

# Kardiologiske aspekter af glukagonlignende peptid 1

Mikkel Elvekjær<sup>1</sup>, Thomas Engstrøm<sup>2</sup>, Jan Skov Jensen<sup>3</sup> & Marek Treiman<sup>1</sup>

## OVERSIGTSARTIKEL

1) Københavns Universitet, Biomedicinsk Institut, og Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjertearytmi, 2) Rigshospitalet, Hjertecentret, Kardiologisk Laboratorium, og 3) Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

## RESUME

En stigende eksperimentel evidens peger på direkte effekter af glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og dets analoger på hjertekar-systemet ud over disse stoffers veletablerede, antidiabetiske virkninger på glukose- og energiomsætningen. Det drejer sig især om kardilatation, begrænsning af hjertemuskeltab efter akut myokardieinfarkt, samt en kontraktilitetsøgning ved en svækket venstre ventrikel. Resultaterne fra enkelte små patientstudier synes at støtte den sidstnævnte effekt. De eksperimentelle resultater udpeger myokardiebeskyttelsen efter akut okklusion og reperfusion som særligt velegnet til klinisk afprøvning.

Der blev foretaget en søgning i PubMed med ordene *glp1*, *exendin* og *liraglutide*, kombineret med *heart*, *heart failure*, *heart ischemia*, *myocardial infarction*, *reperfusion injury*, *cardiomyocyte*, *cell signaling*, *blood vessels*, *endothelial function*, *blood pressure*, *diabetes*. Der blev overvejende lagt vægt på litteratur fra de seneste fem år.

For de fleste læsere vil GLP-1 nok være kendt som et mave-tarm-hormon og en faktor, der er hovedansvarlig for inkretineffekten. Ved inkretineffekten forstås en 2-3 gange større stigning i insulinets plasmakoncentration efter en indtagelse af en mængde glukose, end hvad der vil kunne ses, når en sammenlignelig plasmakoncentration af glukose er opnået ved en parenteral indgift. Denne forstærkning, der udløses ved fødens direkte påvirkning af tarmepitelet, medieres af inkretinerne GLP-1 og glukoseafhængig insulinotropisk polypeptid (GIP). Stimulation af insulinfrigørelsen, hæmning af glukagonfrigørelsen, hæmning af ventrikeltømning og spiseadfærd er de velkendte GLP-1-virkninger, som har dannet baggrunden for en intens udvikling mod en ny klasse af GLP-1-beslægtede lægemidler mod type 2-diabetes. Formålet med denne artikel er at diskutere den stigende evidens for GLP-1-virkninger ud over de ovennævnte, som peger på et nyt kardiologisk anvendelsespotentiale for denne stofgruppe. Mere omfattende engelsksprogede oversigtsartikler over emnet er udkommet for nylig [1, 2].

## GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1

GLP-1 dannes i enteroendokrine epitelceller i mave-tarm-kanalen samt i enkelte områder i hjernestammen (nucleus tractus solitarius). GLP-1 udgør i disse

regioner sammen med en række andre peptider (bl.a. GLP-2) et spaltningsprodukt af proglukagonmolekylet [3]. GLP-1-aktiviteten er knyttet til to molekyllære former: den amiderede (GLP-1(7-36)a) og den glycinforlængede (GLP-1(7-37)) form, hvor nummerbetegnelserne angiver positionen af det aktive hormons aminosyresekvens i forhold til et typisk spaltningssted i prohormonmolekylet. GLP-1(7-36)a er den kvantitativt dominerende, secernerede form hos mennesker, der almindeligvis betegnes GLP-1. Størsteparten af GLP-1 nedbrydes af den ubikvitære dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) til GLP-1(9-36)a i tarmens kapillærsystem. En eventuel biologisk aktivitet af disse nedbrydningsprodukter er ikke afklaret i dag. Nedbrydningen fortsætter under leverpassagen og i den øvrige cirkulation, hvilket resulterer i en halveringstid i plasma på under to minutter [3]. Fastende plasmaværdier for GLP-1 er ca. 5-10 pmol/l hos mennesket, og de øges 2-3 gange i forbindelse med et måltid [3].

## GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1-ANALOGER OG -RECEPTOR

Det 39-aminosyrer-lange peptid exendin-4 (exe-4), som har en 53% sekvenshomologi til GLP-1 [1], er en bestanddel af giften fra firbenet *H. suspectum*. Exe-4 er en potent agonist på GLP-1-receptoren, er resistent overfor DPP-4-medieret kløvning og har en halveringstid i plasma på ca. 26 minutter. Det syntetiske exe-4 (exenatide) udgør den aktive komponent i Byetta, der er det først markedsførte lægemiddel mod type 2-diabetes i denne nye klasse. Med sigte på samme indikation har Novo Nordisk udviklet liraglutid, der er et acyleret GLP-1-derivat med en forlænget halveringstid, hvis godkendelse forventes snart. En anden strategi, der er rettet mod en forlængelse af virkningstiden, har været udviklingen af DPP-4-hæmmere, hvoraf flere nu er tilgængelige på markedet [4].

Den eneste velkarakteriserede GLP-1-receptor (GLP-1R) hører til familien af glukagonreceptorer, som er en undergruppe af G-proteinkoblede, klasse B-receptorer [5]. GLP-1-GLP-1R-interaktionen er meget specifik, og de øvrige spaltningsprodukter af proglukagonmolekylet fungerer ikke som agonister på GLP-1R [3]. Forekomsten af GLP-1R er blevet demonstreret i pancreas, hjernen, nyren, mave-tarm-

kanalen, hjertet (kardiomyocytter og vaskulatur) og aorta [3, 6, 7]. I insulinproducerende celler, hvor GLP-1R er blevet studeret indgående, er den koblet til en bred vifte af signaleringsveje med flere kinase-systemer (herunder cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP)- og  $Ca^{2+}$ -calmodulinaktiverede kinaser samt fosfoinositid-3- og mitogenaktiveret protein kinase kinase (MEK)/ekstracellulær signalreguleret kinase 1 og 2 (ERK 1/2) systemer) [5].

## VIRKNINGER I DET KARDIOVASKULÆRE SYSTEM

### Blodkar og det arterielle blodtryk

I flere laboratoriestudier fortrinsvis på større arterier har man fundet en vasodilaterende effekt af GLP-1, enten direkte eller faciliterende i forhold til et andet vasodilaterende agens [7-10]. Disse studiers resultater har dog også rejst uopklarede spørgsmål. For eksempel bevirkede GLP-1 en relaksation i aortaringe fra rotter, der var ledsaget af en stigning i cAMP-koncentrationen [7]. En lignende effekt noteredes overraskende med exendin(9-39), der er en veletableret GLP-1R-antagonist. Den GLP-1-medierede dilatation var NO- eller endotelafhængig i nogle arbejder [7, 9], men ikke i andre arbejder [6].

De kardiovaskulære GLP-1-effekter i forsøgsdyr in vivo synes at omfatte en central, sympatikusmedieret komponent. En øgning af hjertefrekvensen og det arterielle blodtryk som følge af GLP-1- eller exe-4-infusion givet til rotter [11-14] kunne delvist blokeres ved en central administration af exendin(9-39) [11] eller ved en sympatikusblokade [14].

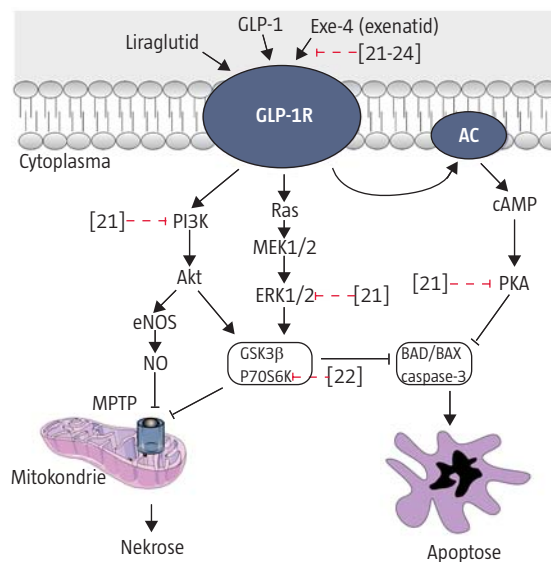
### Myokardiebeskyttelse ved reperfusion

#### efter en koronar trombose

Indførelsen af den moderne reperforationsbehandling ved ST-elevationsmyokardieinfarkt baseret på akut koronar angioplastik (*primary percutaneous intervention* (pPCI)) har mindsket dødeligheden efter akut myokardieinfarkt (AMI) til omkring 5% [15]. Trods dette udvikler en ikke uvæsentlig andel af infarkt-patienterne hjerteinsufficiens, og femårs mortaliteten er på 20-30% [16, 17]. Omfanget af den samlede myokardieskade er en afgørende determinant for hjerteinsufficiensrisikoen efter AMI. En lang række dyreeksperimentelle [18] og senest også kliniske [19, 20] studier har dokumenteret forekomsten af en *reperfusionsskade*: det fænomen, at den nødvendige genetablering af blodgennemstrømningen i sig selv bidrager til celledøden inden for det iskæmiske område. Reperfusionsskaden kan i laboratorieforsøg reduceres ved en farmakologisk aktivering af intracellulære signalveje med en hæmmende effekt på den nekrotiske og apoptotiske celledød i myokardiet. En

FIGUR 1

Cellebeskyttende signalering aktiveret af glukagonlignende peptid 1-receptoren i en myokardiecelle. Den glukagonlignende peptid 1-receptor vides at kunne aktivere RISK-signaler, omfattende bl.a. PI3K-Akt og MEK-ERK-systemerne. cAMP-systemet aktiveres muligvis parallelt. Nogle af de proteiner, som udgør konvergenspunkterne mellem systemerne, er angivet (GSK3 $\beta$ , p70S6K, BAD/BAX, caspase-3). Signalsystemets komponenter, hvor en farmakologisk hæmning har vist sig at være effektiv, er angivet med de tilhørende litteratur-referencer. Forkortelser, se boks.



klinisk interessant protokol (farmakologisk postkonditionering) indebærer en indgift, der påbegyndes kort inden eller senest samtidigt med karrets genåbning [20], eventuelt fortsat over en periode på nogle timer eller dage.

I rottemodeller har både in vivo- og in vitro-GLP-1-administration ført til en infarkt-reduktion på op til ca. 60% [21-23]. Vores og andres studier har udvidet disse resultater til også at gælde exe-4 [24, 25]. En ophævelse af effekten ved en samtidig indgift af exendin(9-39) har demonstreret, at denne myokardiebeskyttelse medieres af GLP-1R [21-24] (Figur 1). Liraglutide administreret til mus dagligt i syv dage inden AMI resulterede tilsvarende i en øget overlevelse samt en reduceret infarktstørrelse [26].

### Effekten på hjertets pumpefunktion og energistofskifte

Fra en række studier på forsøgsdyr har man rapporteret, at GLP-1 og beslægtede peptider forstærker hjertets pumpefunktion parallelt med en begrænsning af infarktstørrelsen. I isolerede rottehjarter har administration af exe-4 forbedret kontraktionsparametre efter en periode med akut iskæmi [24], mens administration af GLP-1, GLP-1(9-36)a og exe-4 har



## FORKORTELSER

AC = adenylatcyklase  
 Akt = proteinkinase B  
 AMI = akut myokardieinfarkt  
 BAD = *Bcl-2-associated death promoter*  
 BAX = Bcl-2-associeret x-protein  
 BMI = *body mass index*  
 cAMP = cyklisk adenosinmonofosfat  
 DPP-4 = dipeptidylpeptidase-4  
 eNOS = endotelialnitrogenoxidsyntase  
 ERK1/2 = ekstracellulær signalreguleret kinase 1 og 2  
 Exe-4 = exendin-4  
 GIP = glukoseafhængig insulinotropisk polypeptid  
 GLP 1 = glukagonlignende peptid 1  
 GLP-1(7-36)a = den amiderede form af GLP-1  
 GLP-1(7-37) = den glycinforlængede form af GLP-1  
 GLP-1R = GLP-1-receptor  
 GSK3 $\beta$  = glykogensyntasekinase 3 $\beta$   
 LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion  
 MEK = mitogenaktiveret proteinkinase-kinase  
 MPTP = *mitochondrial permeability transition pore*  
 NO = nitrogenoxid  
 NYHA = New York Heart Association  
 P70S6K = p70S6-kinase  
 PKA = cAMP-afhængig proteinkinase  
 PI3K = Fosfoinositid-3-kinase  
 pPCI = primær perkutan intervention  
 Ras = *rat sarcoma*  
 RISK = *reperfusion injury salvage kinase*

gjort det i en musemodel [6]. Tilsvarende observationer er gjort *in vivo* i grise (exenatid) [25] og hunde (GLP-1) [27]. En forbedret kontraktionsevne følges dog ikke altid med et mindsket infarkt [21, 23]. Billedet kompliceres yderligere ved, at kontraktilitets-effekter af GLP-1 (og beslægtede stoffer) muligvis afhænger af myokardiets metaboliske status: GLP-1 virkede kontraktilitetshæmmende i normoksiske, men kontraktilitetsfremmende i postiskæmiske rottehjerner [28]. GLP-1(9-36)a har vist sig at nedsætte kontraktiliteten ved en indgift inden iskæmiperioden [6], og enten at øge [6] eller nedsætte den [23] ved en postiskæmisk administration. Ud fra en analyse af sammenhængen mellem infarktstørrelse og kontraktilitetspåvirkning har vi foreslået, at GLP-1 ikke udviser en ægte positiv inotrop virkning under en kortvarig (under en time) administration, men alene fremmer pumpefunktionen ved at begrænse tabet af den aktive muskelmasse [23]. Det skal pointeres, at denne konklusion ikke behøver at gælde mere langvarige GLP-1-behandlinger. Den myokardiebevarende effekt af den kortvarige postkonditionering antages i dag at skyldes en aktivering af cellebeskyttende signalering i myokardiet [18]. En af hovedeffekterne for denne signalering er en blokering af en mitokondriel kanal (*mitochondrial permeability tran-*

*sition pore*, MPTP), hvis patologiske åbning kan føre til en nekrotisk og/eller apoptotisk myocytdød (Figur 1). MPTP-åbningen udløses inden for sekunder efter reperfusionens start. På den anden side synes en mere langstrakt GLP-1-administration at have virkninger, som afspejler stoffets insulinomimetiske egenskaber, herunder især en øget glukoseoptagelse i myokardiet. Hos hunde med eksperimentelt induceret dilatativ kardiomyopati har en 48-timers infusion af GLP-1 resulteret i en øget insulinfølsomhed og glukoseoptagelse i myokardiet og forbedret venstre ventrikels kontraktilitet, slagvolumen og minutvolumen (med henholdsvis 98%, 102% og 57%) [29]. Denne GLP-1-effekt kunne efterlignes ved at infundere metabolitten GLP-1(9-36)a [30]. Det sidstnævnte studie peger særligt tydeligt på en tilsyneladende tidsmæssig dissociation af de to typer af GLP-1-medierede virkninger – den cellebevarende (en kortvarig indgift/postkonditionering) og den stofskifte- og kontraktilitetsmodulerende (en længerevarende indgift): under en infusionsperiode på 48 timer indtrådte der først en øgning af glukoseoptagelse og kontraktilitet efter de indledende seks timer; effekten fortsatte i 24 timer efter infusionens ophør [30].

*Shannon og medarbejdere* har undersøgt effekten af en tremåneders kontinuerlig indgift af GLP-1 til en rottestamme, som udvikler spontan hypertension og hjerteinsufficiens [31]. I den behandlede gruppe observeredes en øget overlevelse (72% sammenlignet med 44%), en forbedret hjertefunktion, samt en øget glukoseoptagelse og nedsat myokardieapoptose. Arbejdets resultater illustrerer, at fortolkningen af GLP-1-studier *in vivo* vanskeliggøres af GLP-1's insulinotrope effekt: sammenlignet med kontrolgruppen havde de behandlede forsøgsdyr efter tre måneders GLP-1-infusion et forhøjet plasmainsulinniveau (37%), et nedsat glukogonniveau (35%) samt nedsatte glukose- og triglyceridkoncentrationer (med henholdsvis 19% og 40%), kombineret med en 12% mindre kropsvægt. Det må antages, at denne forbedrede metaboliske profil som følge af den forhøjede insulin/glukagonratio – ud over den direkte effekt af GLP-1 – må have bidraget til forbedringen i hjertefunktionen og overlevelsen.

#### Kliniske studier med GLP-1

##### og dets analoger med kardiologisk sigte

Kliniske undersøgelser på små patientgrupper med de kardiovaskulære effekter af GLP-1 eller dets analoger som det primære sigte foreligger i et begrænset antal. Modsat observationer ved en kronisk GLP-1-indgift hos dyr [11-14] har man ved målinger af arterielt blodtryk som led i en række diabetologiske studier ikke fundet en pressoeffekt ved GLP-1-be-

handling [32-34]. Både det systoliske og diastoliske blodtryk blev nedsat hos type 2-diabetes-patienter efter 82 ugers behandling med exenatid [35]. På baggrund af den positive korrelation mellem vægttab og blodtryksreduktion er det uklart, i hvilket omfang denne blodtryksnænkning kan tilskrives en direkte effekt af exenatid på hjerte-kar-systemet. Enkelte studier har dog peget på eksistensen af en sådan effekt: en arteria brachialis-dilatation hos diabetiske, men ikke hos raske individer [32], og en øgning af underarmens blodflow hos raske personer [36] efter en GLP-1-indgift.

En mulig hjertebeskyttende virkning af GLP-1 efter pPCI blev studeret i en gruppe på ti patienter [37] og sammenlignet med 11 patienter, der modtog standardbehandling. GLP-1-infusionen startede 3-4 timer efter ballonudvidelsen og fortsatte i 72 timer. En statistisk signifikant hæmodynamisk forbedring blev fundet i behandlingsgruppen i modsætning til kontrolgruppen (ændring i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) fra 29% til 39% og en forbedring i kontraktilitetsparametre ved ekkokardiografi). Desuden var hospitalsopholdet signifikant kortere i behandlingsgruppen (6,1 versus 9,8 dage).

*Sokos og medarbejdere* har studeret effekten af en femugers GLP-1-infusion til 12 patienter med kronisk hjerteinsufficiens (New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV, LVEF  $\leq$  40%) [38]. Umiddelbart efter behandlingsperiodens afslutning blev der målt en signifikant forbedring i de primære *end point* (LVEF fra 21% til 27%;  $V_{O_2}$ -maks. fra 10,8 til 13,0 ml/kg/min) i den GLP-1-behandlede gruppe, men ikke i kontrolgruppen. Ingen af grupperne fremviste ændringer i arterielt blodtryk, men den behandlede gruppe havde en signifikant øget minutvolumen (normaliseret til *body mass index* (BMI)). Behandlingsgruppen scorede højere end kontrolgruppen i livskvalitetstests efter de fem ugers forløb. Der var en samtidig forbedring af den metaboliske profil i behandlingsgruppen og en signifikant stigning i insulin-koncentration (samtlige patienter i undersøgelsen var overvægtige med BMI > 30, og der var type 2-diabetes-patienter inkluderet i begge grupper). Det til dato eneste studie med et randomiseret, dobbeltblindet *cross-over*-design har benyttet 48-timers infusion af GLP-1 til 20 ikkediabetiske patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II og III, LVEF 30%) [39]. I dette arbejde fandtes der ingen effekt på LVEF, diastolisk funktion, myokardiets regionale kontraktilitet eller på personers arbejdsevne, mens der observeredes et metabolisk respons (øget plasmakoncentration af insulin, nedsat plasmaglukose samt en række hypoglykæmitilfælde).

I et andet arbejde blev GLP-1 infunderet fra 12

timer før til 48 timer efter en elektiv koronar bypass-operation hos ti patienter med LVEF  $\geq$  35% [40]. Plasmaglukosekoncentrationen samt plasmakoncentrationer af frie fede syrer og glukagon var signifikant mindre i behandlingsgruppen. Forbruget af eksogent insulin i den behandlede gruppe udgjorde 45% af det insulinforbrug i kontrolgruppen, som var nødvendigt for at opnå sammenlignelige plasmaglukosekoncentrationer postoperativt. Der blev ikke fundet forskelle i arterielt blodtryk, hjerterefrekvens, diastolisk tryk eller *cardiac index* mellem de GLP-1-behandlede patienter og kontrolgruppen. Opnåelsen af denne sammenlignelige hæmodynamiske tilstand krævede dog postoperativt et forbrug af inotrope og/eller vasoaktive lægemidler, som var 2-4 gange mindre i behandlingsgruppen.

#### KONKLUDERENDE BEMÆRKNINGER

Samlet set repræsenterer de omtalte studier af GLP-1 og dets analoger en betydelig evidens for, at disse stoffer udøver kardiovaskulære virkninger af potentiel behandlingmæssig interesse. Resultaterne peger især på arteriel vasodilatation [7-10, 32, 36], myokardiebeskyttelse ved reperfusion efter akut iskæmi [21-26] samt en hæmmet udvikling af venstre ventrikel-svigt ved kroniske hjertebelastninger [29-31]. De foreliggende få patientstudier har udelukkende karakter af små pilotundersøgelser med tilsvarende tentative konklusioner. Disse præliminære resultater antyder, at en indgift af GLP-1 (af op til flere ugers varighed) til patienter med stærk nedsat funktion af venstre ventrikel kunne øge myokardiets ydeevne [37, 38], men behovet for omhyggeligt kontrollerede, randomiserede undersøgelser er påtrængende [39].



#### FAKTABOKS

Stigende farmakologisk evidens tyder på, at glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) besidder kardiovaskulære virkninger, som er uafhængige af dets betydning som en vigtig faktor i reguleringen af glukosestofskiftet og spiseadfærden.

GLP-1 og nogle af dets analoger virker dilaterende på større arterier hos dyr såvel som i forsøgspersoner.

Det er blevet vist i flere dyremodeller, at infarktstørrelsen efter en koronartrombose kan begrænses betydeligt, hvis GLP-1 eller analoge substanser (f.eks. exenatid) administreres kort inden koronarokklusionen eller ved reperfusions start. På baggrund af denne entydige evidens har man initieret den første randomiserede pilotundersøgelse af exenatids effekt hos infarktpatienter i Danmark.

Infusion af GLP-1 kan øge hjertets pumpefunktion i dyremodeller af dilatativ kardiomyopati og hjerteinsufficiens. Små tilsvarende studier hos patienter med hjerteinsufficiens synes at være i overensstemmelse med disse fund, men erfaring fra større kliniske undersøgelser savnes.

Såvel i dyremodeller in vivo som i forbindelse med patientundersøgelserne kan det være svært at adskille direkte effekter af GLP-1 (medieret ved en virkning af GLP-1R på hjerte og kar) fra de indirekte, insulinotrope og glukagonostatiske GLP-1-virkninger på den metaboliske profil. En dybere forståelse af eventuelle kardiologiske gevinster ved behandling med GLP-1 eller dets analoger af personer med overvægt og/eller type 2-diabetes vil sandsynligvis lettes af sammenligningsstudier med en nøje metabolisk kontrol uden brug af GLP-1.

Begrænsning af reperfusionsskaden i forbindelse med AMI-behandling fremstår som en af de bedst dokumenterede, direkte effekter af GLP-1/exe-4 [21-26]. Samtidigt er der tale om en administrations-protokol (farmakologisk postkonditionering), som relativt nemt kan indpasses i den kliniske pPCI-rutine. En klinisk forsøgsindsats på dette område forekommer derfor særligt velbegrunderet. Det er på denne baggrund, at en pågående undersøgelse af postkonditionering med exenatid er blevet iværksat i fællesskab mellem de kardiologiske afdelinger på Rigshospitalet og Skejby Sygehus.

**KORRESPONDANCE:** *Marek Treiman*, Biomedicinsk Institut, Panum Institut 6.6, 2200 København N. E-mail: mtreiman@sund.ku.dk

**ANTAGET:** 26. januar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 10. maj 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

Forfatternes forskning er blevet støttet af Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjertearytmi, Forskningsråd for Sundhed og Sygdom, Novos Fond, Hjerteforening og A. og E. Danielsens Fond.

#### LITTERATUR

- Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol* 2009;157:1340-51.
- Fields AV, Patterson B, Karnik AA et al. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycaemic control. *Clin Cardiol* 2009;32:236-43.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
- Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009;76 (Suppl 5):S29-S38.
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 2007;113:546-93.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340-50.
- Green BD, Hand KV, Dougan JE et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys* 2008;478:136-42.
- Golpon HA, Puechner A, Welte T et al. Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regul Pept* 2001;102:81-6.
- Nystrom T, Gonon AT, Sjöholm A et al. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept* 2005;125:173-7.
- Ozyazgan S, Kutluata N, Afsar S et al. Effect of glucagon-like peptide-1(7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats. *Pharmacology* 2005;74:119-26.
- Barragan JM, Eng J, Rodriguez R et al. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol* 1999;277:E784-91.
- Barragan JM, Rodriguez RE, Eng J et al. Interactions of exendin-(9-39) with the effects of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide and of exendin-4 on arterial blood pressure and heart rate in rats. *Regul Pept* 1996;67:63-8.
- Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43-52.
- Gardiner SM, March JE, Kemp PA et al. Mesenteric vasoconstriction and hind-quarters vasodilatation accompany the pressor actions of exendin-4 in conscious rats. *J Pharmacol Exper Ther* 2006;316:852-9.
- Vetrovec GW. Improving reperfusion in patients with myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:634-7.
- Thomas KL, Velazquez EJ. Therapies to prevent heart failure post-myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:174-82.
- Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol* 2006;97:13F-25F.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.
- Staat P, Rioufol G, Piot C et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2085-8.
- Piot C, Croisille P, Staat P et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2008;359:473-81.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-51.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:253-6.
- Ossum A, van Deurs U, Engstrom T et al. The cardioprotective and inotropic components of the postconditioning effects of GLP-1 and GLP-1(9-36)a in an isolated rat heart. *Pharmacol Res* 2009;60:411-7.
- Sonne DP, Engstrom T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008;146:243-9.
- Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP et al. Exenatid reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:501-10.
- Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009;58:975-83.
- Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:303-8.
- Zhao T, Parikh P, Bhashyam S et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1106-13.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-61.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT et al. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2401-8.
- Poornima I, Brown SB, Bhashyam S et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure prone rat. *Circ Heart Fail* 2008;1:153-60.
- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209-15.
- Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001;24:1640-5.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
- Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatid treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-47.
- Basu A, Charkoudian N, Schrage W et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1289-95.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- Halbirk M, Nørrelund H, Møller N et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-hour glucagon-like peptide 1 infusion in compensated chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 (I trykken).
- Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:824-9.