

# МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ:

## КАКВИ СА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?



доц. г-р Вера  
Карамфилова, гм<sup>1</sup>,  
г-р Ивета Недева,  
гм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по  
Ендокринология  
и болести на  
обмяната, УМБАЛ  
"Александровска",  
Категра по  
Вътрешни болести,  
МФ, МУ-София  
<sup>2</sup>Категра по  
Епидемиология и  
хигиена, МФ,  
МУ-София

В продължение на хиляди години нашите предци са живели в тежки условия, за да получат храна, вода и подслон. Това постепенно се подобрява до индустриалната революция, когато настъпват множество промени в начина на живот на обществото. Намалената двигателна активност и консумацията на преработени храни са потенциални етиологични фактори за някои от хроничните метаболитни заболявания или рискови фактори, които водят до полиорганна дисфункция и са отговорни за повишената кардиоренална и съдова заболеваемост и смъртност днес.

Метаболитният синдром е с нарастващо разпространение в световен мащаб, който засяга голяма част от човечеството. Съществуват различни определения за МС, като най-утвърдена е „хармонизираната дефиниция“, където присъстват три от 5<sup>ме</sup> рискови фактора: увеличена обиколка на талията със специфични за населението критерии ( $\geq 94$  cm за мъжете и  $\geq 80$  cm за жените от европейската популация и  $\geq 90$  cm за мъжете и  $\geq 80$  cm за жените от азиатската популация); триглицериди  $\geq 1.7$  mmol/l, HDL-холестерол  $< 1.0$  mmol/l за мъжете и  $< 1.3$  mmol/l за жените, систолно артериално налягане  $\geq 130$  mmHg или диастолно артериално налягане  $\geq 85$  mmHg и кръвна захар на

**МЕТАБОЛИТНИЯТ СИНДРОМ (МС) Е СЪЧЕТАНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ**, включващи абдоминално затлъстяване, дисгликемия, хипертриглицеридемия, понижен HDL-холестерол и хипертония. Всеки компонент на МС е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и комбинацията от тях увеличава честотата и тежестта на широк спектър от сърдечно-съдови събития като микроваскуларна дисфункция, коронарна атеросклероза и калцификация, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и др. Основните патофизиологични механизми остават недокрай проучени и не е напълно изяснено как комбинацията от тези рискови фактори предизвиква различни ССЗ. В този обзор разглеждаме настоящите познания относно патологичните последици от затлъстяването и МС върху сърдечно-съдовата функция, включително потенциални физиологични и молекулярни механизми, които могат да допринесат за тези неблагоприятни събития.

гладно  $> 5.6$  mmol/l, включително пациенти, приемащи медикаменти за лечение на хипертриглицеридемия, нисък HDL-холестерол, хипертония и хипергликемия<sup>[1]</sup>.

Мултисистемният модел на МС се дължи на инсулиновата резистентност, провъзпалителното състояние, оксидативния стрес, хемодинамичната дисфункция и исхемия, които водят до развитие на редица заболявания като ССЗ, захарен диабет тип 2 (ЗД2), неалкохолна чернодробна стеатозна болест, хронично бъбречно заболяване, много видове карциноми и др.<sup>[2,3]</sup> Висцералното затлъстяване се счита за една от

основните причини за настъпване на метаболитните отклонения и развитие на по-нататъшните усложнения.

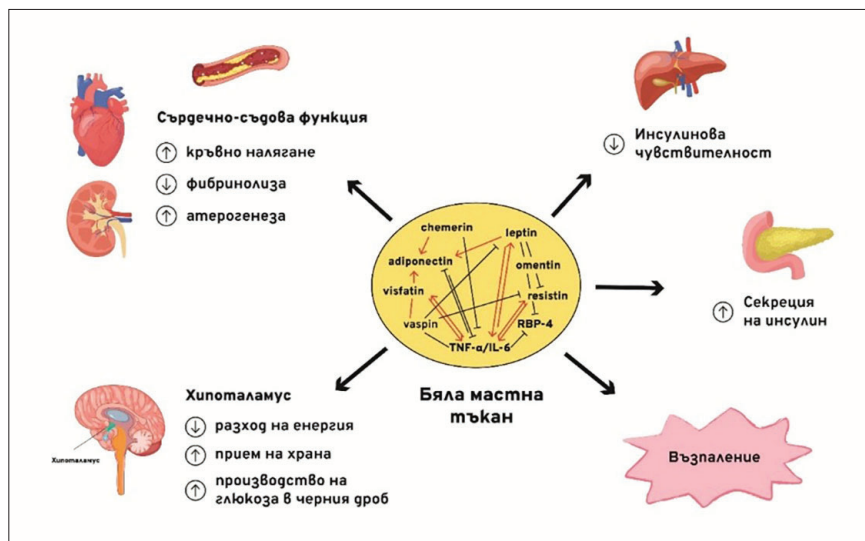
Националното изследване на здравето и храненето в САЩ (NHANES) изчислява, че около 30% от мъжете и жените с наднормено тегло и 60% от мъжете и жените със затлъстяване отговарят на критериите за диагноза МС, т.е. мнозинството от хората със затлъстяване се идентифицират с повишен сърдечно-съдов риск, както и с голяма част от т.нар. социално-значими, неинфекциозни заболявания<sup>[4]</sup>.

**Ключови думи:**  
метаболичен синдром, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания, липокини

Въпреки че е постигнат голям напредък в разбирането на етиологията и последствията от това сложно нарушение, основните механизми, които превръщат тези рискови фактори в пълния спектър от наблюдавани сърдечно-съдови патологии, остават недостатъчно изяснени. Целта на този обзор е да се представят съвременните познания относно патофизиологичните последици от затлъстяването и МС и да се очертаят актуалните разбирания за механизмите, които могат да допринесат за неблагоприятните сърдечно-съдови резултати. Разглеждат се патофизиологичните аспекти на промените в хемодинамиката, свързани със затлъстяването и МС, микроваскуларната дисфункция, метаболизма на миокарда, атеросклерозата и калцификацията, миокардния инфаркт и сърдечната недостатъчност.

## Микроваскуларна дисфункция, затлъстяване и ССЗ

В цялото съдово русло, микроциркулацията е в основата на регулацията на кръвния поток, което от своя страна зависи от редица фактори. Микросъдовото съпротивление се модулира едновременно от различни вътрешни (миогенни) и външни (ендотелни, неврални, хормонални, метаболитни) механизми, които диктуват цялостната тъканна перфузия<sup>[5]</sup>. Съществуват доказателства, че контролът на микросъдовия тонус и микросъдовата плътност са значително повлияни от наличието на затлъстяване и че МС е свързан по подобен начин с физиологично



**Фигура 1:**  
Роля на мастната тъкан в патофизиологията на инсулиновата резистентност и метаболитния синдром

важни промени в регулацията на съдовото съпротивление. Установено е, че промените в микросъдовата структура и функция при затлъстяване и МС водят до дисбаланс между доставката на кислород и метаболизма в редица органи, включително сърцето, бъбреците, мозъка и скелетните мускули<sup>[6]</sup>. В коронарната циркулация, микросъдовата дисфункция води до намалена сензитивност на коронарния вазодилататор, като намаленият резерв на коронарния кръвоток представлява мощен предиктор за тежки сърдечно-съдови събития. При МС значително се нарушава балансът между коронарния кръвоток и миокардния метаболизъм в условията на физическо натоварване и сърдечна исхемия, основно на базата на намаленото коронарно перфузионно налягане<sup>[7]</sup>.

Тези микросъдови промени настъпват преди изявата на атеросклеротично заболяване и са свързани с намалена диастолна и систолна контрактилна функция<sup>[8]</sup>. Следователно подлежащата коронарна микросъдова дисфункция вероятно допринася за намаляване на миокардния контрактилитет, за концентрична ка-

мерна хипертрофия и за значително повишения риск от миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смъртност<sup>[9]</sup>. Микросъдовите промени увеличават бъбречната вазоконстрикция в отговор на ангиотензин II, нарушават бъбречната авторегулация и аферентната артериоларна констрикция<sup>[10]</sup>. Освен нарушената оксигенация и тъканна хипоксия, се предполага също, че микроваскуларната дисфункция при МС играе роля в развитието на гломерулно увреждане, тубулна атрофия и интерстициална фиброза<sup>[10,11]</sup>. Свързан с микроваскуларната дисфункция е и нарушеният дилататор-констриктивен тонус, който играе ролята за активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, симпатиковата нервна система и възпалителните пътища и в крайна сметка допринасят за намален вазодилататорен и увеличен вазоконстрикторен фенотип на МС<sup>[5]</sup>. Отличителна черта на индуцираното от МС съдово заболяване е нарушената ендотелна функция, която е свързана не само с намалена бионаличност на азотен оксид, но и с повишена съдова чувствителност към ендотел-

зависими вазоконстриктори като ендотелин-1, простагландин H2 и тромбоксан A2<sup>[5,12]</sup>. Ендотелната дисфункция е патологично важна не само за модулирането на съдовата резистентност и тъканната перфузия, но и като критична стъпка в иницирането и прогресията на съдовата атерогенеза. Метаболитният синдром също така се свързва с промени във функционалната експресия и електромеханичното свързване между волтаж-зависимите K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> канали<sup>[5,7]</sup>. Необходими са допълнителни изследвания за изясняване на точните механизми, отговорни за вредното въздействие на МС върху микросъдовата функция, което ще доведе до нови цели за лечение на патологичните последици.

## Миокарден метаболизъм при затлъстяване и МС

Миокардът е в състояние да функционира, използвайки различни енергийни източници, включително ацетат, глюкоза или дълговерижни мастни киселини. В здравословно състояние сърцето преференциално използва мастните киселини, което осигурява най-много енергия на единица (т.е. молеве АТФ на мол мастна киселина), но обратно, това изисква повече кислород за всяка генерирана единица АТФ (0.24 мола O<sub>2</sub> на мол генериран АТФ) в сравнение с глюкоза (0.16 мола O<sub>2</sub> на мол генериран АТФ)<sup>[13]</sup>. Описани са различни промени в избора на миокарден енергиен субстрат при затлъстяване, като в тези условия миокардът проявява необичайно повишена активност на усвояване и окисление на мастни киселини и нарушена способност да

се отклони от това повишено използване<sup>[14]</sup>. Подобно на други тъкани, миокардът реагира на инсулина чрез изместване към усвояване на глюкоза и интересното е, че също така реагира на глюкагоноподобен пептид 1 (GLP-1), за да се насочи към глюкозния метаболизъм<sup>[15]</sup>. Въпреки че капацитетът на миокарда да функционира по този начин е установен, не е ясно как тези действия допринасят за избора на енергия в хода на нормалната физиология.

Повишеното усвояване на мастни киселини не се дължи просто на увеличените нива на доставяне в условията на затлъстяване. По-скоро има доказателства за повишен транспортен капацитет и увеличени нива на транспорт на мастни киселини. Основните протеини за транспортиране на мастни киселини (CD36 и FATP) са свръхекспресирани в животински модели на затлъстяване<sup>[16]</sup>. Липопротеин липазата, функционираща в адипоцитите или в съдовете в близост до миокарда, освобождаваща мастни киселини, също може да допринесе за вредния фенотип на повишеното им усвояване<sup>[17]</sup>. Други промени при затлъстяване, като нарушение в адипокините (адипонектин и лептин) и повишеното системно възпаление, могат да повлияят на избора на енергийни източници за миокарда или на отговора му при патологични състояния<sup>[18]</sup>. Ефектите на адипонектина за директно модулиране на миокардния метаболизъм са показани в редица експериментални модели, както и значението на лептина за нормалната сърдечна функция<sup>[19]</sup>. Действието на тези и други, произхождащи от мастната тъкан фактори върху сърцето, отразяват и патологичните ефекти върху системната хемодинамика, съдовата функция,

ендотелния отговор като допълнение към директните ефекти върху миокардния метаболизъм<sup>[19]</sup>.

## Атеросклероза и съдова калцификация

Дългогодишни изследвания показват, че затлъстяването и МС са свързани с ускорена атеросклероза и по-голяма честота на коронарна болест на сърцето. Това води до двукратно увеличение на риска от инфаркт на миокарда и значително повишен риск от сърдечно-съдова смъртност<sup>[20]</sup>. Увеличението на сърдечно-съдовия риск е пропорционално по-голямо при жените в сравнение с мъжете<sup>[21]</sup>. Резултатите от проучването PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) показват разлики в състава на коронарните плаки с доказателства за повишено разпространение на редица неблагоприятни характеристики (общо натоваване на плака, некротично ядро и съдържание на калций) при пациенти с МС или ЗД2<sup>[22]</sup>. Прогресия на калцификацията на коронарната артерия също е установена в условията на МС и повишен кардиометаболитен риск<sup>[23]</sup>.

Молекулярните механизми, лежащи в основата на индуцирано от МС съдово заболяване, остават област на активно изследване. Проучват се редица хормони и цитокини, произведени от мастната тъкан (адипокини) като молекулярни връзки между затлъстяването и съдовите заболявания. Установена е ролята на адипокините в свързаните със затлъстяването ССЗ, включително ефектите им върху инсулиновата

чувствителност (лептин, адипонектин и резистин), възпалението (IL-8, моноцит хемотаксичен протеин-1, лептин, хемерин), коагулацията (PAI-1), съдовата функция и атеросклерозата (лептин, резистин, TNF-1, адипонектин, висфатин, оментин) и др. (Фиг. 1)<sup>[24]</sup>. Масните депозити включват и мазнините в областта на сърцето. Обемът на сърдечната мастна тъкан се увеличава със затлъстяването, но се натрупва предимно около коронарните артерии, а атеросклеротичните плаки се появяват основно в артериите, обвити от периваскуларна мастна тъкан. Съществуват доказателства за сигнализиране „отвън навътре“, чрез което адипокините, освободени от коронарната периваскуларна мастна тъкан, са в състояние да повлияят развитието на съдова дисфункция и атеросклероза<sup>[24]</sup>. Необходими са бъдещи проучвания за по-добро очертаване на значението на системно получените спрямо локално произведените адипокини, за по-добро разбиране на молекулярните механизми, свързващи адипокините със съдовата патология и за оценка дали тези сигнални пътища представляват терапевтични цели, които могат да бъдат от полза в борбата със ССЗ при затлъстяване и МС.

## Метаболитен синдром, миокарден инфаркт и СН

Връзката на затлъстяването със застойната сърдечна недостатъчност е добре позната, но остава не напълно изяснена. Това състояние в миналото се е наричало „кардиомиопатия при затлъстяване“ и се е

смятало, че възниква в резултат на системна и белодробна хипертония, с допълнителни ефекти на съпътстващата обструктивна сънна апнея. За разлика от сърдечната недостатъчност при атеросклеротично заболяване, диастолната дисфункция е доминиращ фактор на свързаното със затлъстяването увреждане на миокардната функция. Експериментални и клинични проучвания установяват, че част от тази дисфункция се дължи на анормалния фенотип на усвояване на мастни киселини от сърцето при затлъстяване и подлежи на подобрене чрез коригиране на това състояние<sup>[25]</sup>. Епидемиологичните доказателства свързват хиперинсулинемията със сърдечната недостатъчност, като са налице редица експериментални проучвания, които предполагат, че инсулиновата резистентност на ниво сърце допринася за развитие на сърдечната недостатъчност. От друга страна, инсулиновата резистентност също се описва като последица от сърдечната недостатъчност<sup>[26]</sup>.

Връзката на затлъстяването с атеросклеротичните ССЗ е установена от повече от 50 години. Продължаващата епидемия от затлъстяване направи този компонент на риска от ССЗ все по-очевиден и спешен. Подходът към превенцията и управлението на ССЗ не се различава от този на затлъстяването и е фокусиран върху контрола на рисковите фактори като кръвно налягане, тютюнопушене и дислипидемия. Интервенциите за загуба на тегло, включващи диета и физическа активност („начин на живот“), фармакологично и хирургично лечение, могат да повлияят на степента на сърдечно-съдовия риск, който е представен в компонентите на МС. Въпреки това промяната в стила на

живот с цел загуба на тегло, не успя да подобри сърдечно-съдовия риск при пациенти със ЗД2 в проучването LookAHEAD<sup>[27]</sup>. По подобен начин не е доказано, че всички медикаменти, които предизвикват загуба на тегло, предотвратяват бъдещи ССЗ, а в някои случаи оказват неблагоприятни сърдечни ефекти<sup>[28]</sup>. От друга страна, проучванията за хирургично индуцирана загуба на тегло (метаболитна хирургия) предполагат дългосрочни ползи, включително ремисия на диабета и намалени нива на атеросклеротичната коронарна съдова болест, заедно с подобрената на сърдечната микроциркулация, структура и функция<sup>[29]</sup>. Тези противоречиви резултати предполагат, че или степента на загуба на тегло с нехирургични подходи е била недостатъчна за постигане на значимост, или че хирургично предизвиканата загуба на тегло осигурява независеща от теглото кардиопротекция. Аналозите на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1 RA), първоначално разработени за лечение на диабет тип 2, имат редица благоприятни ефекти за намаляване на честотата на атеросклеротичните заболявания<sup>[30]</sup>. Данните от няколко проучвания за сърдечно-съдови резултати (CVOTs), включващи GLP-1RA, подкрепят сърдечно-съдовите ползи от тези медикаменти, като потвърдиха, че намаляват сърдечно-съдовата смъртност и честотата на миокардния инфаркт или нефатален инсулт<sup>[31]</sup>. В проучването LEADER, в сравнение с плацебо, Liraglutide намалява честотата на големи сърдечно-съдови събития (MACE) с 13%, сърдечно-съдовата смърт с 22% и смърт по всякакви причини с 15% при пациентите със ЗД2 и ССЗ<sup>[32]</sup>. GLP-1RA понижават нивата на плазмените липиди и арте-



риалното налягане, което допринася за намаляване на атеросклерозата и ССЗ. GLP-1 рецепторът се експресира в множество видове сърдечно-съдови клетки като моноцити, макрофаги, гладкомускулни клетки, ендотелни клетки и кардиомиоцити. Последните проучвания показват, че протективните свойства срещу ендотелната дисфункция, противовъзпалителните ефекти върху макрофагите и антипролиферативното действие върху гладкомускулните клетки могат да допринесат за съдова протекция чрез GLP-1R сигнализиране<sup>[31,32]</sup>.

## Заклучение

Метаболитният синдром е комбинация от сърдечно-съдови рискови фактори, пряко свързани с активирането на симпатиковата нервна система, ренин-ангиотензиновата система и повишени нива на провъзпалителни адипокини и цитокини. Това допринася за увеличаване на сърдечната честота, обема на циркулиращата кръв, крайния диастолен обем, сърдечния дебит и съдовото съпротивление. Свързаните патологични нарушения включват промени в метаболизма на миокарда, микроваскуларна дисфункция, нарушен баланс между потребностите и доставката на кислород, диастолна дисфункция и концентрична миокардна хипертрофия. Въпреки големия напредък в изучаването на МС през последните години редица въпроси, свързани както с взаимното влияние между отделните му компоненти, така и с терапевтичните подходи, остават все още нерешени. Необходими са допълнителни изследвания за по-добро разбиране и лечение на затлъс-

тяването и свързаните с МС сърдечно-съдови заболявания. ■

### Книгопис:

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
2. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc*. 2007; 17(4):319-26.
3. Jiamsripong P, Mookadam M, Alharthi MS, Khandheria BK, Mookadam F. The metabolic syndrome and cardiovascular disease: part 2. *Prev Cardiol*. 2008; 11(4):223-9.
4. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; (13):1-7.
5. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH, van Lieshout JJ, Arco-Esquivel AA, Simmons GH, et al. Peripheral circulation. *Compr Physiol*. 2012; 2(1):321-447.
6. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med*. 2011; 52(9):1369-77.
7. Berwick ZC, Dick GM, Moberly SP, Kohr MC, Sturek M, Tune JD. Contribution of voltage-dependent K(+) channels to metabolic control of coronary blood flow. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52(4):912-9.
8. Gong HP, Tan HW, Fang NN, Song T, Li SH, Zhong M, et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Res Clin Pr*. 2009; 83(3):300-7.
9. Almeida AL, Teixido-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(4):327-35.
10. Hayashi K, Kanda T, Homma K, Tokuyama H, Okubo K, Takamatsu I, et al. Altered renal microvascular response in Zucker obese rats. *Metabolism*. 2002; 51(12):1553-61.
11. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(2):198-203.
12. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension*. 2007; 49(3):535-41.
13. Lewandowski E, Ingwall J. The Physiological Chemistry of Energy Production in the Heart. In: Schliant, R.R.W, A.O'Rourke, R.Roberts, R., Sonnenblick, E., editors. *Hurst's The Heart*. 8th. McGraw-Hill, Inc.; New York, NY: 1994. p. 153-64.
14. Rider OJ, Cox P, Tyler D, Clarke K, Neubauer S. Myocardial substrate metabolism in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(7):972-9.
15. Sassoon DJ, Goodwill AG, Noble JN, Conteh AM, Herring BP, McClintock JN, et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(4):43.
16. Coort SL, Bonen A, van der Vusse GJ, Glaz JF, Luiken JJ. Cardiac substrate uptake and metabolism in obesity and type-2 diabetes: role of sarcolemmal substrate transporters. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007; 299(1-2):5-18.
17. Kim MS, Wang Y, Rodrigues B. Lipoprotein lipase mediated fatty acid delivery and its impact in diabetic cardiomyopathy. *Biochimica et biophysica acta*. 2012; 1821(5):800-8.
18. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2014; 63(3-4):250-9.
19. Collins S. A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(3):157-63.
20. Mottilo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(14):1113-32.
21. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4):683-9.
22. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(3 Suppl):S42-52.
23. Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, Kadawaki S, Zaid M, Kadota A, et al. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(8):1703-8.
24. Noble JN, Goodwill AG, Sassoon DJ, Kiel AM, Tune JD. Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(3):25.
25. Liu L, Trent CM, Fang X, Son NH, Jiang H, Blauer WS, et al. Cardiomyocyte-specific Loss of Diacylglycerol Acyltransferase 1 (DGAT1) Reproduces the Abnormalities in Lipids Found in Severe Heart Failure. *J Biol Chem*. 2014; 289(43):29881-91.
26. Mellor KM, Bell JR, Ritchie RH, Delbridge LM. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2013; 40(1):56-61.
27. Wing R, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2013; 369(2):145-54.
28. James WP, Caterson ID, Cautinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):905-17.
29. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Arveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014; 311(22):2297-304.
30. Chen WR, Hu SY, Chen YD, Zhang Y, Qian G, Wang J, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2015; 170(5):845-54.
31. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovascular research*. 2020; 116(5):916-930.
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(4):311-322.