

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2026;123(1):21-26

Obesidad, análogos de GLP-1 y beneficios cardiovasculares

Laskibar-Asua, Alain^a

(a) *Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia; Osakidetza, Hospital Universitario Basurto; EHU, Universidad del País Vasco, Bilbao, Bizkaia, España.*

Recibido el 04 de noviembre de 2025; aceptado el 15 de diciembre de 2025

DOI: <https://doi.org/10.64246/0601gmb>

Resumen:

La obesidad constituye un importante problema de salud pública asociado a un incremento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad global. Su fisiopatología implica mecanismos complejos relacionados con la resistencia a la insulina, dislipemia, inflamación crónica, disfunción endotelial y trombosis, siendo especialmente perjudicial la obesidad central por su alta actividad metabólica. La acumulación de grasa visceral y epicárdica se asocia con aterosclerosis, insuficiencia cardíaca (IC) y fibrilación auricular, donde factores como la composición corporal y la sarcopenia determinan el pronóstico más allá del índice de masa corporal (IMC). Los fármacos agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1), originalmente desarrollados como antidiabéticos, han demostrado beneficios cardiovasculares y metabólicos notables. Ensayos clínicos como LEADER, SUSTAIN-6 y SELECT evidencian que fármacos como liraglutida y semaglutida reducen los eventos cardiovasculares mayores (MACE) entre un 13% y un 26%, además de producir pérdidas de peso significativas. Estudios más recientes (STEP-HFpEF y SUMMIT) han confirmado mejoras en la calidad de vida y disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes obesos con IC y fracción de eyección preservada, con semaglutida y tirzepatida, además de un efecto adicional sobre el control ponderal.

Un meta-análisis reciente de 21 ensayos con casi 100.000 pacientes confirmó reducciones significativas en la mortalidad total y cardiovascular, con un perfil de seguridad aceptable. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales y generalmente transitorios. Los mecanismos responsables de los beneficios incluyen la pérdida de peso, mejor control glucémico, disminución de la inflamación y la disfunción endotelial, contribuyendo globalmente a una reducción del riesgo cardiovascular. En consecuencia, los arGLP-1 se perfilan como una herramienta terapéutica integral contra la obesidad y sus complicaciones cardiovasculares.

© 2026 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Obesidad,
Análogos de GLP-1 (ar-GLP-1).
Enfermedad cardiovascular.
Semaglutida.
Tirzepatida.

Autor para correspondencia: ALAIN.LASKIBARASUA@osakidetza.eus (Laskibar-Asua, Alain).

© 2026 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Obesitatea.
GLP-1en analogoak.
Gaixotasun kardiobaskularra.
Semaglutida.
Tirzepatida.

KEYWORDS

Obesity.
GLP-1 receptor agonists.
Cardiovascular disease.
Semaglutide.
Tirzepatide.

Obesitatea, GLP-1 analogoak eta onura kardiobaskularrak:

Laburpena:

Obesitatea osasun publikoko arazo garrantzitsua da, gaixotasun kardiobaskular (GKB) eta hilkortasun arriskuarekin nabarmenki lotuta dagoena. Bere fisiopatologiak intsulinarekiko erresistentziarekin, dislipemiarekin, inflamazio kronikoarekin, dis-funtzio endotelialarekin eta tronbosiarekin lotutako mekanismo konplexuak batzen ditu. Bereziki kaltegarria da obesitate zentrala, aktibitate metaboliko handia duelako. Errailetako gantza eta gantz epikardikoaren metaketa aterosklerosiarekin, bihotz-gutxiegitasunarekin (BG) eta fibrilazio aurikularrarekin lotzen da, non gorputz-konposizioa eta sarkopenia bezalako faktoreek pronostikoa zehazten duten gorputz-masaren indizeaz (GMI) haratago.

GLP-1 errezeptorearen agonistek (GLP-1ea), jatorrian antidiabetiko gisa garatuak, onura kardiobaskular eta metaboliko nabarmenak erakutsi dituzte. LEADER, SUSTAIN-6 eta SELECT entsegu klinikoek nabarmenki erakutsi dute liraglutida eta semaglutida bezalako farmakoek gertakari kardiobaskular handiak (MACE) %13 eta %26 artean murrizten dituztela, eta gainera, pisu-galera esanguratsuak eragiten dituztela. Ikerketa berriagoek (STEP-HFpEF eta SUMMIT) baieztatu dute bizi-kalitatea hobetzea eta heriotz kardiobaskular tasa murriztea lortu dela eiekzio frakzio kontserbatuko BG duten paziente lodien artean, semaglutida eta tirzepatida erabilia, eta horretaz gain, pisuaren kontrolean eragin gehigarria izan dutela.

Duela gutxi egindako 21 entsegu biltzen zituen meta-analisan, ia 100.000 paziente-rekin egindakoa, heriotza-tasa osoaren eta heriotz kardiobaskularren murrizketa nabarmenak lortu ziren, segurtasun maila onargarriarekin. Bigarren mailako efektu ohikoenak gastrointestinalak izan ziren, oro har, iragankorrak. Onura guzti hauek eragiten dituzten mekanismoen artean daude: pisua galera, kontrol gluzemiko hobea, inflamazio murrizketa eta disfuntzio endoteliala, arrisku kardiobaskularra murrizten laguntzen dutenak. Ondorioz, GLP-1eak obesitatearen eta haren konplikazio kardiobaskularren aurkako tresna terapeutiko integral garrantzitsua izango dira.

© 2026 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Obesity, GLP-1 analogues, and cardiovascular benefits

Abstact:

Obesity is a major public health problem associated with a significant increase in the risk of cardiovascular disease (CVD) and overall mortality. Its pathophysiology involves complex mechanisms related to insulin resistance, dyslipidemia, chronic inflammation, endothelial dysfunction and thrombosis, with central obesity being particularly harmful due to its high metabolic activity. The accumulation of visceral and epicardial fat is associated with atherosclerosis, heart failure (HF), and atrial fibrillation, where factors such as body composition and sarcopenia determine prognosis beyond body mass index (BMI).

GLP-1 receptor agonist drugs (arGLP-1), originally developed as antidiabetic agents, have demonstrated remarkable cardiovascular and metabolic benefits. Clinical trials such as LEADER, SUSTAIN-6, and SELECT show that drugs such as liraglutide and semaglutide reduce major adverse cardiovascular events (MACE) by 13% to 26%, in addition to producing significant weight loss. More recent studies (STEP-HFpEF and SUMMIT) have confirmed improvements in quality of life and a reduction in cardiovascular mortality in obese patients with HF and preserved ejection fraction, with semaglutide and tirzepatide, in addition to an additional effect on weight control.

A recent meta-analysis of 21 trials involving nearly 100,000 patients confirmed significant reductions in total and cardiovascular mortality, with an acceptable safety profile. The most common adverse effects are gastrointestinal and generally transient. The mechanisms responsible for the benefits include weight loss, improved glycemic control, reduced inflammation and endothelial dysfunction, contributing overall to a reduction in cardiovascular risk. Consequently, arGLP-1s are emerging as a comprehensive therapeutic tool against obesity and its cardiovascular complications.

© 2026 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas, en todo el mundo, la obesidad ha aumentado considerablemente tanto en adultos como en niños. El sobrepeso y la obesidad se asocian a un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad por cualquier causa, observándose el menor riesgo de mortalidad cuando el índice de masa corporal (IMC) es 20-25. Las principales complicaciones clínicas de la obesidad son el aumento de la presión arterial, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica, el estado protrombótico y la albuminuria, así como la aparición de diabetes (DM) y eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, ictus, etc.). Además de la cantidad de grasa corporal, su distribución es importante, dado que la grasa corporal almacenada en el abdomen (grasa abdominal) conlleva mayor riesgo que la grasa subcutánea.

La asociación entre obesidad y diferentes formas de enfermedad cardiovascular es compleja, probablemente debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucran gran cantidad de factores e interactúan de una manera combinada^{1,2}.

El exceso de grasa acumulado en las vísceras (relacionado con obesidad central) es el tejido adiposo metabólicamente más activo, causa resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y cambios en el tamaño del colesterol LDL favoreciendo la DM tipo 2 y la aterosclerosis. Además, la obesidad central se ha asociado a disfunción endotelial induciendo la agregación plaquetaria y disminuyendo la disponibilidad del óxido nítrico, lo que promueve la trombosis. La obesidad provoca un estado inflamatorio crónico, de hecho, existe una asociación positiva entre el IMC y la proteína C reactiva. Por último, el tejido adiposo visceral depositado alrededor del corazón (grasa epicárdica), se asocia con mayor riesgo cardiovascular y con la patogenia de la aterosclerosis coronaria³.

La asociación entre obesidad y enfermedad coronaria está parcialmente mediada por factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales (hipertensión arterial, dislipemia, DM), aunque estos factores de riesgo no explican totalmente la asociación. Se sabe que la inflamación y la disfunción endotelial aceleran el proceso de aterosclerosis. Las personas con obesidad tienen el doble de riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca que los sujetos con un IMC normal². El impacto pronóstico de la obesidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) ha sido controvertido. La "paradoja de la obesidad" se originó tras trabajos que sugerían que la obesidad, definida por IMC, ejercía un papel protector en los pacientes. Sin embargo, nuevas evidencias han demostrado que, al emplear mediciones antropométricas distintas al IMC, una mayor adiposidad (medidas de obesidad central) se asociaba a mayor riesgo de hospitalización por IC; así que no es el peso, sino la composición corporal, la sarcopenia y el estado nutricional lo que determina el pronóstico. Asimismo, los obesos tienen un 50% más riesgo de fibrilación auricular (FA) y el riesgo se incrementa a medida que aumenta el IMC. Además, IMC más altos se asocian con la progresión de la enfermedad de FA paroxística a permanente⁴.

Los fármacos análogos de GLP-1 o agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) son fármacos antidiabéticos, pero que también producen beneficios cardiovasculares importantes. Los primeros efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (CV) se observaron en los estudios de seguridad CV en pacientes diabéticos. En el ensayo LEADER (publicado en 2016), se aleatorizaron 9.340 pacientes con DM y alto riesgo CV (el 81% de ellos con ECV previa) a tomar liraglutida frente a placebo. Tras un seguimiento medio de 3,8 años la liraglutida redujo significativamente la variable principal compuesta (muerte CV, Infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal) un 13%. Además, la liraglutida redujo significativamente el riesgo de muerte CV y la muerte total un 22% y un 15% respectivamente⁵. Del mismo modo, en el ensayo clínico SUSTAIN-6 se aleatorizaron 3.297 pacientes diabéticos con alto riesgo CV (el 73% de ellos con ECV), a semaglutida 0,5-1,0 mg una vez a la semana frente a placebo. Tras 2,1 años, la semaglutida redujo significativamente los 3-P MACE (muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal) en un 26%, un efecto impulsado principalmente por la reducción significativa del 39% en los ACV no mortales⁶. A raíz de estos estudios la guía de DM de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2019 posiciona a estos fármacos de primera elección en el paciente diabético con ECV establecida, o alto riesgo de tenerla⁷.

Este grupo de fármacos también ha demostrado lograr una reducción de peso muy significativa en pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad en los estudios ya comentados. En el estudio SELECT se quiso estudiar los efectos CV de semaglutida en obesos con ECV, pero sin DM. Se incluyeron pacientes de 45 o más años, con un IMC ≥ 27 , y con ECV establecida (IM o ACV previo o enfermedad arterial periférica sintomática) a recibir semaglutida subcutánea 2,4 mg de forma semanal o placebo. Tras un seguimiento medio de 39,8 meses se redujo un 20% la variable principal compuesta (muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal). Además, la media de cambio de peso corporal en 104 semanas fue de -9,39% en la rama semaglutida y -0,88% en la rama placebo⁸.

La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología CV muy prevalente en nuestro entorno que provoca gran morbimortalidad. El tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) consta de un importante arsenal terapéutico con beneficios clínicos ampliamente demostrados. Sin embargo, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) no dispone de una evidencia sólida. El fenotipo del paciente con IC-FEp suele ser el de un paciente obeso, con FRCV (hipertensión, DM) y el tratamiento suele ir dirigido al control de estos FRCV, siendo el manejo de la obesidad fundamental. En este sentido se diseñó el STEP-HF trial, para estudiar el efecto de semaglutida en pacientes con IC-FEp y obesidad. Se asignaron aleatoriamente a 529 pacientes con IC-FEp y un IMC de 30 o más a recibir una vez a la semana semaglutida (2,4 mg) o placebo durante 52 semanas. Se observó una mejoría en el cuestionario clínico Kansas City (KCCQ-CSS) de 7,8 puntos y una pérdida de peso del 10,7%⁹.

En la misma línea, se quiso probar el efecto de tirzepatida, un nuevo agonista dual de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1. En el estudio SUMMIT, 731 paciente obesos (con IMC \geq 30) y con diagnóstico de IC-FEp fueron randomizados a recibir tirzepatida en dosis creciente (hasta una dosis máxima de 15 mg a la semana) o a recibir placebo, durante al menos 52 semanas. La mediana de seguimiento fue de dos años. Tirzepatida redujo el riesgo de muerte cardiovascular o empeoramiento de la IC en un 38%. La incidencia de eventos de IC se redujo en un 46% para los pacientes tratados con tirzepatida. Además, al año de tratamiento, los resultados obtenidos en las valoraciones del cuestionario KCCQ-CCS eran una media de 6,9 puntos superiores en el grupo tratado con tirzepatida¹⁰.

En un meta-análisis reciente se incluyeron 21 ensayos clínicos con 99.592 pacientes. Se utilizaron 8 arGLP-1 diferentes, cada uno administrado en dosis terapéuticas y comparado con placebo o controles. La duración media del seguimiento fue de 2,4 años. Se encontró evidencia concluyente de que estos fármacos redujeron la mortalidad por cualquier causa en un 12%, la mortalidad cardiovascular en un 13% y los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un 13% en comparación con los controles. Los arGLP-1 redujeron los eventos adversos graves (EAG) (-9 %), el infarto de miocardio (-15 %), la insuficiencia renal aguda (-9 %) y la insuficiencia cardíaca (-15 %). Como principal efecto secundario se observó que aumentaron las molestias gastrointestina-

Tabla 1. Resumen de los fármacos empleados, población estudiada y resultados en los principales ensayos clínicos sobre arGLP-1 y riesgo CV.

| Ensayo (año) | Fármaco | N | Población | Resultado principal | Conclusión |
|-------------------|---------------------------------------|--------|---|---|-----------------------------------|
| LEADER (2016) | Liraglutida (1.8 mg/día SC) | 9.340 | DM2 + alto riesgo CV | ↓ MACE 13% (HR 0,87) p=0.01 | Positivo |
| SUSTAIN-6 (2016) | Semaglutida (0.5/1.0 mg semanales SC) | 3.297 | DM2 + alto riesgo CV | ↓ MACE 26% (HR 0,74) P<0.001 | Positivo |
| SELECT (2023) | Semaglutida (2.4 mg semanales SC) | 17.604 | Obesidad/sobrepeso (IMC \geq 27) + ECV, sin DM2 | ↓ MACE 20% (HR 0,80) p<0.001 | Positivo |
| STEP-HFpEF (2023) | Semaglutida (2.4 mg semanales SC) | 529 | IC-FEp + obesidad (IMC \geq 30) | Mejoría KCCQ-CSS (+7,8 pts) y ↓ peso 10,7% | Positivo (calidad de vida y peso) |
| SUMMIT (2025) | Tirzepatida (hasta 15 mg/sem SC) | 731 | IC-FEp + obesidad (IMC \geq 30) | ↓ riesgo muerte CV o empeoramiento IC 38% (HR 0,62); ↓ eventos IC 46% (HR 0,54) | Positivo (CV y calidad de vida) |

* CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FEp: fracción de eyección preservada; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; KCCQCSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (muerte CV, infarto de miocardio, ictus); SC: subcutáneo.

les (+63 %) y los trastornos de la vesícula biliar (+26 %) ¹¹.

Si bien los arGLP-1 son un grupo farmacológico seguro en general, sí que se han detectado algunos efectos adversos que conviene mencionar. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal, destacando náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal. Estos síntomas suelen ser transitorios, en general, suelen ir disminuyendo con el tiempo o al ajustar la dosis y rara vez llevan a la suspensión del tratamiento, aunque pueden afectar la adherencia en algunos pacientes ¹². Además, existe un aumento del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar, especialmente coledocistitis y colecistitis, con un riesgo relativo incrementado en comparación con placebo. En este sentido se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de cirugía gástrica o enfermedad biliar ¹³.

Otros efectos adversos menos comunes incluyen reflujo gastroesofágico, dispepsia, fatiga, cefalea, eructos, mareos y gastritis. La hipoglucemia es poco frecuente cuando se usan en monoterapia, pero puede presentarse si se combinan con insulina o sulfonilureas. Se han reportado raros casos de pancreatitis y complicaciones oftalmológicas (como retinopatía diabética, especialmente con semaglutida en pacientes con mal control glucémico basal) ^{12, 13}. La evidencia más reciente indica que los arGLP-1 no aumentan el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con diabetes tipo 2. Los datos de grandes estudios poblacionales y meta-análisis de ensayos clínicos muestran que el riesgo de pancreatitis con estos fármacos es similar al de otros antidiabéticos y no se observa un incremento significativo frente a placebo ¹⁴. Respecto a retinopatía diabética, la literatura muestra resultados heterogéneos. Los meta-análisis y estudios de cohortes recientes señalan que los arGLP-1 pueden asociarse con un aumento transitorio del riesgo de empeoramiento de la retinopatía, especialmente en pacientes con mal control glucémico basal y reducción rápida de HbA1c, fenómeno similar al observado con insulina ¹⁵. Sin embargo, estudios poblacionales y análisis ajustados por control glucémico longitudinal demuestran que el uso de estos fármacos se asocia con menor riesgo de aparición y progresión de retinopatía diabética y edema macular diabético, y no incrementa el riesgo de retinopatía amenazante para la visión en comparación con otros antidiabéticos. El riesgo de complicaciones retinianas parece depender más de la velocidad de corrección glucémica que del fármaco en sí ¹⁶.

Los resultados obtenidos con este grupo de fármacos a nivel CV y en el control de la obesidad son espectaculares, sin embargo, los mecanismos por los que los arGLP-1 provocan esta reducción de eventos CV no están del todo claros y se cree que son multifactoriales. Entre los mecanismos indirectos destacan la reducción de peso corporal, la mejoría del control glucémico, la disminución de la presión arterial y la reducción de la dislipemia, factores que contribuyen globalmente a la disminución del riesgo cardiovascular ¹⁷. A nivel molecular y vascular, se ha observado que los arGLP-1 mejoran la función en-

dotelial, disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación sistémica, y reducen la progresión de la aterosclerosis. Estos efectos incluyen la inhibición de la disfunción endotelial, la reducción de la adhesión y migración de monocitos, la modulación de la proliferación de células musculares lisas vasculares y por tanto la estabilización de la placa de ateroma. Además, se ha demostrado que disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias y mejoran la biodisponibilidad del óxido nítrico, favoreciendo la vasodilatación ^{17, 18}. En el miocardio, los arGLP-1 pueden reducir el daño por isquemia-reperfusión, limitar la apoptosis y necrosis de cardiomiocitos, además de mejorar la función mitocondrial y la homeostasis energética, lo que contribuye a la protección frente a eventos isquémicos agudos y remodelado adverso ¹⁹.

En conclusión, la obesidad se asocia a un riesgo aumentado de mortalidad por ECV y mortalidad por cualquier causa. La asociación entre obesidad y diferentes formas de ECV es compleja, probablemente debida a múltiples mecanismos fisiopatológicos. Los arGLP-1 son unos fármacos antidiabéticos que han demostrado reducir la muerte de causa CV, el infarto y el ictus en paciente con diabetes y alto riesgo CV en varios estudios. Semaglutida ha demostrado reducir el peso corporal y los eventos CV en pacientes con obesidad (incluso sin DM). Tirzepatida (un nuevo análogo de GLP-1 y GIP) ha demostrado reducir el peso corporal de forma muy significativa en pacientes con obesidad. En pacientes con IC-FEp y obesidad, semaglutida ha demostrado mejorar la calidad de vida y tirzepatida, además, ha demostrado reducir mortalidad CV y descompensaciones de IC. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea), suelen ser transitorios, y en general suelen ir disminuyendo con el tiempo. Los mecanismos por los que los arGLP-1 provocan esta reducción de eventos CV son multifactoriales: además de la reducción del peso corporal y el mejor control de los factores de riesgo CV clásicos estos fármacos reducen la inflamación sistémica y el estado protrombótico. En un futuro cercano, sin duda, aparecerán nuevas indicaciones para estos fármacos en las principales guías de práctica clínica.

Bibliografía

1. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Singh G, Correa R. Obesity and its cardiovascular effects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 May;35(4):e3135. doi: 10.1002/dmrr.3135.
2. Powell-Wiley TM, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 May 25;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
3. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity

- and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Feb;64(2):140-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2010.10.010.
4. Almudena Castro Conde, et al. Obesidad y enfermedad cardiovascular y renal. Posicionamiento de las Asociaciones de Cardiología Preventiva, Cardiología Clínica e Insuficiencia Cardíaca de la SEC. *REC: CardioClinics*, Volume 59, Issue 3, 2024, Pages 212-224, ISSN 2605-1532, <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.04.003>.
 5. Marso SP, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
 6. Marso SP, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844
 7. Cosentino F, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
 8. Lincoff AM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
 9. Kosiborod MN, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.
 10. Packer M, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437
 11. Galli M, et al. Cardiovascular Effects and Tolerability of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of 99,592 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Aug 19:S0735-1097(25)07492-3. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.027.
 12. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
 13. Das SR, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037.
 14. Nieto LM, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Use Does Not Increase the Risk for Acute Pancreatitis and Is Associated With Lower Complications in Patients With Type 2 Diabetes Who Develop Acute Pancreatitis: A Multicenter Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2025 May 13. doi: 10.14309/ajg.0000000000003525.
 15. Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio DA, Hadziahmetovic M. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on diabetic retinopathy: A meta-analysis of clinical studies emphasising retinal changes as a primary outcome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2025 Jan-Feb;53(1):67-75. doi: 10.1111/ceo.14445.
 16. Tauqeer Z, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists are Not Associated with an Increased Risk of Progressing to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2025 Aug;32(4):390-393. doi: 10.1080/09286586.2024.2399764.
 17. 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. doi: 10.1038/s41569-023-00849-3.
 18. Park B, et al. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024 May 1;326(5):H1159-H1176. doi: 10.1152/ajpheart.00574.2023.
 19. Boshchenko AA, et al. Peptides Are Cardioprotective Drugs of the Future: The Receptor and Signaling Mechanisms of the Cardioprotective Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 30;25(9):4900. doi: 10.3390/ijms25094900.