

GLP-1受體促效劑發展歷程與其在多重慢性病風險管理中的應用回顧

林口長庚紀念醫院 內分泌新陳代謝科 張宏猷

GLP-1受體促效劑發展歷史

在糖尿病治療的歷史中，腸泌素(incretin)概念的提出是一大重要里程碑。類升糖素胜肽-1(GLP-1, Glucagon-like Peptide-1)作為其中最具代表性的腸泌素之一，自1980年代末期被發現以來，便因其能促進胰島素分泌、抑制昇糖素、延緩胃排空、促進飽足感等多重生理效應，而被視為治療第2型糖尿病與肥胖症的潛力成分。然而，天然GLP-1因半衰期極短，僅約2分鐘，極易被雙基胜肽酶-4(DPP-4)迅速分解，因而成為直接應用於治療需跨越的挑戰。因此，如何開發出長效型GLP-1受體促效劑(GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA)成為藥物研發的重要課題。

GLP-1受體促效劑在糖尿病治療中的應用始於2005年，當年第一個此類藥物 exenatide（商品名：Byetta）獲得美國食品藥物管理局(FDA)核准，正式用於治療第2型糖尿病。Byetta 是一種每日需注射兩次的短效型GLP-1 RA，標誌著 incretin 類藥物進入臨床治療的新紀元。

自1990年代起便進入GLP-1藥物的積極開發，透過改良分子結構與劑型設計，成功推出每日注射型 liraglutide(Victoza)，並於2010年獲美國FDA批准，成為第一個每日一次長效型GLP-1 RA。

隨後，藥物劑型進一步演進，進入每週注射時代，如dulaglutide(Trulicity)與semaglutide(Ozempic)，大幅提升患者的依從性與生活品質。特別是 semaglutide，

後來更發展出全球第一個 口服型GLP-1 RA(Rybelsus)，於2019年獲FDA核准，突破了以往必須注射的限制，為GLP-1類藥物的使用開創新局。

GLP-1 RA除了控制血糖外，也被發現具有減重、心血管保護等多重代謝益處，促使該類藥物的應用逐漸拓展至 肥胖症、代謝症候群 等非糖尿病領域，成為近年新藥研發的熱門焦點之一。

Liraglutide

首款GLP-1RA產品是liraglutide，商品名為Victoza，於2009年獲得美國FDA核准上市，延長體內半衰期至約13小時，使每日一次注射成為可行。Victoza上市後，憑藉其良好的血糖控制與體重減輕效果，迅速成為臨床糖尿病治療的重要武器，Victoza具有降低心血管事件風險的功效，開創了GLP-1RA心血管保護的先河。

(1) LEADER試驗

LEADER試驗是一項重要的多國、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究，專為評估每日一次注射型GLP-1受體促效劑liraglutide在高心血管風險2型糖尿病患者中的心血管安全性與保護效益而設計。該研究共納入了9,340名接受標準治療的患者，追蹤時間中位數為3.8年。試驗結果顯示，與安慰劑相比，liraglutide在降低主要心血管不良事件的風險上降低了13%，接受liraglutide治療的患者心血管死亡風險下降了22%，而全因死亡率則減少了15%。此外，這項研究並未發現liraglutide增

加嚴重低血糖或胰臟炎的風險¹。這些發現具有重要的臨床意義。LEADER試驗不僅證實了GLP-1 RA作為降糖藥物在血糖控制以外的心血管保護潛力，還促使全球主要糖尿病與心血管疾病治療指引調整，將liraglutide納入有心血管疾病或高心血管風險之糖尿病患者的優先治療選擇。

(2) Liraglutide減重應用

Liraglutide最初被開發為糖尿病治療用藥Victoza（liraglutide 1.2或1.8 mg），後來因臨床觀察到其具有顯著的體重減輕效果，進一步研發出高劑量版本Saxenda，專門用於肥胖或體重過重族群的長期體重控制。Saxenda透過模擬人體內天然的GLP-1荷爾蒙機轉，延緩胃排空、增加飽足感、抑制食慾，進而減少攝食量。這樣的作用方式不同於傳統中樞性減肥藥物，它不會刺激中樞神經系統，也不會產生成癮性或心跳加快等副作用，因此被視為一種相對安全、且同時兼具代謝調控功能的現代減重選擇。

這款藥物每日需進行一次皮下注射，通常建議注射於腹部、大腿或上臂後側。治療初期需依照逐步劑量遞增原則進行，從每日0.6 mg開始，每週遞增0.6 mg直至達到3.0 mg的維持劑量。整體劑量調整過程約需五週完成。這樣的方式是為了減緩腸胃道副作用的發生，如噁心、腹脹、便秘等，讓身體逐漸適應藥物。

使用Saxenda的受試者在56週內平均減重約8%，有超過六成的Saxenda使用者成功減重

超過5%，更有約三分之一減重超過10%。此外，這些患者的腰圍、血糖、血壓與脂質參數也都有明顯改善，顯示Saxenda不僅能減重，更能改善代謝異常²。

另一項SCALE Diabetes研究則針對合併第二型糖尿病的患者進行。研究結果顯示，在Saxenda治療下，這類患者不僅能有效減重，HbA1c也有顯著下降，並顯示出胰島素敏感性提升、肝功能指數改善等益處。這使Saxenda在肥胖與糖尿病共病的族群中，成為一項具有雙重代謝改善效果的治療選擇³。

在使用Saxenda減重後，患者的呼吸中止指數(Apnea Hypopnea Index, AHI)明顯下降，睡眠品質有所提升。這顯示，對於因肥胖導致的睡眠障礙，Saxenda也可能提供間接的治療效益³。使用Saxenda的患者復胖的風險顯著降低，維持體重減輕超過一年者的比例明顯高於安慰劑組，支持其在長期體重控制策略中的角色³。

雖然Saxenda在體重控制方面效果顯著，但其使用仍需留意可能副作用。最常見者為腸胃不適，如噁心、嘔吐、便秘、腹瀉等，通常發生在劑量調整初期，多數患者可在數週內適應。較少見但需注意的風險包括胰臟炎、膽囊疾病，以及在少數個案中觀察到的甲狀腺C細胞異常增生。在動物實驗中，liraglutide與甲狀腺腫瘤有潛在關聯，但人類尚未確立，因此有甲狀腺髓質癌病史或MEN2遺傳病史者不建議使用。

Semaglutide

隨著科技進步與臨床需求的提升，經過改良分子設計，半衰期更長的新一代產品semaglutide，商品名為Ozempic於2017年獲批上市，具備每週一次注射的便利性，同時在血糖控制與體重減重方面展現出超越liraglutide的卓越成效。臨床試驗SUSTAIN系列，特別是SUSTAIN-6，清楚地顯示Ozempic可降低主要心血管不良事件(MACE)的發生率⁴。

(1) SUSTAIN-6試驗

SUSTAIN-6試驗是一項針對每週一次注射型GLP-1 RA semaglutide所進行的心血管結果研究，目的在於評估該藥物對具有高心血管風險之第2型糖尿病患者的心血管安全性。該試驗共納入了3,297名患者，追蹤時間中位數為約2.1年。主要評估指標是「主要心血管不良事件」(MACE)，包括心血管死亡、非致命性心肌梗塞與非致命性中風⁴。研究結果顯示，semaglutide能使主要心血管不良事件的風險降低26%，非致命性中風的風險顯著減少約39%，非致命性心肌梗塞的風險下降約26%⁴。這項研究為semaglutide的全球心血管適應症批准提供了重要依據，也進一步鞏固了GLP-1RA類藥物在糖尿病患者心血管風險管理中的核心角色。

(2) FLOW試驗

FLOW試驗納入3,534名患者，皆已使用穩定劑量RAAS抑制劑，eGFR介於25-75 mL/min/1.73m²，UACR為200–5000 mg/g。患者

隨機接受每週一次semaglutide 1.0 mg或安慰劑注射，追蹤最長達5年。主要終點為腎功能下降 $\geq 50\%$ 、進入終末期腎病、腎病或心血管死亡。結果顯示，semaglutide組心血管死亡率降低24%，MACE降低18%，全因死亡減少20%，且eGFR年下降速率顯著較慢，semaglutide組每年eGFR下降幅度平均比安慰劑組少1.16 mL/min/1.73 m²。不良事件發生率亦較低。研究證實semaglutide能有效延緩CKD進展並改善臨床預後⁵。FLOW試驗證實semaglutide具有腎臟保護作用，將可能擴大GLP-1 RA的適應症，不僅強化其在糖尿病管理上的地位，也為患有糖尿病與腎病的高風險族群提供另一種有效的治療選擇。

口服GLP-1RA-Rybelsus

為了解決部分患者對注射劑型的心理排斥問題，突破性的創新利用吸收促進技術(SNAC)將semaglutide製成口服劑型，商品名為Rybelsus。這款全球首個口服GLP-1RA藥物於2019年獲得核准，使GLP-1治療進入全新領域。

Rybelsus：從注射到口服的突破

Rybelsus的研發過程實現了現代製藥工業的創新能力。研究人員通過精確的分子設計，成功開發出這款與天然GLP-1具有94%同源性的類似物，引入了SNAC(Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate)作為吸收促進劑。SNAC的加入不僅提高了藥物在胃腸道的吸收，還確保了充分的生物利用度，使得原

本需要注射給藥的GLP-1類似物首次實現了口服給藥的可能。Rybelsus的作用機制表現出現代降糖藥物的綜合特性，包括通過促進胰島β細胞分泌胰島素和抑制升糖素的分泌來直接調節血糖。同時延緩胃排空、降低食慾，並減少肝臟葡萄糖的產生。這種多方面的作用機制不僅確保了理想的血糖控制效果，還帶來了體重減輕等額外獲益。

Rybelsus臨床證據

PIONEER系列臨床研究為Rybelsus的療效提供了全面的證據支持。在PIONEER 1單一藥物為期26周的治療研究中，14mg劑量組患者的HbA1c平均降低1.4%，同時實現了3.7kg的體重減輕。這些數據證實了藥物的基礎療效。為評估Rybelsus心血管安全性與潛在益處，研究團隊進行了兩項關鍵臨床試驗：PIONEER 6與SOUL。

(1) PIONEER 6試驗

PIONEER 6是一項第三期、多國、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的心血管安全性試驗，旨在評估口服semaglutide對第2型糖尿病患者心血管風險的影響⁶。試驗納入了3,183位具有高心血管風險的第2型糖尿病患者，隨機分配至接受口服semaglutide（14 mg每日一次）或安慰劑治療，追蹤中位時間約16個月。

主要結果顯示，口服semaglutide達成了心血管事件非劣效性(non-inferiority)的主要目標，三項主要不良心血管事件（MACE：包括心血管死亡、非致命性心肌梗塞與非致命性中

風）的發生率在治療組與對照組無顯著差異（HR=0.79, 95% CI: 0.57–1.11）。雖然統計上未達優效性，但心血管死亡率在semaglutide組略低，顯示其可能具備心血管保護趨勢。其他觀察包括良好的血糖控制與體重下降，同時胃腸道不良反應如噁心為最常見副作用⁶。

(2) SOUL試驗

SOUL是一項規模更大的第四期臨床試驗，著重於檢驗口服semaglutide對心血管結果的潛在保護作用。該試驗納入約9,654位第2型糖尿病且具有既存心血管疾病或高風險的成人，隨機分配接受口服semaglutide（最高每日14 mg）或安慰劑治療，追蹤時間中位約3.5年⁷。研究結果於2024年發表，顯示口服semaglutide在主要心血管終點方面達成統計學上的顯著優效性。與安慰劑相比，口服semaglutide顯著降低MACE發生風險，包含心血管死亡、非致命性心肌梗塞與中風（HR 0.86，具統計意義）。此外，semaglutide也在控制體重與血糖方面展現一致療效，並降低新發腎功能惡化風險。安全性方面，整體耐受性良好，最常見的不良反應仍為輕中度的胃腸道症狀⁷。

PIONEER 6試驗證實了口服semaglutide在高風險糖尿病族群中具有良好的心血管安全性，而SOUL試驗更進一步顯示其具備顯著降低心血管事件的潛力。兩項試驗結果支持口服semaglutide不僅可有效控制血糖，亦具心血管與代謝多重益處，為第2型糖尿病合併心血管風險患者提供一項具吸引力的治療選擇。

Semaglutide減重治療領域的效果

在糖尿病以外，GLP-1RA在體重管理方面的潛力亦被深入挖掘。基於SUSTAIN及PIONEER研究中觀察到的顯著體重下降效果，於是高劑量版本的semaglutide，並以Wegovy為商品名，在2021年正式上市，用於治療肥胖症或超重且伴有相關合併症（如高血壓、高血脂、阻塞性睡眠呼吸中止症等）的患者。Wegovy在STEP系列試驗中展現出空前的體重減輕效果，以每星期2.4mg治療68周，平均體重減輕幅度達15%以上⁸，遠超過以往減重藥物的成果，為肥胖症治療帶來革命性的改變。無論是單純肥胖族群、有第2型糖尿病合併肥胖的族群，或是配合行為治療輔助的患者，STEP-1至STEP-4均證明高劑量semaglutide可帶來極具臨床意義的體重下降效果，且長期維持減重成效，副作用則以胃腸道不適為主，整體耐受性良好⁸。

Semaglutide(Wegovy)在肥胖且具有動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)患者中已證實具顯著的心血管保護效果。近期臨床研究進一步指出，其潛力可能擴展至心衰竭(Heart Failure, HF)的治療，尤其是射出分率保留型心衰竭(HFpEF)。

SELECT試驗為一項多中心、雙盲、安慰劑對照的大型隨機臨床試驗，納入超過17,600位具有過重或肥胖且具ASCVD病史之受試者，平均BMI為33.4 kg/m²，追蹤平均時間為39.8個月。每週施打2.4毫克的Semaglutide可顯著降低主要不良心血管事件(MACE)，包含心

血管死亡、非致命心肌梗塞與非致命中風（風險比約為0.80）⁹。更重要的是，semaglutide亦可降低心衰竭住院與急診風險，顯示其心臟保護作用可能超越代謝改善的範疇⁹。

在SELECT試驗中的次族群分析發現，約4,286位受試者原先即有心衰竭病史，其中約53%為HFpEF、31%為射出分率降低型心衰竭(HFrEF)，其餘則未明確分類。Semaglutide於所有心衰竭分型中皆表現出一致的療效，其對MACE、心衰竭相關事件、心血管死亡與全因死亡的風險比約介於0.72至0.81之間，支持其在不同HF表型中的廣泛效益¹⁰。

STEP-HFpEF試驗則專為HFpEF合併肥胖患者設計，納入超過600位受試者，隨機分配接受每週2.4毫克Semaglutide或安慰劑，共52週。結果顯示semaglutide可使體重平均減少11%，並顯著提升Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire臨床總分(KCCQ-CSS)與6分鐘步行距離，儘管未就心衰竭臨床終點進行統計檢定，然於症狀與生活品質改善方面已具臨床意義¹¹。FLOW研究的子分析指出，在具有第二型糖尿病與慢性腎臟病的高風險族群中，semaglutide可使首次心衰竭事件或心血管死亡的合併風險下降27%。此外，性別分析顯示女性HFpEF患者於semaglutide治療下的體重減少幅度(9.6%)高於男性(7.2%)，但於心衰竭症狀改善方面則無明顯差異，此結果可能有助於日後針對性別差異進行個別化治療規劃¹²。

Wegovy於2024年3月獲美國FDA核准用於減少具ASCVD病史之肥胖成人的MACE風

險，儘管尚未獲得針對HF的適應症，但已有meta分析顯示其可將心血管死亡或心衰竭住院風險降低高達69%¹³。未來仍需更多以心衰竭為主要終點的隨機對照試驗，以確認其在心衰竭標準治療中的定位。目前證據支持semaglutide對於肥胖、HFpEF與ASCVD共病患者具有潛在益處。

Wegovy(semaglutide)近年來在nonalcoholic steatohepatitis (NASH非酒精性脂肪性肝炎，現稱metabolic associated steatohepatitis簡稱MASH)領域的臨床研究亦展現出顯著進展。在早期的第二期試驗中，研究團隊針對320名經肝臟切片檢查證實有中度至重度纖維化(F2-F3)且罹患NASH的患者進行每日皮下注射semaglutide(劑量為0.1、0.2或0.4毫克)長達72週，結果顯示0.4毫克組的NASH緩解率高達59%，顯著優於安慰劑組的17%，但在纖維化改善方面則未達顯著差異¹⁴。此後一項針對該研究的AI病理評估次分析進一步佐證此結論，顯示semaglutide能顯著提升NASH緩解率並以連續量化方式觀察到纖維化有顯著改善趨勢¹⁵。對合併代償性肝硬化的NASH患者進行的研究亦發現，semaglutide在改善NASH活性與代謝指標方面具有正面效果，但對於進一步纖維化反轉效果有限¹⁶。在針對較輕微NAFLD患者的研究中(無NASH診斷或無肝穿刺)，也發現semaglutide具有改善肝脂肪含量的潛力。突破性進展出現在ESSENCE第三期臨床試驗，此試驗納入具F2-F3期纖維化的MASH患者，給予每週2.4毫克semaglutide長

達72週，結果顯示有62.9%的患者達到NASH緩解且未伴隨纖維化惡化，明顯優於安慰劑組的34.3%；此外有36.8%患者出現纖維化改善至少一級且未惡化NASH(對比安慰劑為22.4%)，以上皆具統計學顯著性。該研究亦確認semaglutide的安全性良好，常見副作用為胃腸道不適，停藥率低於3%¹⁷。作用機轉方面，Wegovy能透過減重、改善脂肪分布、改善胰島素敏感性、抗發炎等多重路徑抑制肝臟發炎與纖維化進展，且AI病理量化資料亦支持其抗纖維化潛力。目前已向美國FDA提出用於MASH的適應症擴大申請，該申請獲得優先審查資格，預期2025年內有望完成審查，若通過將成為首個經由代謝改善路徑獲核准的MASH治療藥物，填補目前無特效藥的治療空缺。總結而言，Wegovy自第二期至第三期臨床研究皆展現出一致的療效，特別在NASH緩解與部分纖維化改善上達到重要里程碑，為未來MASH整合性治療開啟新篇章。

Dulaglutide

Dulaglutide(商品名:Trulicity)是由美國製藥公司 Eli Lilly and Company(禮來公司)開發與上市的藥品。該藥於2014年獲得美國FDA核准，用於治療第二型糖尿病，屬於長效型GLP-1 RA，每週注射一次，亦具心血管保護潛力。

REWIND試驗

REWIND試驗於2019年發表，是一項針對第二型糖尿病患者的血管預防研究，評估每

週一次注射dulaglutide的效果。試驗納入9,901名平均HbA1c為7.3%的病患，其中75%為未發生過心血管事件的初級預防族群，追蹤時間長達5.4年。主要評估指標為MACE三合一心血管終點（心血管死亡、非致命性心肌梗塞與中風）。結果顯示，dulaglutide組MACE發生率為12.0%，顯著低於安慰劑組的13.4%(HR 0.88, P=0.026)。此外，dulaglutide也有助於體重與血糖控制，並顯示出腎臟保護趨勢。REWIND試驗證實dulaglutide能有效降低心血管風險，特別是在初級預防族群中，對糖尿病整體治療策略具重要啟示¹⁸。

REWIND進一步指出，dulaglutide可減緩NT-proBNP升高，暗示其可能降低心臟負擔與改善預後，雖該指標非硬性臨床終點，但具生物學意義。從機轉角度分析，dulaglutide可改善心肌線粒體功能，減少氧化壓力與纖維化，並可能抑制不良心肌重塑，支持其對糖尿病性心肌病變具有保護作用¹⁹。REWIND試驗的CKD次族群分析顯示dulaglutide在CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73m² 或尿蛋白陽性）患者中，仍能有效降低MACE，在CKD患者中的心血管與腎臟保護效果穩定²⁰。後續以腎臟為主要終點的研究強調了dulaglutide降低eGFR下降與減少蛋白尿的能力²¹。REWIND分析結果顯示，無論是否有心衰竭病史，dulaglutide均能有效降低主要心血管不良事件(MACE)發生風險，其中無心衰竭者的效果最為顯著。至於心衰竭住院風險，dulaglutide並未顯著改變其發生率，顯示用藥安全性良好。此外，

dulaglutide亦未增加全因死亡風險。整體而言，該研究支持dulaglutide可廣泛應用於第二型糖尿病族群中，即使合併心衰竭也屬安全且具保護效益的選擇。目前dulaglutide在心衰竭領域尚缺乏針對HFpEF或HFrEF的專設隨機對照試驗，現有資料大多為事後次級分析，故對其在心衰的應用仍需審慎評估。臨床上，其常見副作用與同類藥物一致，包括噁心、腹瀉與胃腸道不適，使用時亦應監控腎功能與胰臟炎風險。總體而言，dulaglutide於第二型糖尿病合併心血管高風險患者中的MACE風險降低已具證據支持。

總結與回顧

回顧GLP-1RA領域的發展，從liraglutide到semaglutide，每個階段的臨床試驗皆奠定了GLP-1RA在糖尿病與慢性病治療上的核心地位。Liraglutide(Victoza)在降低HbA1c的同時，具體重下降與低低血糖風險的優勢。LEADER試驗則是首度從心血管保護角度證明liraglutide能降低MACE發生率與死亡率。Semaglutide的發展則更為全面。SUSTAIN試驗顯示其在血糖與體重控制上均優於其他對照藥物，SUSTAIN-6亦確認其心血管保護效果。FLOW試驗進一步證實semaglutide具延緩腎病惡化與降低心血管併發症風險的潛力。隨口服劑型Rybelsus推出，PIONEER系列試驗證明口服semaglutide在多種治療背景下的療效與安全性，PIONEER-6與SOUL試驗更顯示其在MACE預防上的顯著優勢，並具備體重、血糖與腎功能的多重獲益。

Dulaglutide(Trulicity)則於REWIND試驗中展現穩定的心血管保護趨勢，雖部分指標未達顯著性，但在綜合心血管終點與心衰竭相關生物標記方面顯示正向結果。機轉研究亦指出其可改善心肌線粒體功能與減少纖維化，有助於糖尿病性心肌病變的保護。

整體而言，GLP-1RA類藥物的臨床證據已由降血糖擴展至多器官保護。從liraglutide的基礎建立、semaglutide的全面突破及dulaglutide的穩定發展，GLP-1RA正逐步成為整合性慢性病治療的關鍵藥物。未來隨更多臨床數據與適應症的拓展，其角色將更具戰略價值，為代謝疾病患者帶來更多希望。

參考文獻

1. Steven PM, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-22.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Ken F, et al: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11-22.
3. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ: Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017 Mar; 3(1): 3-14.
4. Steven PM, Stephen CB, Agostino C, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19): 1834-44.
5. Vlado P, Katherine RT, Peter R, et al: Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024 Jul 11; 391(2): 109-21.
6. Mansoor H, Andreas LB, Morten D, et al: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 29; 381(9): 841-51.
7. Darren KM, Nikolaus M, Sharon LM, et al: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 May 29; 392(20): 2001-12.
8. Natasha CB, Melanie JD, Ildiko L, et al: Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab* 2023 Jan; 25(1): 18-35.
9. Lincoff AM, Kirstine BF, Helen MC, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023 Dec 14; 389(24): 2221-32.
10. John D, Subodh V, Benjamin MS, et al: 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): 773-86.
11. Mikhail NK, Steen ZA, Barry AB, et al: Semaglutide in patients with heart failure

- with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 Sep 21; 389(12): 1069-84.
12. Richard EP, Katherine RT, Peter R, et al: Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW Trial. *J Am Coll Cardiol* 2024 Oct 22; 84(17): 1615-28.
13. Mikhail NK, John D, Richard P, et al: 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): 949-61.
14. Philip NN, Kristine B, Kenneth C, et al: A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021 Mar 25; 384(12): 1113-24.
15. Vlad R, Sven F, Cynthia AB, et al: Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase II trial of semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2024 Jul 1; 80(1): 173-85.
16. Rohit L, Manal FA, Matthew JA, et al: Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023 Jun; 8(6): 511-22.
17. Arun JS, Philip NN, Iris K, et al: Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025 Jun 5; 392(21): 2089-99.
18. Hertzog CG, Helen MC, Gilles RD, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13; 394(10193): 121-30.
19. Saiyang X, Min Z, Wenke S, et al: Long-term activation of glucagon-like peptide-1 receptor by dulaglutide prevents diabetic heart failure and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2022 Oct 4; 11(19): e026728.
20. Hertzog CG, Helen MC, Gilles RD, et al: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13; 394(10193): 131-8.
21. Fady TB, Hertzog CG, Raleigh M, et al: Dulaglutide and kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: A REWIND post hoc analysis. *Diabetes Care* 2023 Aug 1; 46(8): 1524-30. 