роки поширюється лікування на основі інкретинів як нових засобів для зниження рівня глюкози та маси тіла в контексті ЦД 2-го типу та ожиріння. Незважаючи на складний патогенез ХХН, нові дані свідчать про те, що терапія на основі GLP-1 може запропонувати додаткові переваги у збереженні функції нирок і покращанні артеріального тиску. Введення нативних GLP-1 і GLP-1RA на доклінічних моделях гризунів викликає збільшення натрійурезу, діурезу, ниркового кровотоку (RBF) і ШКФ. Ймовірно, GLP-1 і GLP-1RA викликають натрійурез опосередковано через передсердний натрійуретичний пептид (ANP). Доклінічні дані свідчать, що лікування GLP-1RA підвищує циркулюючі рівні ANP, що сприяє натрійурезу. Примітно, що подоцити в нирках експресують білки, що беруть участь у сигналінгу інсуліну, і гіперглікемія є основним фактором пошкодження подоцитів. Однак, незважаючи на відсутність GLP-1R у подоцитах, аналоги GLP-1 покращують гломерулярну чутливість до інсуліну, знижують проникність гломерулярного

альбуміну та покращують поглинання альбуміну в проксимальних канальцях. Разом ці ефекти діють узгоджено, знижуючи альбумінурію [49].

У кількох масштабних дослідженнях з великою кількістю учасників (ELIXA, REWIND, AWARD-7, LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER-6 тощо) було продемонстровано зниження uACR (urine albumin-creatinine ratio) в учасників із ЦД 2-го типу з нещодавньою коронарною подією та мікро- або макроальбумінурією, зниження ризику складних наслідків хвороби нирок та термінальної стадії ниркової недостатності, стійке, понад 30 %, зниження eGFR, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та інші позитивні зміни [49, 50].

Сигнал GLP-1 є меседжем, що поширюється в багатьох тканинах, модулюючи широкий спектр процесів. Його системна дія та еволюційний консерватизм підкреслює критичну роль GLP-1 у нормальному фізіологічному функціонуванні організму. GLP-1 здатний потужно регулювати системи в діапазоні від гомеостазу глюкози до мотивованої поведінки [5].

У численних масштабних дослідженнях з великою кількістю учасників було переконливо доведено позитивний вплив агоністів GLP-1R на серцево-судинну систему. Хоча всі GLP-1RA стимулюють інсулін і пригнічують секрецію глюкагону залежно від глюкози, вони відрізняються за своєю структурою, що зумовлює відмінності у їх тривалості дії, дозуванні, рецептурі, побічних ефектах, зниженні рівня глюкози, втраті маси тіла та комплаєнсі. Засоби короткої дії мають більші коливання концентрації в плазмі, тоді як засоби більш тривалої дії мають більш постійний ефект. Період напіврозпаду молекули GLP-1 становить 2 хвилини. Ліксисенатид і ексенатид синтезуються за допомогою модифікації, яка подовжує їх період напіврозпаду до 2-4 годин. GLP-1RA короткої дії, як правило, мають більш виражений вплив на постпрандіальну гіперглікемію і спорожнення шлунка, але менший вплив на рівень глюкози натще, ніж GLP-1RA більш тривалої дії. Препарати тривалішої дії ліраглутид і пероральний семаглутид застосовують один раз на день, тоді як дулаглутид, ексенатид пролонгованого вивільнення та підшкірний семаглутид застосовують один раз на тиждень. Цукрознижувальна ефективність може бути найвищою для підшкірного семаглутиду, за яким слідують дулаглутид, ліраглутид і ексенатид. Точний механізм, за допомогою якого деякі з цих агентів знижують серцево-судинні результати, залишається неясним. Жодне пряме випробування не порівнювало вплив різних GLP-1RA на клінічні результати [24, 44].

Механізми впливу GLP-1RA на фізичну здатність і роботу серця не до кінця з'ясовані і потре-

бують вивчення надалі. Їх профіль безпечності виглядає сприятливим, а побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими. Важливо підкреслити, що для підтвердження ролі

GLP-1RA в лікуванні СНЗбФВ необхідні додаткові дослідження з більш тривалим спостереженням, прямим порівнянням та вивченням оптимального дозування та механізмів дії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір і аналіз літератури, написання статті, оформлення статті – А.С., Л.С., В.П.; редагування тексту – М.Т.

Література

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA*. 2023 Mar 14;329(10):827-38. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
2. Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat. *Endokrynologia*. 2024;29(1):463-478. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-1.42>
3. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1810-1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>
4. Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(1):90-102. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102>
5. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:94-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
6. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
7. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016 Jul 12;24(1):15-30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>
8. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 Receptor-based Therapeutics for Metabolic Liver Disease. *Endocr Rev*. 2023 Jan 12;44(1):14-32. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac018>
9. Kopp KO, Gloffely EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res*. 2022 Dec;186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>
10. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev*. 2021 Mar 15;42(2):101-132. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa032>
11. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, Yabut JM, Seeley RJ, Brown TJ, Drucker DJ. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024 Jan 2;36(1):130-143.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.009>
12. McLean BA, Wong CK, Kabir MG, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 receptor Tie2+ cells are essential for the cardioprotective actions of liraglutide in mice with experimental myocardial infarction. *Mol Metab*. 2022;66:101641. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101641>
13. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127:4217-4227. <https://doi.org/10.1172/JCI94477>
14. Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med*. 2016;8:341ra76. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad3744>
15. Shah HS, Morieri ML, Marcovina SM, Sigal RJ, Gerstein HC, Wagner MJ, et al. Modulation of GLP-1 levels by a genetic variant that regulates the cardiovascular effects of intensive glycemic control in ACCORD. *Diabetes Care*. 2018;41:348-355. <https://doi.org/10.2337/dc17-1315>
16. Hylten-Cavallius L, Iepsen EW, Wewer Albrechtsen NJ, Svendstrup M, Lubberding AF, Hartmann B, Jespersen T, Linneberg A, Christiansen M, Vestergaard H, et al. Patients with long-QT syndrome caused by impaired hERG-encoded Kv11.1 potassium channel have exaggerated endocrine pancreatic and incretin function associated with reactive hypoglycemia. *Circulation*. 2017;135:1705-1719. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026264>
17. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819-837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
18. Dai C, Hang Y, Shostak A, Poffenberger G, Hart N, Prasad N, et al. Age-dependent human beta cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling. *J Clin Invest*. 2017;127:3835-3844. <https://doi.org/10.1172/JCI92074>
19. Williams EK, Chang RB, Strohlic DE, Umans BD, Lowell BB, Liberles SD. Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell*. 2016;166:209-221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.011>
20. Lynch L, Hogan AE, Duquette D, Lester C, Banks A, LeClair K, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy. *Cell Metab*. 2016;24:510-519. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
21. Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep*. 2017;21:1160-1168. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.011>
22. Somm E, Montandon SA, Loizides-Mangold U, Gaia N, Lazarevic V, De Vito C, et al. The GLP-1R agonist liraglutide limits hepatic lipotoxicity and inflammatory response in mice

- fed a methionine-choline deficient diet. *Transl Res.* 2021;227:75-88. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 24. Khadke S, Kumar A, Bhatti A, Dani SS, Al-Kindi S, Nasir K, et al. GLP-1 Receptor Agonist in Nonobese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2024 Dec 10;S1071-9164(24)00962-X. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.10.448>
 25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 26. Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic Stalemate in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e021120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021120>
 27. Verma S, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Inflammation in Obesity-Related HFpEF: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol.* 2024a Oct 22;84(17):1646-1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.028>
 28. Giblett JP, Axell RG, White PA, et al. Glucagon-like peptide-1-mediated cardioprotection does not reduce right ventricular stunning and cumulative ischemic dysfunction after coronary balloon occlusion. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(2):222-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.12.002>
 29. Bizino MB, Jazet IM, Westenberg JJM, van Eyk HJ, Paiman EHM, Smit JWA, et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* (2019) 18:55. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0905-2>
 30. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, et al. Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev.* (2020). 26:1151-8. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09936-w>
 31. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc.* (2020) 4:bvz042. <https://doi.org/10.1210/jeandro/bvz042>
 32. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial Fat Expansion in Diabetic and Obese Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction-A Specific HFpEF Phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 17;8:720690. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720690>
 33. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jul 16;84(3):247-257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.038>
 34. Sato R, von Haehling S. Targeting obesity for therapeutic intervention in heart failure patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2024 Jun;22(6):217-230. <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2363395>
 35. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
 36. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and prevention of stroke systematic review of cardiovascular outcome trials with meta-analysis. *Stroke.* 2020;51(2):666-669. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557>
 37. Hullon D, Subeh GK, Volkova Y, Janiec K, Trach A, Mnevets R. The role of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists in enhancing endothelial function: a potential avenue for improving heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Feb 7;24(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02607-w>
 38. Verma S, Butler J, Borlaug BA, Davies M, Kitzman DW, Shah SJ, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Efficacy of Semaglutide by Sex in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2024b Aug 27;84(9):773-785. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.001>
 39. Rehman A, Saidullah S, Asad M, Gondal UR, Ashraf A, Khan MF, et al. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *Clin Cardiol.* 2024 May;47(5):e24283. <https://doi.org/10.1002/clc.24283>
 40. Shah SJ, Sharma K, Borlaug BA, Butler J, Davies M, Kitzman DW, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. *Eur Heart J.* 2024 Sep 14;45(35):3254-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae322>
 41. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet.* 2024 Sep 7;404(10456):949-961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01643-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01643-X)
 42. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, Lingvay I, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2024 Aug 24;404(10454):773-786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01498-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01498-3)
 43. Olatunji G, Aderinto N, Kokori E, Ogieuhi IJ, Abraham IC, Olanisa O, et al. Can Semaglutide offer hope for patients with obesity-related heart failure? *Curr Probl Cardiol.* 2024 Sep;49(9):102697. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102697>
 44. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1205-1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
 45. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jul;20(7):463-474. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>
 46. Yan M, Lin K, Huang D, Li J, Qu X, Chen K. Semaglutide

- attenuates pathological electrophysiological remodeling in diabetic cardiomyopathy via restoring Cx43 expression. *Endocrine*. 2024 Jun;84(3):969-979. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03823-2>
47. Verma S, Butler J, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM Investigators. Atrial Fibrillation and Semaglutide Effects in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*. 2024c Oct 22;84(17):1603-1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.023>
48. Park JE, Thai PN, Ren L, Sarode G, Dilorenzo DA, Ferdous ZI, et al. BPS2025 - The first GIP/GLP-1 dual agonist, tirzepatide, in high-fat diet- and L-NAME-induced heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in a mouse model. *Biophys J*. 2025;124(3 Suppl):1620A. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2024.11.3196>
49. McFarlin BE, Duffin KL, Konkar A. Incretin and glucagon receptor polypharmacology in chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024 Jun 1;326(6):E747-E766. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00374.2023>
50. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZ, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103:772-781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus

A.M. Sokolova, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine

Antidiabetic agents with lipid-modulating effects, such as metformin, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonists, and SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors, which are able to induce EAT regression, may be particularly effective in treating cardiovascular disease in patients with diabetes and obesity. The direct effects of GLP-1 agonists and SGLT2i on HFpEF are currently in clinical trials. GLP-1 has long been recognized as a potent stimulator of insulin secretion and a key regulator of energy homeostasis. Over time, the list of physiological functions mediated by GLP-1 has expanded dramatically. The actions of GLP-1 to potentiate glucose-dependent insulin secretion and inhibit glucagon secretion in islet cells, minimizing hypoglycemia, have stimulated the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of T2DM. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) are peptide-based drugs used to lower blood glucose and body weight in people with T2DM and obesity. The demonstration that some GLP-1RAs reduce the incidence of major adverse cardiovascular events has increased interest in understanding GLP-1R-dependent mechanisms of action in the cardiovascular system. The beneficial effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the cardiovascular system have been convincingly demonstrated in numerous large-scale studies. Safety studies of GLP-1RAs for cardiovascular disease have demonstrated reductions in all-cause and cardiovascular mortality, as well as lower rates of major cardiovascular events, including stroke and myocardial infarction. The safety profile appears favorable.

Thus, GLP-1RAs promote weight loss and improve symptoms associated with HFpEF, quality of life, and exercise capacity in patients.

Key words: heart failure, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, diabetes, inflammation.